Проблемна стаття / *Problem article*

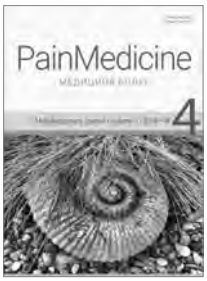
Том 3, №4 • 2018

PainMedicine Journal

Медицина Болю // Медицина Боли

www.painmedicine.org.ua

Міждисциплінарний • Науково-практичний журнал



DOI: 10.31636/pmjua.v3i4.1

Основы современной теории феномена “боль” с позиции системного подхода. Нейрофизиологические основы. Часть 1-ая: краткое представление ключевых субклеточных и клеточных структурных элементов центральной нервной системы

[1]Побережный В. И., [2]Марчук А. В., [1]Швыдюк О. С., [1]Петрик И. Ю., [3]Логвинов А. С.

[1] ЧП “Медицинские инновационные технологии”
[2] Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова
[3] Винницкий областной центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф

Резюме. *Феномен “боль” представляет собой психофизиологическое явление, которое актуализируется в сознании человека в результате системной реакции его организма на определённые внешние и внутренние стимулы. В основе соответствующих психических процессов лежат определённые нейрофизиологические процессы, которые в свою очередь обусловливаются определённой формой системной структурно-функциональной организации центральной нервной системы (ЦНС). Таким образом, системная структурно-функциональная организация ЦНС человека, определяя в конкретном интервале времени соответствующее его психофизиологическое состояние, обусловливает его психоэмоциональные состояния или реакции, проявляющиеся феноменом “боль”.*

Нервная система организма человека имеет иерархическое строение и представляет собой морфологически и функционально целостную совокупность различных, взаимосвязанных его нервных, структурных образований. Основой структурных образований нервной системы является нервная ткань. Она представляет собой систему взаимосвязанных дифферонов нервных клеток, нейроглии и глиальных макрофагов, обеспечивающих специфические функции восприятия раздражений, возбуждения, генерации нервного импульса и его передачи.

Нейрон и каждый его компартмент (шипики, дендриты, сома, аксон) является автономным, пластичным, активным, структурным образованием со сложными вычислительными свойствами. Один из них – дендриты – играет ключевую роль в интеграции и обработке информации.

Дендриты, вследствие своей морфологии, обеспечивают нейроны уникальными электрическими и пластическими свойствами и обусловливают вариации их вычислительных свойств. Морфология дендритов: 1) определяет – а) количество и тип контактов, которые может образовать конкретный нейрон с другими нейронами; б) сложность, многообразие его функций; в) его вычислительные операции; 2) обусловливает – а) вариации вычислительных свойств нейрона (вариации разрядов между всплесками и регулярными формами пульсации); б) обратное распространение потенциалов действия.

Дендритные шипики способны образовывать синаптическое соединение – один из главных факторов увеличения разнообразия форм синаптических связей нейронов. Их объём и форма могут изменяться на протяжении короткого интервала времени, а сами они могут поворачиваться в пространстве, появляться и исчезать. Шипики играют ключевую роль в выборочном изменении силы синаптических связей в течение процесса запоминания и обучения.

Глиальные клетки являются активными участниками диффузной передачи нервных импульсов в мозге. Астроциты формируют трёхмерное, функционально "синцитиоподобное" образование, внутри которого находятся нейроны, обусловливая таким образом специфическое для них микроокружение. Они и нейроны структурно-функционально взаимосвязаны, на основе чего происходит их перманентное взаимодействие. Олигодендроциты обеспечивают условия для генерации и передачи нервных импульсов по отросткам нейронов и играют существенную роль в процессах их возбуждения и торможения. Микроглиальные клетки играют важную роль в формировании мозга, особенно в формировании и поддержании синапсов.

Таким образом, ЦНС следует рассматривать как единое, функционально "синцитиоподобное", структурное образование. Вследствие того, что трёхмерное распределение дендритных ветвей в пространстве имеет важное значение для определения типа информации, поступающей к нейрону, при анализе реализации их функций необходимо учитывать трёхмерность их структуры.

Ключевые слова: *феномен "боль", центральная нервная система, нервная ткань, нейрон, шипики, дендриты, сома, аксон, вычислительные свойства, глиальные клетки, астроциты, олигодендроциты, микроглиальные клетки.*

"When one burns one's bridges,
what a very nice fire it makes"

Dylan Thomas

Феномен "боль" представляет собой психофизиологическое явление, которое актуализируется в сознании человека в результате системной реакции его организма на определённые внешние и внутренние стимулы. Проявляется он соответствующими психоэмоциональными реакциями и/или состояниями человека, которые формируются определёнными психическими процессами. Эти психические процессы в своей совокупности представляют собой психогенный компонент феномена "боль" [1, 2].

В настоящее время современная научная психология основывается на принципе психофизиологического единства, с точки зрения которого, "сохраняя своё качественное своеобразие, психика имеет материальную, нейрофизиологическую основу" [3]. Согласно ему, в основе соответствующих психических процессов лежат определённые нейрофизиологические процессы. В свою очередь, соответствующие нейрофизиологические процессы обусловливаются определённой формой системной структурно-функциональной организации центральной нервной системы (ЦНС).

Исходя из этого, следует, что системная структурно-функциональная организация ЦНС человека, определяя в конкретном интервале времени соответствующее его психофизиологическое состояние, обусловливает его психоэмоциональные состояния или реакции, проявляющиеся феноменом "боль". Нейрофизиологические процессы, лежащие в основе проявления этого феномена, формируют его нейрогенный (невропатический) компонент [1, 2]. Определённые аспекты представления этих нейрофизиологических процессов были отображены в литературе в виде соответствующих концепций, теорий, "моделей" [4–11].

С начала 2000-х годов в публикациях поднимается вопрос о смене парадигм взаимоотношений и взаимодействий как между нейронами, так и между ними и глиальными клетками [12], а также парадигмы их участия в процессах возбуждения и торможения передачи нервного импульса. Соответственно этому должны формироваться современные, объективные представления системной структурно-функциональной организации ЦНС.

Нервная система организма человека имеет иерархически организованное строение и представляет собой морфологически и функционально целостную совокупность различных взаимосвязанных структурных образований [13–15]. Она интегрирует и координирует процессы его чувствительности, деятельности эффекторных структурных образований и двигательной активности соответственно условиям внутренней и внешней его среды.

Структура (< лат. structūra – строение, устройство; связь или расположение составных частей) – совокупность устойчивых связей частей объекта, обеспечивающих его целостность и тождественность самому себе, т.е. сохранение основных свойств при различных внешних и внутренних изменениях [16].

Напомним, что в условиях динамически изменяющейся окружающей среды – результаты деятельности определённых структурных образований организма человека, соответствующих иерархических уровней его системной организации, – направлены на сохранение его целостности.

Процессы регуляции деятельности конкретных структурных образований организма обусловливаются не только изменением величины параметров окружающей или внутренней его среды, но и *соответствующими процессами их координации и интеграции.* Этими процессами в конечном итоге совместно обеспечивается управление процессов жизнедеятельности организма, как на соответствующих иерархических уровнях системной его организации, так и на уровне его в целом. В настоящее время различают три способа регуляции: ***полевой (волновой)*** [17], ***гуморальный и нейрорефлекторный.***

Посредством нервной системы происходит управление (т.е. регуляция, координация и интеграция) деятельности структурных образований организма человека – клеточного, тканевого, органного и организменного иерархических уровней системной его организации. Она имеет кардинальное значение в реализации процессов их регуляции, но осуществление ею своих функций в целом и в полной мере возможно только в неразрывной взаимосвязи и взаимоотношении, согласованном взаимодей-

ствии и взаимосодействии с эндокринной и иммунокомпетентной системами [2, 9, 10].

Заметим, что в основе процессов интеграции и координации деятельности структурных образований организма человека – клеточного, тканевого и органного уровней системной его организации – лежат механизмы межклеточной коммуникации [20]. Её средства для клеток его организма являются определёнными сигналами из окружающей их среды [2]. Они детерминируют соответствующие их реакции, которые проявляются внутри них изменением: а) определённых биохимических процессов, лежащих в основе соответствующих процессов их жизнедеятельности; б) формы системной структурно-функциональной их организации; в) алгоритма и уровня экспрессии соответствующих генов; г) формы структурной их организации (морфологии). Таким образом, внешние сигналы из окружающей клетки среды имеют регулирующее значение для их физиологических процессов и направленности их функциональной активности. Вследствие этого они определяют их поведение (развитие), жизнеспособность, выживание, способность к делению и дифференцировке или гибель.

Сигнал (< лат. signum знак) – условный знак, *физический процесс или явление,* несущее сообщение (информацию) о каком-либо событии, состоянии объекта наблюдения, *передающее команды управления,* указания, оповещения и т.д. [21–24].

По своей природе внешние сигналы можно разделить на три группы: а) физические (например, электромагнитные волны); б) химические (например, биологически активные вещества – БАВ); в) физико-химические (например, нервный импульс) [2]. В зависимости от наличия специализированных, способных к восприятию внешнего сигнала структур (рецепторов) на мембране клетки – всё многообразие действующих механизмов межклеточной коммуникации можно разделить на две большие группы [20]: **1)** сигнализация, протекающая без участия рецепторов; **2)** сигнализация, для реализации которой необходимы рецепторы. Первая обеспечивается благодаря наличию особых контактов между клетками (встречается между клетками в пределах одной ткани), а вторая протекает как между клетками в пределах одной ткани, так и между клетками разных тканей.

Ключевые субклеточные и клеточные элементы центральной нервной системы, участвующие в формировании феномена “боль”

Предисловие. Основой структурных образований нервной системы является **нервная ткань**. Она представляет собой систему взаимосвязанных дифферонов нервных клеток, нейроглии и глиальных макрофагов, обеспечивающих специфические функции восприятия раздражений, возбуждения, генерации нервного импульса и его передачи [25]. В каждой части нервной системы клеточно-дифферонный состав нервной ткани и её морфофункциональные особенности неповторимы. В ней различают три типа клеток – *нервные, глиальные и микроглиальные*.

Клеточный дифферон, или гистогенетический ряд – это совокупность клеток определённого типа (определённой популяции), находящихся на разных этапах дифференцировки. Исходными клетками дифферона являются стволовые клетки, далее идут несколько переходных этапов – полустволовые, молодые (бластные) и созревающие клетки, и, наконец, зрелые, или дифференцированные клетки. Различают полный дифферон – когда в ткани содержатся клетки всех этапов развития (например, эритроцитарный дифферон в красном костном мозге или эпидермальный дифферон в эпидермисе кожи), и неполный – когда в тканях содержатся только переходные и зрелые или даже только зрелые формы клеток (например, нейроциты ЦНС).

Дифферон – совокупность клеточных форм, составляющих линию дифференцировки или ряд клеток на разных стадиях дифференцировки, развивающихся из одной изначальной клетки.

Ткань – исторически (филогенетически) сложившаяся система клеток и внеклеточных структур, обладающая общностью строения, а иногда и происхождения, и специализированная на выполнении определённых функций.

Орган (< др.-гр *ὄργανον* – инструмент) – обособленная совокупность различных типов клеток и тканей, выполняющая определённые функции в живом организме.

Нервные клетки (нейроны, *neuronum* < др.-греч. *νεῦρον* – волокно, нерв) – основные гистологические элементы нервной ткани, которые способны преобразовывать воздействие факторов (сигналы) внешней или внутренней среды организма человека в нервное возбуждение. Они осуществляют восприятие (получение), хранение, преобразование (обработку) сигнала (информации) и передачу его другим нервным клеткам или клеткам-эффекторам через синапсы с помощью электрических и химических сигналов с целью реализации своей регуляторной функции. Нейроны относятся к возбудимым клеткам организма человека.

Термин “нейрон” (нем. *neuron*) для обозначения нервных клеток введён Г. В. Вальдейером (H.W. Waldeyer) в 1881 году [26].

Способность нейронов воспринимать, хранить, преобразовывать и передавать сигналы (информацию) в литературе называют “вычислительным” (< англ. *computation*) его свойством.

Синапс (< гр. σύναψις < συνάπτειν – обнимать, обхватывать, пожимать руку) – место контакта между двумя нейронами или между нейроном и получающей сигнал эффекторной клеткой, посредством которого происходит передача нервного импульса между двумя клетками. Термин был введён английским физиологом Ч. Шеррингтоном (Ch. S. Sherrington) в 1897 г. Однако сам Ч. Шеррингтон утверждал, что получил идею этого термина в разговоре от физиолога М. Фостера (M. Foster) [27].

Возбудимость – способность клетки реагировать на раздражение изменением свойств её молекулярных структур и генерацией потенциала действия, которые обусловливают процесс возбуждения. В отличие от неё, раздражимость – способность живых организмов и структурных его образований (клеток, тканей, органов) реагировать на внешнее воздействие изменением своих физико-химических и физиологических свойств [28–32].

Возбуждение в физиологии – реакция высокодифференцированных клеток тканей на раздражение, проявляющаяся в изменении физико-химических свойств их мембраны и цитоплазмы, которое обусловливает реализацию их специфической функции. В организме человека различают три типа возбудимых клеток (с соответствующими проявлениями возбуждения): а) нервные (проведение нервного импульса); б) мышечные (сокращение); в) секреторные (секреция БАВ). При возбуждении клетка переходит из состояния относительного физиологического покоя к состоянию физиологической активности.

Нервный импульс – волна возбуждения, которая распространяется по отростку нервной клетки в ответ на его раздражение и обеспечивает передачу сигнала от его рецепторных структурных образований другим клеткам – нервным или эффекторным. Физиологической основой нервного импульса является потенциал действия, возникающий у нервных клеток в результате восприятия и преобразования соответствующего раздражения.

Нейроны генерируют два типа электрических потенциалов: электротонический потенциал и потенциал действия. **Электротонический потенциал** – это локальный потенциал, который распространяется пассивно, а не активно, вследствие изменения в ионной проводимости (которая, в свою очередь, порождает электрический ток – носителем заряда являются ионы).

Потенциал действия (ПД) – волна возбуждения, перемещающаяся по мембране клетки в виде кратковременного изменения мембранного потенциала на небольшом её участке – наружная поверхность этого участка становится отрицательно заряженной по отношению к внутренней её поверхности. Он имеет определённые фазы [33, 34]: 1) предспайк – процесс медленной деполяризации мембраны до критического уровня деполяризации (местное возбуждение, локальный ответ); 2) пиковый потенциал, или спайк, состоящий из восходящей части (деполяризация мембраны) и нисходящей части (реполяризация мембраны); 3) отрицательный следовой потенциал – от критического уровня деполяризации до исходного уровня поляризации мембраны (следовая деполяризация); 4) положительный следовой потенциал – увеличение мембранного потенциала и постепенное возвращение его к исходной величине (следовая гиперполяризация). Потенциал действия отличается от потенциала покоя – мембранного потенциала возбудимой клетки в невозбуждённом состоянии, который представляет собой разность электрических потенциалов, имеющихся на внутренней и наружной сторонах мембраны, и составляет у теплокровных 55–100 мВ [35]. У нейронов и нервных волокон – обычно составляет 70 мВ.

I. Нейрон имеет сложное строение (рис. 1) и узкую специализацию [25, 36, 37]. Он состоит из тела (сомы) и отростков (дендритов и аксона). У нейрона имеется развитый цитоскелет, который проникает в его отростки и поддерживает его форму. Состоит он из разного диаметра фибрилл: микротрубочки, состоящие из тубулина (d: 20–30 нм), нейрофиламенты (d: 10 нм) и микрофиламенты (d: 5 нм), состоящие из актина и миозина. Микротрубочки и нейрофиламенты обеспечивают внутриклеточный транспорт органелл и веществ, в том числе и упакованных в мембранные пузырьки (например, нейромедиаторы).

Характерным для тела нейрона является содержание ядра с большим количеством пор и значительно развитого шероховатого и гладкого эндоплазматического ретикулума с активными рибосомами и аппаратом Гольджи. В отростках нейрона отмечается наличие большого количества различных по форме и длине митохондрий.

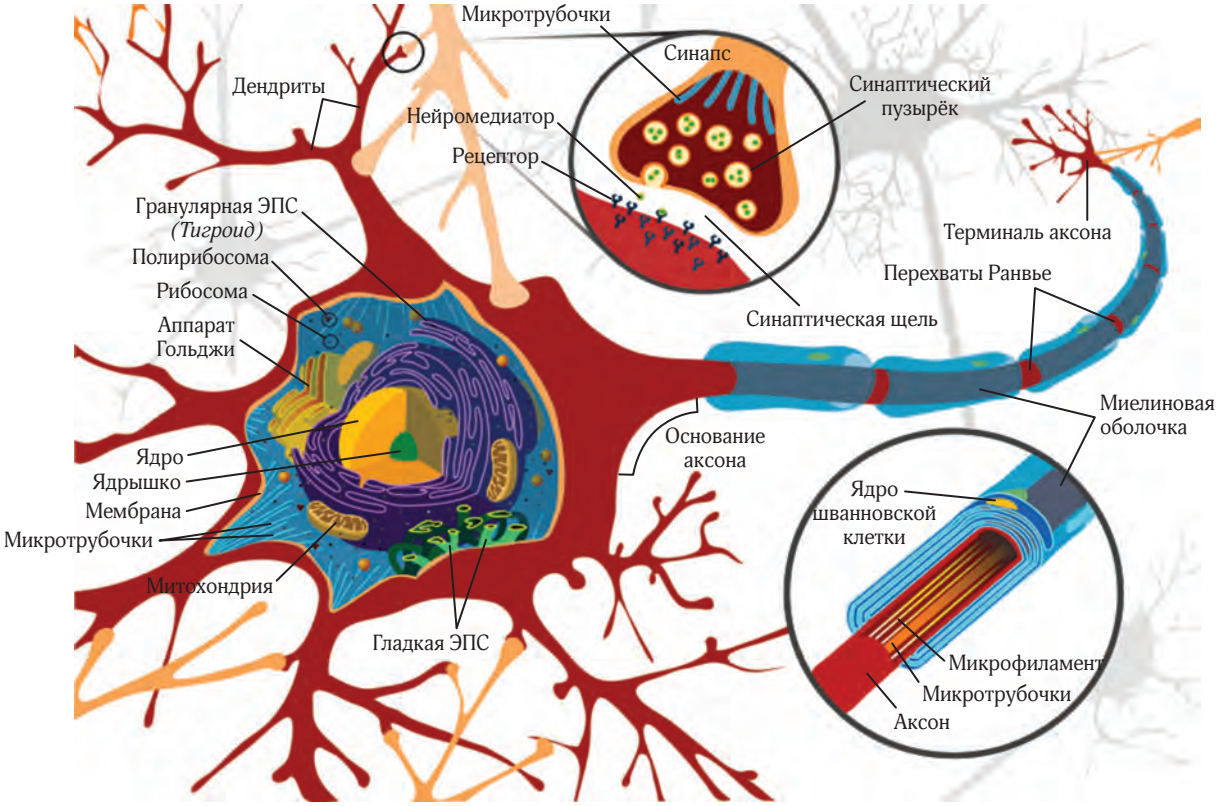


Рис. 1. Схема строения нейрона.

[Mariana Ruiz LadyofHats (original English version) Wassily (Russian translation)]

Например, в пирамидальных нейронах коры головного мозга содержится огромное количество митохондрий. Форма их в отростках и теле имеет отличительные особенности (рис. 2). В дендритах митохондрии имеют сильно удлинённую форму, напоминающую под микроскопом "макаронину". В теле они такие же удлинённые, но сливаются между собой, формируя густую сеть. В аксоне митохондрии гораздо короче, а многие – практически шарообразной формы. Отличительной особенностью аксональных митохондрий являются не только их размеры, но и их мобильность – они постоянно передвигаются по нему в обе стороны по микротрубочкам, протянутым вдоль аксона [38].

Некоторые исследователи указывают на то, что в дендритах, как в проксимальных, так и в дистальных их участках, имеются гладкий эндоплазматический ретикулум и "гигантские" по размеру и сильно разветвлённые по форме митохондрии [39].

1. Учитывая то, что **митохондрии** участвуют в кардинальных физико-химических процессах нейронов, которые лежат в основе процессов их жизнедеятельности, детерминируют реализацию их физиологических функций и соответственно обусловливают их морфогенез, – следует уделить им больше внимания.

Митохондрия (гр. *μίτος* – нить и *χόνδρος* – зёрнышко, крупинка) – двухмембранный сферический либо эллипсоидный органоид диаметром 0,25–1 мкм и длиной 1,5–10 мкм (рис. 3). Она играет ключевую роль в поддержании клеточного метаболического гомеостаза [41, 42]. Основными функциями митохондрии является окисление органических соединений и использование энергии, освобождающейся при их распаде, для генерации электрического потенциала, синтеза АТФ и термогенеза. Эти три процесса осуществляются за счёт движения электронов по электронотранспортной цепи белков её внутренней мембраны. Также в них происходит синтез органических веществ и образование рибосом. В настоящее время выявлена ещё одна важная функция митохондрий – регуляция уровня кальция в нейронах [40]. ***Заме-***

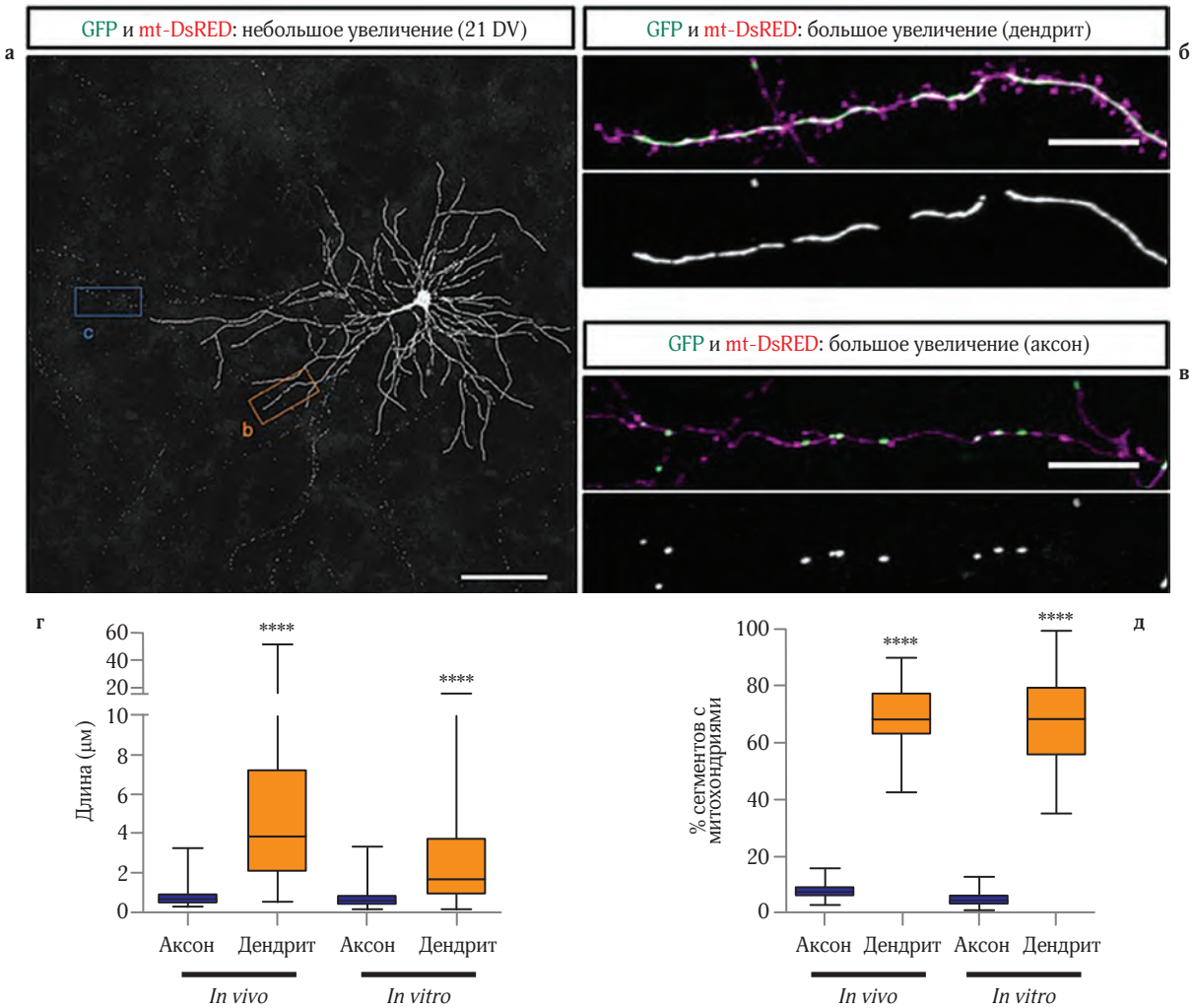


Рис. 2. Пирамидальный нейрон (а) и митохондрии, "подсвеченные" флуоресцентными цветными протеинами в его дендритах (б) и аксонах (в). *На графиках показаны линейные размеры митохондрий в аксонах и дендритах (г) и доля длины аксонов и дендритов, которая занята митохондриями (д) [40]. GFP – green fluorescent protein (красный флуоресцентный протеин); mt-*DsRED *– mitochondria matrix-targeted red fluorescent protein (митохондриальный матрикс-нацеленный красный флуоресцентный протеин);* (21 DV – vitroday 21)

Рис. 3. Схема строения митохондрии (www.wikimedia.org)

тим, что обеспечение цитоплазмы АТФ и участие в регуляции Ca^{2+} относятся к основным функциям митохондрий.

Впервые митохондрии в виде гранул в мышечных клетках наблюдал в 1850 г. Р. Кёлликер (R. A. von Kolliker). Позднее, в 1898 г., Л. Михаэлис (L. Michaelis) показал, что они играют важную роль в дыхании.

В целом весь процесс энергообразования в митохондриях может быть разбит на четыре основные стадии, первые две из которых протекают в матриксе, а две последние – на кристах митохондрий:

1. Превращение поступивших из цитоплазмы в митохондрию пирувата и жирных кислот в ацетил-КоА.
2. Окисление ацетил-КоА в цикле Кребса, ведущее к образованию НАДН и двух молекул CO_2.
3. Перенос электронов с НАДН на кислород по дыхательной цепи с образованием H_2O.
4. Образование АТФ в результате деятельности мембранного АТФ-синтетазного комплекса.

Митохондрии представляют собой пластичные [43], динамически изменяющиеся, мобильные структурные субклеточные образования. Движение митохондрий [44], располагающихся внутри аксонов и внутри дендритов, обеспечивается двумя разными моторными белками: TRAK1 и TRAK2 [41].

Митохондрии участвуют в динамических процессах, таких как *митофагия и митохондриальный биогенез, митохондриальное слияние и деление.*

А. Митофагия – селективное разрушение митохондрий путём аутофагии. Впервые этот термин был введён J.J. Lemasters в 2005 году [45], хотя ещё с 1962 года было известно о том, что лизосомы клеток печени содержат фрагменты митохондрий [46]. Митофагия относится не только к повреждённым митохондриям, но и к неповреждённым [47].

Б. Митохондрии являются самовоспроизводящимися органеллами, но тем не менее являются зависимыми от экспрессии отдельных ядерных генов. В настоящее время развиваются представления об их роли в регуляции биогенеза митохондриальной ДНК (мтДНК). Более широко обсуждается так называемая “транскрипционная парадигма биогенеза митохондрий”, согласно которой транскрипция и репликация мтДНК контролируются многоуровневой системой ядерных факторов [48–52].

Считается, что митохондрии произошли от микроорганизмов, родственных альфа-протеобактериям, которые внедрились в эукариотическую клетку около 2 миллиардов лет назад [53]. Изначально геном этих организмов включал в себя десятки тысяч генов, однако в ходе эволюции большая часть митохондриальных генов мигрировала в ядро [54]. На современном этапе эволюции митохондриальная ДНК млекопитающих представлена ковалентно замкнутой двухцепочечной молекулой, размером около 16 000 пар оснований, и содержит 37 генов, кодирующих 13 ключевых белков электронотранспортной цепи (ЭТЦ), 2 рРНК (12S и 16S РНК) и 22 тРНК [55].

В. С одной стороны, уменьшение размеров митохондрий происходит в результате их деления. Ключевые молекулы (рис. 4), участвующие в этом процессе, на сегодня известны [56]. Одна из них – белок Mff, другая – белок Drp1[40].

С другой стороны, увеличение размеров митохондрий происходит в результате их слияния друг с другом, которое зависит от соответствующего комплекса белков-регуляторов: митофусин-1 (MFN1), митофусин-2 (MFN2) и OPA-1 [42]. После слияния – кристы и большая часть белков дыхательного комплексов остаются стабильными в течение нескольких часов и обеспечивают протекание обмена веществ [57].

В конечном итоге размер и морфология митохондрий определяются соотношением частоты процессов их слияния и разделения (рис. 5). В свою очередь, размеры митохондрий детерминируют морфологию и функции нейронов.

2. Митохондриальный матрикс (матрикс) – ограниченное внутренней мембраной пространство, расположенное внутри митохондрий. Содержимое этого пространства является намного более вязким по сравнению с более водянистой цитоплазмой. В состав матрикса входит множество соединений, которые включают: ферменты, митохондриальную ДНК (кольцевую), рибосомы, малые органические молекулы, нуклеотидные коферменты и неорганические ионы. Ферменты матрикса содействуют реакциям биохимических процессов, ответственных за генерацию (выработку) АТФ, таких как: цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), окислительное фосфорилирование, окисление пирувата и бета-окисление жирных кислот [58].

Состав матрикса на основе его структуры и содержимого создаёт среду, которая детерминирует целенаправленное развитие согласованных анаболических и катаболических процессов. Цепь переноса электронов и ферменты в матриксе играют большую роль в ЦТК и окислительном фосфорилировании. В процессе ЦТК электроны, находящиеся на молекулах НАДН и $ФАДН_2$, переносятся на дыхательную цепь [59], где в ходе реакций окислительного фосфорилирования образуется АТФ [60, 61].

Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса, цитратный цикл, цикл лимонной кислоты [59]) – центральная часть общего пути катаболизма, циклический биохимический процесс, в ходе которого ацетильные остатки (CH_3CO^-) окисляются до диоксида углерода (CO_2). При этом за один цикл образуется 2 молекулы CO_2, 3 НАДН, 1 $ФАДН_2$ и 1 ГТФ (или АТФ) [62].

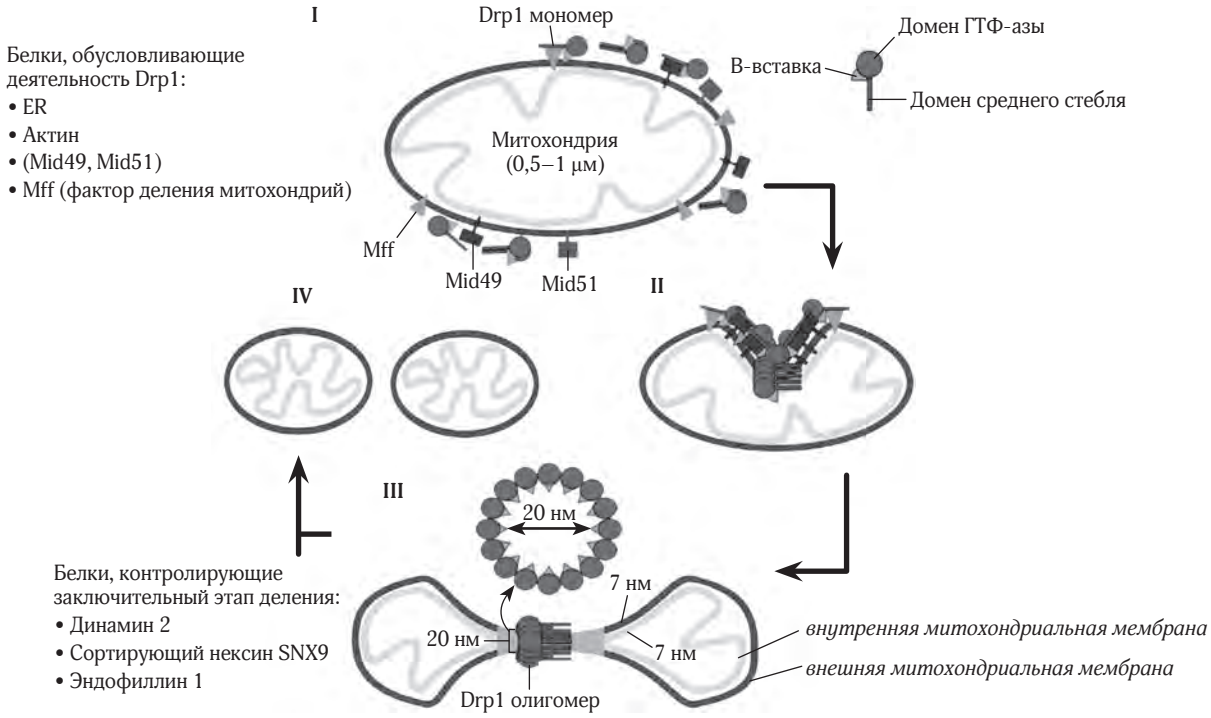


Рис. 4. Механизм разделения митохондрий при участии Drp1 (dynamin-related protein1 – динамин-связанный белок 1) и Mff-рецептора [56]

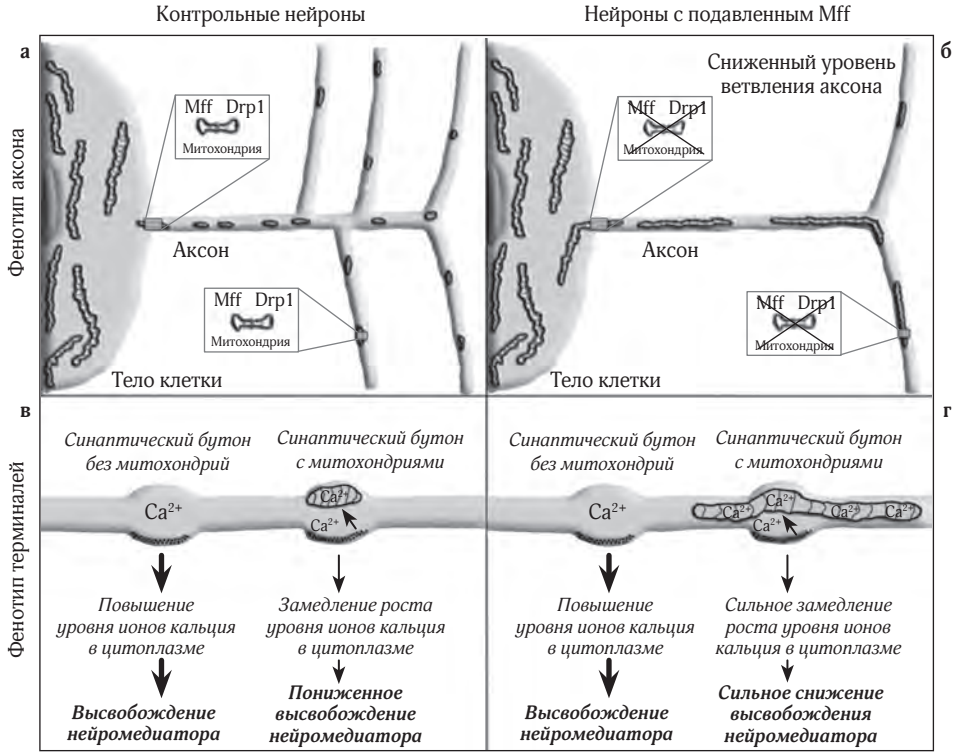


Рис. 5. Общая схема влияния размера митохондрий, контролируемого Mff, на функции и морфологию нейрона [40]. В контрольных нейронах в аксон входят небольшие митохондрии, и их размер поддерживается при перемещении вдоль аксона благодаря балансу между процессами слияния и деления митохондрий (а). Потеря активности Mff приводит к увеличению размера митохондрий, входящих в аксон, а также к сокращению частоты их делений по сравнению с частотой слияний (б). В итоге размеры митохондрий увеличиваются, а ветвление аксона уменьшается. В контрольных нейронах возле 50-ти % пресинаптических расширений (“бутонов”) локализуется небольшая митохондрия (в). При активации нейрона она поглощает некоторое количество поступившего в цитоплазму Ca^{2+}, вследствие чего здесь высвобождается меньше нейромедиаторов, чем в “бутонах” без митохондрии. При подавлении Mff увеличенные митохондрии захватывают больше Ca^{2+}, поступающего в цитоплазму, что значительно уменьшает выброс нейромедиатора в синаптическую щель (г)

ЦТК – это ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей в организме, промежуточный этап между гликолизом и электронотранспортной цепью. Кроме своей значительной энергетической роли, он также выполняет существенную роль в анаболических процессах – *является источником молекул-предшественников,* из которых в ходе других биохимических превращений синтезируются такие важные для жизнедеятельности клетки соединения, как аминокислоты, углеводы, жирные кислоты и др. [59].

Цикл превращения лимонной кислоты в живых клетках (т.е. цикл трикарбоновых кислот) был открыт и изучен немецким биохимиком Х. Кребсом (H. A. Krebs). За эту работу он совместно с Ф. Липманом (F. A. Lipmann) в 1953 г. был удостоен Нобелевской премии.

У эукариотов все реакции цикла Кребса протекают внутри митохондрий, а у большинства бактерий реакции цикла протекают в цитозоле [62].

А. Окислительным фосфорилированием определяют сопряжённую работу электронотранспортной цепи и АТФ-синтазы.

Электронотранспортная цепь (ЭТЦ) (англ. *ETC – Electron transport chain*), или **дыхательная цепь переноса электронов,** – это система трансмембранных белков и переносчиков электронов, необходимых для поддержания энергетического баланса (рис. 6) за счёт переноса электронов и протонов из НАД·Н и $ФАДН_2$ в акцептор электронов. В случае аэробного дыхания акцептором может быть молекулярный кислород (O_2). В случае анаэробного дыхания акцепторами могут быть NO^{3-}, NO^{2-}, Fe^{3+}, фумарат, диметилсульфоксид, сера, SO_4^{2-}, CO_2 и т.д.

ЭТЦ у прокариотов локализована в цитоплазматической мембране, у эукариотов – *на внутренней мембране митохондрий* [63]. Транспорт электрона на всём протяжении цепи протекает самопроизвольно, целенаправленно и с выделением энергии. Энергия, выделяющаяся при переносе электронов, в виде электрохимического потенциала протона (H^+) поступает последовательно от соответствующего звена цепи в межмембранное пространство. Из межмембранного пространства протоны попадают в протонную помпу, где при участии АТФ-синтазы электрохимический протонный потенциал преобразуется в энергию химических связей АТФ.

Система митохондриального окисления – мультиферментная система последовательного транспорта протонов и электронов. Полный комплекс таких ферментов образует “дыхательный ансамбль” (“дыхательную цепь”), в пределах которого атомы водорода отнимаются от субстрата и последовательно передаются от одного переносчика к другому. В конечном итоге атомы водорода передаются на кислород, в результате чего образуется вода. Все ферменты системы митохондриального окисления встроены во внутреннюю мембрану митохондрий. Только первый переносчик протонов и электронов – никотинамидная дегидрогеназа – расположен в её матриксе. Этот фермент отнимает водород от субстрата и передаёт его следующему переносчику.

Полная ЭТЦ состоит из четырёх отдельных мембраносвязанных мультиферментных комплексов, которые принято обозначать цифрами I, II, III, IV. Каждый комплекс состоит, как правило, не менее чем из пяти субъединиц, часть из которых несёт на себе кофакторы, между которыми возможен перенос электронов. Комплексы входят в ЭТЦ в различных соотношениях.

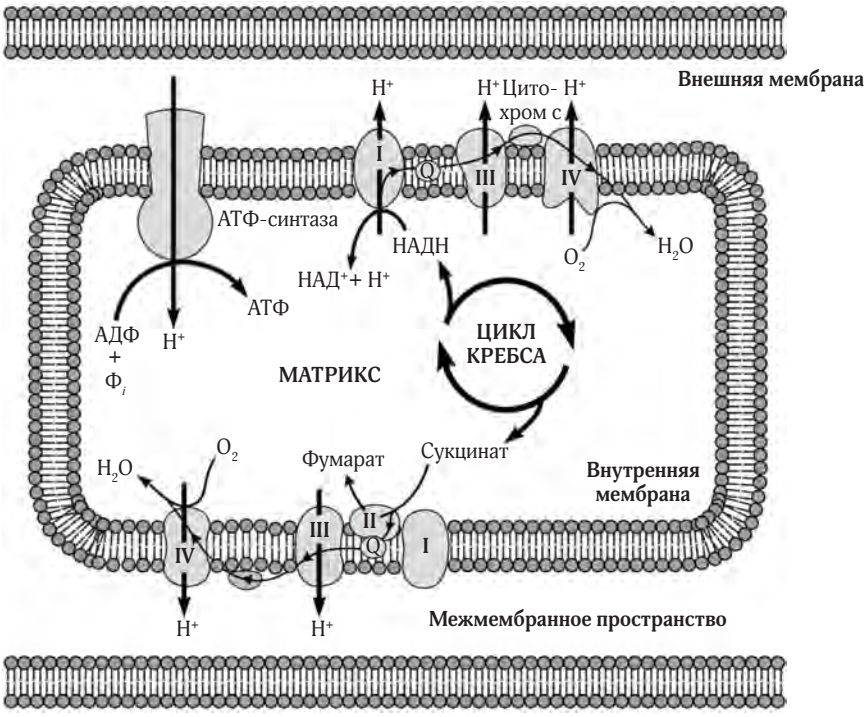


Рис. 6. Электронотранспортная цепь митохондрий

Фракционирование внутренней мембраны митохондрий приводит к разделению митохондриальной электронотранспортной системы на четыре белково-липидных комплекса:

1) НАДН: убихинон – оксидоредуктаза;
2) сукцинат: убихинон – оксидоредуктаза;
3) убихинол: феррицитохром с – оксидоредуктаза;
4) цитохром с: кислород – оксидоредуктаза.

Заключительным звеном ЭТЦ является IV комплекс: Цитохром с – кислород – оксидоредуктаза (цитохромоксидаза). Он состоит из 13 субъединиц, и в нём находятся цитохромы а и а3. Цитохромоксидаза – терминальная оксидаза аэробной дыхательной цепи переноса электронов [64]. В её состав входит как железосодержащий гем, так и атом меди [65]. Она локализуется во внутренней мембране митохондрий всех эукариотов, а также в клеточной мембране многих аэробных бактерий [66].

Функциями IV комплекса являются:

1) принимать электроны от цитохрома с и передавать их на кислород, в результате чего образуется вода;
2) переносить 4 иона H^+ на наружную поверхность внутренней митохондриальной мембраны.

Комплекс IV последовательно окисляет четыре молекулы цитохрома с и, принимая четыре электрона, восстанавливает O_2 до H_2O. При восстановлении O_2 четыре H^+ захватываются из митохондриального матрикса для образования двух молекул H_2O, а ещё четыре H^+ активно перекачиваются через мембрану. Таким образом, цитохромоксидаза вносит свой вклад в создание протонного градиента для синтеза АТФ и является частью процесса окислительного фосфорилирования [64]. Кроме того, этот мультибелковый комплекс играет ключевую роль в регуляции активности всей дыхательной цепи и производстве энергии эукариотической клеткой [67].

Некоторые исследователи выделяют V-комплекс – это фермент АТФ-синтаза, состоящий из множества белковых цепей, подразделённых на две большие группы:

1. Группа формирует субъединицу Fo (олигомицинчувствительная) – её функция каналообразующая. По ней выкачанные наружу протоны водорода поступают в матрикс.
2. Группа образует субъединицу F1 – её функция каталитическая. Она, используя энергию протонов, синтезирует АТФ.

Катализ (греч. *κατάλυσις, καταλύειν* – разрушение) – избирательное ускорение одного из возможных термодинамически разрешённых направлений химической реакции под действием катализатора(ов), который многократно вступает в промежуточное химическое взаимодействие с участниками реакции и восстанавливает свой химический состав после каждого цикла промежуточных химических взаимодействий [68].

Термин “катализ” был введён в 1835 году шведским учёным Йёнсом Якобом Берцелиусом (Jöns Jakob Berzelius).

Строгая последовательность работы каждого звена в цепочке переносчиков электрона определяется последовательностью величины его окислительно-восстановительного потенциала (редокс-потенциала – E_h). Перенос водорода и электронов возможен только в одном направлении – в порядке возрастания E_h: от –0,32V у никотинамидных дегидрогеназ (начальное звено компонента цепи митохондриального окисления) до 0,82V у O_2. Таким образом, передача водорода идёт от более низкого к более высокому E_h. Вещества с положительным E_h окисляют водород (отнимают от него электроны), вещества с отрицательным E_h окисляются самим водородом.

На одной из стадий процесса митохондриального окисления происходит разделение атомов водорода на H^+ и электроны. Протоны остаются временно в окружающей среде, а электроны идут дальше по цепи и в её конце используются для активации O_2. Кислород является конечным акцептором электронов: $O_2 + 4e \rightarrow 2O^{-2}$ (полное восстановление кислорода).

Таким образом, все реакции, происходящие в дыхательной цепи, сопряжены. Переносчики водорода и электронов расположены в строгом порядке, в соответствии с величиной их редокс-потенциала. Энергия разности окислительно-восстановительных потенциалов веществ трансформируется в энергию протонного электрохимического потенциала. Электрохимический градиент обусловливает движение протонов в обратном направлении – с наружной поверхности внутрь. В митохондриях электрохимический градиент обеспечивает синтез АТФ из АДФ (ADP) и неорганического фосфата (P) при катализе АТФ-синтазой.

Окислительно-восстановительный потенциал (редокс-потенциал < англ. *redox – reduction-oxidation reaction,* E_h или Eh) – мера способности химического вещества присоединять электроны (восстанавливаться). Окислительно-восстановительный потенциал выражают в милливольтах (мВ).

По-английски окислительно-восстановительный потенциал называется также reduction potential, т.е., буквально, восстановительный потенциал.

Окислительно-восстановительные реакции (ОВР), редокс-реакции (англ. *redox* < *reduction-oxidation* – восстановление – окисление) – это встречно-параллельные химические реакции, протекающие с изменением степеней окисления двух атомов путём перераспределения электронов: между атомом-окислителем (акцептором) и атомом-восстановителем (донором). Участниками этих реакций являются атомы, входящие в состав реагирующих веществ (или ионов веществ).

Электрохимический градиент, или **градиент электрохимического потенциала,** – совокупность градиента концентрации и мембранного потенциала, которая определяет направление движения ионов через мембрану. Состоит из двух составляющих: химического градиента (градиента концентрации), или разницы в концентрациях растворённого вещества по обе стороны мембраны, и электрического градиента (мембранного потенциала), или разницы зарядов, расположенных на противоположных сторонах мембраны.

Следует отметить, что ещё в 1958 году П. Митчелл (P. Mitchell) и его коллега Дж. Мойл (J. Moyle) пришли к выводу, что ферментативные реакции в живых организмах являются, как правило, векторными [69, 70]. В растворах, например, направление таких реакций не определено, а в клетке – определяется системной, пространственно-временной, функциональной организацией ферментов, которые находятся в структуре её мембран и цитоплазмы. Направленность и строго обусловленная, согласованная последовательность определённых метаболических процессов клетки происходят относительно

соответствующих структурных элементов субклеточных её образований. П. Митчелл и Дж. Мойл назвали это явление *векторным метаболизмом*.

В 1961 году П. Митчелл опубликовал несколько статей, в том числе и небольшую статью в журнале “Nature”, где высказал свои представления о роли мембран в биохимических процессах [71–73]. В 1966 году он сформулировал хемиосмотическая гипотезу, которая давала радикальное решение в проблеме объяснения, а следовательно, и понимания, механизмов целенаправленного преобразования энергии в процессах окислительного и фотосинтетического фосфорилирования [74, 75].

Проведенные эксперименты позволили П. Митчеллу уточнить представления о молекулярно-функциональной организации структуры митохондриальной мембраны, а также подтвердить существование в ней системно организованной цепи ферментов – переносчиков электронов [76–83]. То есть, подтвердить существование в структуре митохондриальной мембраны специфического системно организованного ферментативного комплекса, функцией которого является активный целенаправленный транспорт электронов через неё.

В 1978 г. П. Митчеллу (P. Mitchell) была присуждена Нобелевская премия “за вклад в объяснение переноса биологической энергии и разработку хемиосмотической теории”.

В 1977 г. М. Викстрём (M. K. F. Wikström) показал, что цитохромоксидаза в процессе своей работы перекачивает протоны через мембрану [84]. Этот факт долгое время не воспринимался П. Митчеллом. В дальнейшем экспериментальные данные подтвердили правоту М. Викстрёма, и П. Митчелл признал свою ошибку [85, 86].

Процесс протонного транспорта и сопровождающий его электронный ток через мембрану митохондрий известен как Q-цикл Митчелла (Mitchell’s Q cycle) [87]. С точки зрения системной структурно-функциональной организации клетки – Q-цикл отражает совокупность определённых, системно организованных, согласованных электрохимических процессов, которые происходят на соответствующем этапе процесса её дыхания.

Ещё в 1975 г. П. Митчелл [88] высказал предположение о существовании в Q-цикле двух центров реакций – центра N (electronegative), или I (*inside*, т.е. на внутренней стороне мембраны), и центра P (electropositive), или O (*outside*, т.е. на внешней стороне мембраны). Центр N соответствует хинол-редуктазной точке, а центр P – хинол-оксидазной точке. B. L. Trumpower в своих публикациях представил обоснование рассмотрения Q-цикла как процесса, состоящего из двух полуциклов [89, 90].

Объективность представления о Q-цикле была проверена в многочисленных работах с ингибиторами переноса электронов в комплексе III, важнейшим из которых является антимицин A. В них было показано, что одним из необходимых условий функционирования Q-цикла [91–94] является существование двух стабильных форм семихинона в комплексе III. Другим – установление быстрого электронного равновесия как между гемами цитохрома b [95], так и между цитохромами c1 и c [96, 97].

Вследствие циклического характера протонно-электронного транспорта через митохондриальные мембраны – в митохондриях, **процесс биологического окисления завершается образованием не только АТФ, но и высокочастотного переменного электромагнитного поля и ионизирующего протонного излучения**.

Во время проведения П. Митчеллом экспериментов была непосредственно измерена разность между электрохимическими потенциалами внешней и внутренней поверхности митохондриальной мембраны. Его исследования показали, что в живой клетке *большая часть энергии, которая генерируется в процессе её метаболизма, расходуется не на аккумуляцию её в химических соединениях, а на создание и поддерживание на её мембранах электрического поля огромной напряжённости* – порядка 105 В/см. Этот факт свидетельствует о фундаментальном биологическом значении электромагнитного поля и о кардинальной роли этого поля в целенаправленных процессах жизнедеятельности клетки и соответственно в процессах жизнедеятельности многоклеточного организма.

В некоторых работах высказывается мнение о том, что во время Q-цикла Митчелла в результате процессов протонного транспорта и электронного тока образуются электросолитоны. Они, в свою очередь, принимают участие в транспорте зарядов через митохондриальную мембрану и создают вокруг неё переменное электромагнитное поле с определёнными характерными параметрами. Предполагается, что активную роль в этих процессах играет явление резонансного туннелирования электронов через митохондриальные мембраны [98–100].

Солитон – структурно устойчивая уединённая волна, распространяющаяся в нелинейной среде. История изучения солитона началась в августе 1834 года на берегу канала Юнион вблизи Эдинбурга. Д. С. Рассел (J. S. Russell) наблюдал на поверхности воды явление, которое он назвал уединённой волной – “solitary wave” [101–103]. Впервые понятие солитона было введено для описания нелинейных волн, взаимодействующих как частицы [104].

B. В ходе процесса окислительного фосфорилирования также образуются **активные формы кислорода (АФК),** в частности, супероксид и пероксид водорода. Другими словами, в митохондрии также происходит и неферментативное свободнорадикальное окисление.

ЭТЦ является основным источником супероксида. Следует отметить, что он постоянно образуется в клетке при протекании нормальных физиологических процессов и образование его происходит не только свободнорадикальным путём, но и ферментативным – под действием таких ферментов, как НАДФН-оксидазы, а при некоторых патофизиологических процессах – под влиянием ксантиноксидазы и NO-синтаз.

Супероксид (супероксидный радикал, супероксидный анион) – это ион молекулы кислорода с неспаренным электроном.

В медицинской литературе (во многих публикациях) односторонне демонстрируются и соответствующим образом утверждаются представления о том, что свободные радикалы (АФК) являются "токсичными" и поэтому "опасными" веществами для организма человека. Такие представления формируются на основе того, что

их воздействие на структурные образования клеток организма человека (в первую очередь на клеточные мембраны) приводит к их разрушению, вследствие чего происходит становление и развитие множества заболеваний человека.

Одним из результатов воздействия АФК на структурные образования клеток организма человека или одним из процессов, которое оно инициирует и индуцирует, является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Следует напомнить, что нарушение процесса ПОЛ в организме человека является одним из ведущих патогенных физиологических процессов на атомно-молекулярном иерархическом уровне системной его организации при многих патологических состояниях, например: старческом слабоумии, злокачественных опухолях, сахарном диабете, обструктивных заболеваниях лёгких, ревматоидном полиартрите, атеросклерозе, сердечно-сосудистых заболеваниях и т.д. [105–117].

Свойства и характер реакций или процессов с участием АФК, как правило, исследуются в растворах белков, нуклеиновых кислот, в суспензиях изолированных митохондрий и других субклеточных частиц, содержащих значительные количества липидов. Но следует заметить, что "лабораторные" условия, при которых происходят эти реакции или процессы, абсолютно отличаются от условий, которые характерны при реализации каких-либо системно организованных физико-химических процессов в живых организмах.

Особенностями химических реакций с участием АФК, проводимых в "лабораторных" условиях с целью их исследования, является то, что, во-первых, они малоспецифичны и трудноконтролируемы, а, во-вторых, в процессе этих реакций высвобождаются значительные порции энергии, которые эквивалентны энергии квантам видимого и даже ультрафиолетового света. Установлено, что энергия излучаемых квантов ультрафиолетового света достаточна для того, чтобы вызывать фотохимическую деструкцию многих органических молекул.

Кардинальной отличительной особенностью реакций или процессов с участием АФК в живых организмах является то, что, во-первых, они происходят в системно организованной среде, а во-вторых, в них облигатно и перманентно принимает участие целый ряд определённых высокоспецифических ферментов, которые детерминируют их вектор (направление их развития) и скорость их осуществления. На атомно-молекулярном иерархическом уровне системной структурно-функциональной организации клетки – такие высокоспецифические ферменты являются определёнными элементами соответствующих механизмов регуляции уровня активности процессов с участием АФК, которые, в свою очередь, являются одним из элементов системной организации соответствующих физиологических процессов. Не следует забывать, а более правильно – при интерпретации того или иного процесса в живом организме необходимо всегда учитывать то, что все происходящие в нём процессы, как физико-химические, так и физиологические, являются системно организованными, аутохтонными, аутостохастичекими, согласованными и векторными (т.е. взаимосвязанными и целенаправленными), а это означает, что они являются регулируемыми.

Установлено (Donsbah C. B., 2000), что перекись водорода в организме человека участвует в системно организованных процессах, в результате которых происходит образование простагландинов, тиронина, прогестерона, тиреоглобулина. Она также участвует в регуляции ряда гормональных процессов и оказывает влияние на активность синтеза биологически активных аминов (дофамина, норадреналина и серотонина) в сторону его уменьшения. Известно, что перекись водорода в организме человека оказывает влияние на усиление метаболических эффектов инсулина, на регуляцию транспорта кальция в клетки головного мозга и способствует образованию в организме человека некоторых жизненно важных для него витаминов, в том числе и витамина С.

В последнее десятилетие интерес к NO● резко возрос, так как он участвует в регуляции регионального кровообращения, давления крови, в передаче нервного импульса, в обучении, влияет на память и т.д. [118–121]. При взаимодействии NO● и O_2^-● образуется сильный окислитель пероксинитрит ($ONOO^-$), который разлагается с образованием двух радикалов NO_2● и HO● [122].

АФК возникают при работе ферментативного комплекса "цитохром P_{450}", окисляющего токсические метаболиты и токсины. Генерация цитохромом P_{450} супероксид-аниона (O_2^-●) необходима для синтеза стероидных гормонов в семенниках [123]. АФК продуцируют и ферменты, для которых эта функция ранее была неизвестна. При работе мембранного комплекса гаммаглутамилтранспептидазы вблизи клетки повышается содержание H_2O_2. Подавление активности транспептидазы или добавление в среду каталазы блокирует размножение клеток и вызывает их апоптоз – запрограммированную гибель клеток [124].

С. АФК (англ. Reactive oxygen species – ROS) – это неспецифически высокореакционноспособные химические частицы [125, 126]. К их числу относятся содержащие кислород свободные радикалы (O_2^-●, HO_2●, HO●, NO●, ROO●), а также молекулы веществ, которые способны легко (с небольшими затратами энергии) их продуцировать (синглетный кислород, O_3, ONOOH, HOCl, H_2O_2, ROOH, ROOR).

Основные АФК в живых организмах представлены следующими молекулами:

1) синглетный кислород (O_2☼ – значок «☼» обозначает электронновозбуждённое состояние);
2) супероксидный радикал (O_2^-● – значок «●» обозначает неспаренный электрон);
3) надперекисный радикал (HO_2●);
4) гидроперекисный радикал (ROO● – «R» обозначает остаток органической молекулы).

Перекись водорода (H_2O_2) и гидроперекись (ROOH) – относительно стабильные соединения, не являющиеся радикалами. Но в присутствии доноров электронов или при возбуждении собственных электронов соответствующим квантом энергии эти соединения легко распадаются с образованием неспецифических, высоко химически активных частиц (т.е. с образованием свободных радикалов):

1) гидроксил-радикала (HO●);
2) алкосил-радикала (RO●).

Радикал, подобный HO●, легко отнимает атом водорода от любой оказавшейся поблизости органической молекулы (RH), превращая её в свободный радикал (R●). В определённых условиях цепь превращений АФК может разветвляться, и тогда количество АФК начинает расти экспоненциально.

Как уже указывалось, супероксид образуется в митохондриях клеток. Он может непосредственно взаимодействовать с молекулами митохондриальной мембраны, а также может реагировать и с молекулами других органелл клетки. Супероксид при наличии ионов железа или меди, которые в данном случае могут являться катализаторами реакции, проходит через окислительно-восстановительный цикл с пероксидом водорода до образования гидроксил-радикалов (HO●).

При спонтанном протекании реакции рекомбинации (дисмутации) супероксида образуется синглетный кислород. Если эту реакцию катализирует супероксиддисмутаза, молекулярный кислород выходит из неё в триплетной форме, т.е. в такой его форме, которой соответствует менее активное его состояние.

Рекомбинация – процесс захвата ионом свободного электрона; процесс, обратный ионизации. Это приводит к уменьшению заряда иона или к превращению иона в нейтральный атом или молекулу. Реакция рекомбинации сильно экзотермична, для неё характерна очень малая или нулевая энергия активации. Поэтому такие реакции протекают с участием третьей нейтральной частицы, которая уносит энергию реакции.

Супероксиддисмутаза является ферментом, который примерно в 1000 раз ускоряет реакцию дисмутации (рекомбинации) радикалов супероксид-аниона [127]:

$$2\,O_2^{-}\bullet + 2\,H^{+} \rightarrow H_2O_2 + O_2^{\star}.$$

После образования молекул супероксида большая их часть вступает в реакции с другими молекулами с образованием перекиси водорода (H_2O_2). Процесс расщепления молекул перекиси водорода, так же как и любой другой процесс в живых организмах, является целенаправленным и регулируемым. Направляющую и регулирующую роль в этом процессе играет фермент каталаза. Он способен превращать молекулы перекиси водорода в кислород и воду с громадной скоростью (число оборотов более 10^6 c^{-1}). При этом высвобождается энергия, эквивалентная энергии кванта зелёного света или же суммарной энергии распада 6–7 молекул АТФ. Следует заметить, что при превращении синглетной формы кислорода в триплетную его форму может высвобождаться квант энергии порядка 1 эВ, который в два раза превышает энергию, освобождающуюся при гидролизе молекулы АТФ.

Если рассмотреть процесс одноэлектронного восстановления кислорода с участием в нём супероксиддисмутазы и каталазы [128], то балансовое уравнение всего этого процесса выглядит так:

$4O_2 + 4e^{-} + 4H^{+} \rightarrow 2H_2O + 3O_2 + 8$ эВ.

Таким образом, 4 × 1 эВ энергии освобождается при восстановлении кислорода, 2 × 1 эВ – в реакции дисмутации и 2 эВ – в реакции с участием каталазы.

Если представить, что все наличные супероксид-радикалы вступают в реакцию дисмутации, катализируемую супероксиддисмутазой, а все молекулы H_2O_2 разлагаются каталазой, то приведённое выше уравнение реакции – это уравнение реакции, в которой высвобождается чистая энергия в виде “значительных” квантов электромагнитного излучения. Так, установлено, что количество энергии, которое высвобождается в реакциях рекомбинации свободных радикалов и в реакциях ферментативного и неферментативного расщепления перекисных соединений (которые в любом случае протекают по пути одноэлектронного восстановления кислорода), эквивалентно квантам видимого и даже ультрафиолетового света [129].

В реакциях одноэлектронного восстановления кислорода участвуют только молекулы кислорода и электроны, переносимые атомами водорода. В отличие от реакций с участием АФК, биохимические реакции протекают более плавно и медленно, с выделением небольших, значительно меньших порций энергии.

Открытие супероксиддисмутазы и каталазы, которые присутствуют у всех типов клеток – от бактерий до клеток человека – служит доказательством того, что генерация $O_2^{-}\bullet$ и других АФК в живых организмах является естественным процессом их жизнедеятельности. На основе этого можно прийти к заключению:

а) процессы одноэлектронного восстановления кислорода для живых организмов являются физиологическими процессами, т.е. являются детерминированными, целенаправленными и регулируемыми;
б) АФК являются естественными и облигатными элементами системно организованных физико-химических процессов, которые лежат в основе реализации физиологических функций живого организма.

Количество энергии, которая высвобождается при протекании реакций с участием свободных радикалов и других АФК, достаточно для того, чтобы генерировать электронновозбуждённые состояния других молекул (Шляпинтох и др., 1966, Владимиров, Арчаков, 1972). Известно, что реакции, сопровождающиеся генерацией электронновозбуждённых состояний, могут служить источниками свободной энергии для достаточно энергоёмких биохимических процессов в живых организмах, а также выступать в роли триггерных механизмов в сложной системе клеточной регуляции [130–132]. *Такие триггерные механизмы лежат в основе полевого (квантового) способа регуляции физиологических процессов, как в клетке, так и в целостном организме.*

Результаты исследований свидетельствуют о том, что в условиях системной молекулярной и надмолекулярной организованности цитоплазмы клетки энергия, высвобождающаяся при реакциях рекомбинации, далеко не полностью рассеивается в виде тепла. Она может накапливаться в макромолекулах, надмолекулярных комплексах или ансамблях и перераспределяться между ними посредством излучения или без него.

Некоторые исследования показывают, что энергия от возбуждённой частицы к другой частице может передаваться “безизлучательным” путём. Такой перенос осуществляется практически мгновенно, на большие в молекулярных масштабах расстояниях и реализуется тем эффективнее, чем выше степень организации структуры среды [133].

Поскольку доля кислорода, восстанавливаемого в живых организмах по одноэлектронному пути, весьма значительна, то интенсивность генерации электронновозбуждённого состояния молекул высока. Подтверждением этого является огромный массив данных, свидетельствующих о том, что все без исключения живые организмы, их структурные элементы и даже их фрагменты, в которых сохраняется хотя бы минимальный уровень метаболизма, излучают свет [134, 135].

Установлено, что в системных организациях живых организмов постоянно происходят процессы, приводящие к непрерывному возникновению электронновозбуждённых частиц. За счёт их энергии в клетке могут осуществляться энергоёмкие процессы, фотомодулироваться активность ферментов, синтезироваться АТФ и т.д. [136]. Создаваемое ансамблями возбуждённых частиц устойчивое электромагнитное поле и излучения, с соответствующими осцилляциями, играют, возможно, и информационную (регуляторную) роль [137].

В живых клетках – структурные образования и их молекулы являются приёмниками и передатчиками электромагнитного излучения: от ультрафиолетового до инфракрасного [138]. Например, двойная спираль ДНК, которая считается наиболее важным поглотителем и эмиттером электромагнитного излучения и которая с физической точки зрения представляется как особый вид антенны [139, 140]. Эффективное поглощение внешнего электромагнитного излучения в оптическом диапазоне происходит и молекулами белков [141]. Это их свойство было замечено и при воздействии на них электромагнитных волн в более длинноволновом диапазоне [142]. Конформационные колебания молекул белков и соответствующее излучение ими электромагнитных волн происходят в широком диапазоне – со значительно более высокими частотами по сравнению с излучаемыми электромагнитными волнами двойной спиралью ДНК [143].

Таким образом, АФК являются важными участниками многих физико-химических процессов, лежащих в основе жизнедеятельности организма человека. В его клетках они участвуют: в переносе электронов флавиновыми элементами атомно-молекулярного уровня системной их организации; в процессах, которые реализуются мембраносвязанными и цитоплазматическими ферментативными их комплексами; в процессах окислительного фосфорилирования, которые происходят в их митохондриях; в процессах обновления состава липидов клеточных мембран и процессе митогенеза; в электрохимических процессах, обеспечивающих проведение нервного импульса; в процессе оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом и др.

В исследованиях АФК особое внимание уделяется их участию в процессах свободнорадикального окисления липидов, которое сопровождает многие нормальные (непатогенные) жизненно важные процессы, протекающие в организме человека на атомно-молекулярном иерархическом уровне его системной организации.

Перманентные реакции пероксидации в мембранах клеток организма человека способствуют обновлению их липидного состава и поддержанию активности и соответствующей регуляции всех липидзависимых мембраносвязанных ферментов. Эти же ферменты практически являются элементами большинства ферментных систем организма человека на атомно-молекулярном иерархическом уровне его системной организации. Также свободнорадикальное окисление липидов является неотъемлемой частью процессов, определяющих скорость апоптоза клеток и экспрессии различных их генов, ответственных за синтез соответствующих белков, которые необходимы для реализации нормальных физиологических процессов, как клеток, так и организма в целом. В организме человека продуктами ПОЛ являются предшественники простагландинов и их производных – тромбоксанов и простациклина.

II. Функциональная классификация нейронов. С точки зрения участия в рефлекторном акте (в “рефлекторном кольце”) различают нейроны: афферентные (центростремительные, чувствительные, сенсорные или рецепторные), ассоциативные (вставочные, промежуточные или интернейроны) и эфферентные (центробежные, двигательные, моторные или эффекторные). Среди интернейронов различают интризитные, комиссуральные и проекционные, а среди эфферентных нейронов – предпоследние (неультиматные) и конечные нейроны (ультиматные).

Выделяют ещё секреторные и зеркальные нейроны (англ. *mirror neurons, итал. neuroni specchio*). Первые – секретируют высокоактивные вещества (нейрогормоны). У них хорошо развит комплекс Гольджи, аксон заканчивается аксовазальными синапсами. Вторые – возбуждаются как при выполнении определённого действия, так и при наблюдении за выполнением этого действия другим соответственно животным или человеком [144–154].

“Рефлекторное кольцо” (“рефлекторная дуга”), по определению многих авторов [29–31], – путь, по которому проходит нервный импульс при возникновении рефлекса. Структурно она формируется из следующих компонентов:

1) рецептор;
2) афферентный путь (включает и обратную связь);
3) рефлекторный нервный центр;
4) эфферентный путь;
5) рабочий орган (эффектор).

Представления о “рефлекторной дуге” в течение времени претерпело значительную эволюцию. Работы Ч. Белла, А. М. Филамофитского, И. М. Сеченова указывали на **“кольцевую организацию рефлекторного акта”** – процесс его реализации включает стадию сигнализации (нервной импульсации) от каждого эффектора в определённые образования нервной системы соответствующих уровней её структурной организации. Их представления были развиты в трудах Н. А. Бернштейна и Ф. Б. Бассина, которые дополнили классическую “рефлекторную дугу” звеном обратной связи, обеспечивающим афферентацию от эффектора [155–157]. Вследствие этого понятие “рефлекторная дуга” трансформировалась в “рефлекторное кольцо”.

Наиболее значимым событием в развитии рефлекторной теории считается публикация труда И. М. Сеченова “Рефлексы головного мозга” (1863), в котором впервые был провозглашен тезис о том, что все виды сознательной и бессознательной жизни человека представляют собой рефлекторные реакции. Основным положением этой теории было утверждение, что деятельность организма есть закономерная рефлекторная реакция на стимул. Рефлекс как уни-

версальная форма взаимодействия организма и среды есть реакция организма, возникающая на раздражение рецепторов и осуществляющаяся с участием ЦНС.

В настоящее время структурная основа любого рефлекса должна рассматривается как кольцевая организация, в которой эффекторы **постоянно сигнализируют** в соответствующие нервные центры об изменении своего состояния в результате воздействия на них тех или иных факторов. Такие представления, однако, не изменили сути понимания рефлекса, его проявления "от стимула – к действию" и его поступательного, последовательного развёртывания. Но следует заметить, *что понятие "рефлекторное кольцо" отражает* ***принцип нейрорефлекторного механизма регуляции****, а не системную структурно-функциональную организацию нервной системы.*

1. Интернейроны. Интернейрон (англ. *interneuron, relay neuron, association neuron, bipolar neuron*) – нейрон, связанный только с другими нейронами, в отличие от двигательных нейронов, иннервирующих мышечные волокна, и сенсорных нейронов, преобразующих стимулы из внешней среды в электрические сигналы. Подавляющая часть нейронов ЦНС является интернейронами, и они содержатся только в ней.

В 2008 году группой учёных предложена Петильянская терминология – номенклатура признаков ГАМК-ергических интернейронов коры мозга [158].

А. Пирамидальные нейроны находятся во многих областях мозга млекопитающих: гиппокампа, миндалины, неокортекса. Эти нейроны наиболее обильно представлены в коре головного мозга, составляя более чем 70–80 % всех нейронов изокортекса млекопитающих.

В системе связей между пирамидальными нейронами, которая включает большинство синапсов коры, влияние одного нейрона на другой является достаточно слабым, опосредуясь в основном одним синапсом. Это означает, что сколько каждый кортикальный пирамидальный нейрон имеет синапсов (≈ 4000), со столькими же другими пирамидальными нейронами он образует контакты [159, 160].

Подобно другим нейронам, пирамидальные клетки имеют апикальные и базальные дендритные пучки, им также присущи дополнительные отростки вдоль апикальной дендритной оси – это т.н. "наклонённый дендрит" *(oblique dendrite),* который раз или дважды ветвится от основания (рис. 7). Особенностью дендритов пирамидальных нейронов также является то, что они *могут выделять сигнальные молекулы (напр., эндоканнабиноиды), которые проходят в обратном направлении через химический синапс к аксону пресинаптического нейрона* [161–167].

Пирамидальные нейроны имеют длинный дендритный ствол, который отделяет возбуждающие синапсы на апикальном дендритном дереве от ингибирующих синапсов на базальных дендритах и соме, образуя т.н. открытое поле, в котором дендриты повёрнуты в одном направлении, а сомы – в другом. Кроме того, эти клетки характеризуются осевой симметрией и расположены в ряд параллельно друг другу и перпендикулярно к поверхности коры, формируя палисад из клеточных тел и дендритных стволов. Когда оба типа синапсов активны одновремен-

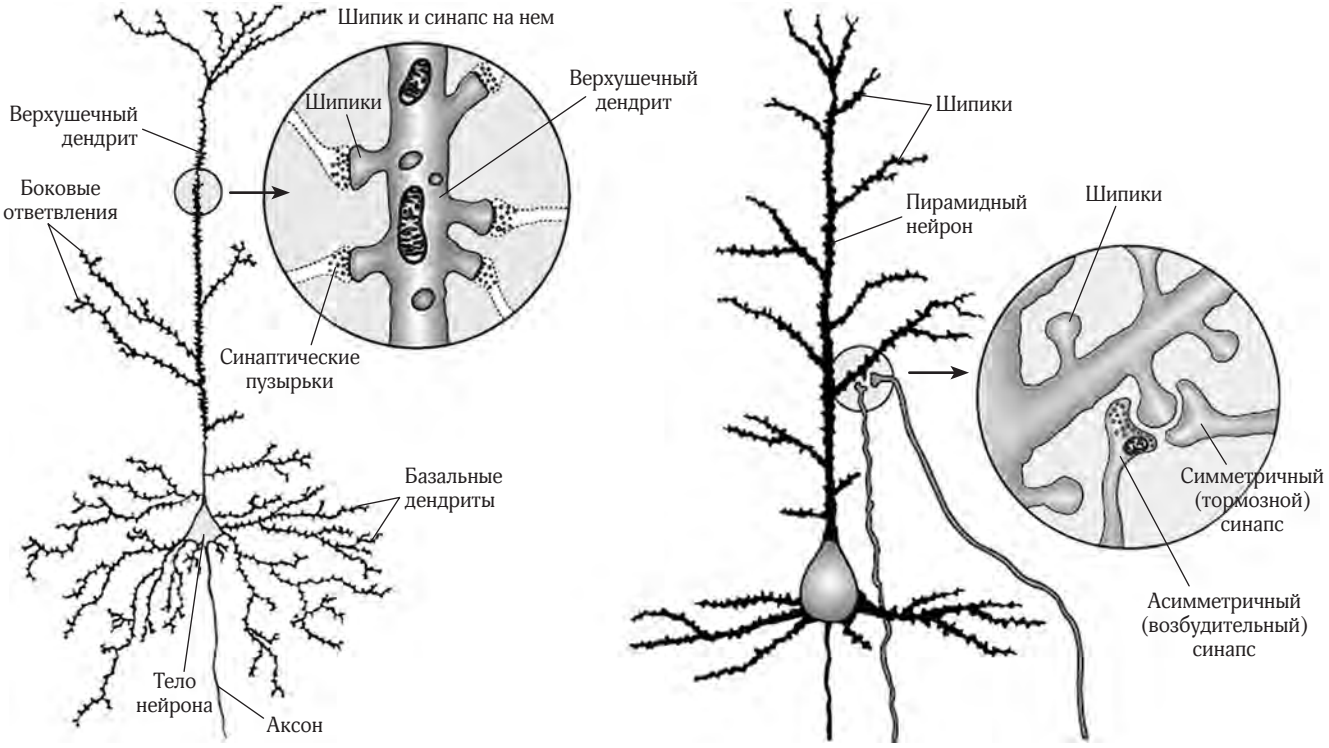


Рис. 7. Пирамидальные нейроны (по А. С. Батуеву)

но, ингибирующие синапсы порождают источники тока (из клетки во внеклеточное пространство), а возбудительные – токи стока (из внеклеточного пространства в клетку), заставляя пирамидальную клетку вести себя как микроскопический диполь, окружённый характерным полем, – дендритным потенциалом поля (DFP). Плотно прилегающие друг к другу пирамидальные клетки образуют дипольный слой, наложенные токи которого порождают потенциал локального поля (LFP) нейронных популяций коры, который может быть зарегистрирован с помощью ЭЭГ [168].

Считается, что пространственная суммация LFP отражает среднее взвешенное возбуждающих и ингибирующих постсинаптических потенциалов, которые являются более медленными, чем потенциалы действия. Хотя уже долгое время считается, что LFP определяется преимущественно синхронизированными дендритными входными сигналами на пирамидальных клетках, но сегодня ещё не ясно, как именно и насколько корреляции в синаптической активности влияют на LFP [169].

Уникальная трёхмерная дендритная морфология пирамидальных клеток, которая позволяет им формировать не похожую на другие нейроны сеть контактов, привела некоторых исследователей к мысли, что “кора предстаёт как “устройство” для наиболее широкого распространения и наиболее глубинного смешивания сигналов, совместимого с естественными ограничениями нервных клеток” [159, 170, 171].

Некоторые исследователи предлагают представление о пирамидальном нейроне как двухслойной “нейронной сети”, где дендриты предстают как “нейроны в нейронах”: на первом слое синаптические входные импульсы интегрируются индивидуальными ветвями, сигмоидальными субъединицами (что соответствует длинным, тонким дендритам клетки), а на втором слое выходные импульсы этих субъединиц суммируются в главном дендритном пучке и соме, прежде чем достичь необходимого порога генерации потенциала действия [172–174]. Эти идеи подтверждаются рядом экспериментальных исследований [175–177].

B. Важной разновидностью интернейронов являются **клетки-люстры** (англ. *chandelier cell*), которые играют значительную роль в процессе инициации потенциала действия на аксонах пирамидальных нейронов и в конечном результате – в определении их функциональной организации [178]. В отличие от других клеток ингибирующего действия, клетка-люстра, во-первых, соединяется только с пирамидальными клетками в области начального сегмента их аксонов (AIS), а во-вторых, она одна может образовывать синапсы с пятью сотнями пирамидальных клеток. Из-за множества контактов, которые видны при окрашивании, клетки-люстры и получили своё название (рис. 8).

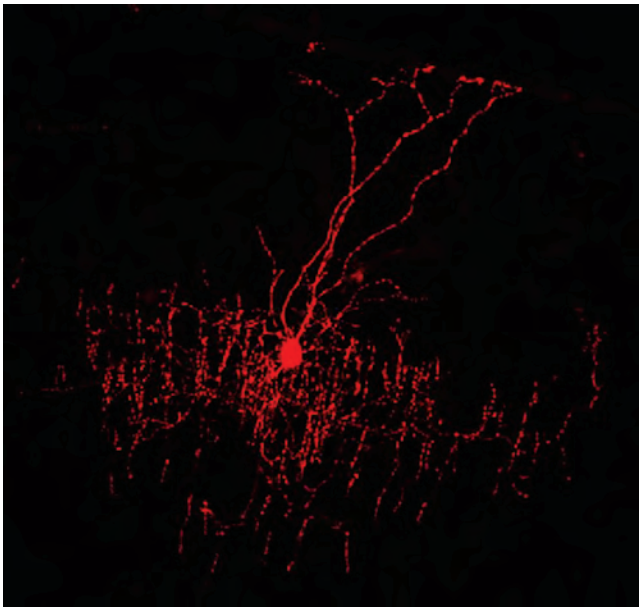


Рис. 8. Отдельная клетка-люстра, помеченная красным флуоресцентным белком, формирует множество коротких аксонов, каждый из которых вступает в контакт с возбуждающим пирамидальным нейроном [178]

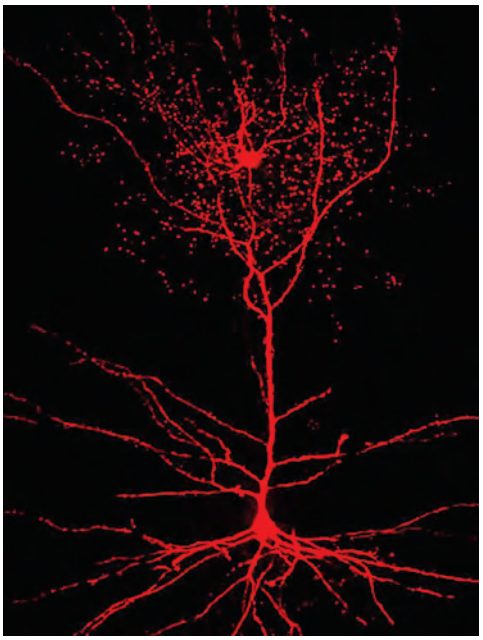


Рис. 9. Нейрон-шиповник (сверху) образует синаптические связи с пирамидальным нейроном (снизу). Иллюстрация: Tamás Lab, University of Szeged [179]

C. В 2018 г. биологи из Сегедского университета (Венгрия) и Института Аллена (США) обнаружили в слое I коры головного мозга человека новый тип интернейронов и назвали их **“клетками шиповника”** *(rosehip cells)* [179]. Их особенность заключается в их форме. Аксоны клеток шиповника закручиваются наподобие обсыпавшейся розы (рис. 9). Учёные отмечают, что эти интернейроны имеют связи в основном только с одним типом клеток – пирамидальными нейронами. Какую именно роль играют они, пока ещё не установлено. Известно только, что они являются ингибиторными, т.е. тормозят электрические импульсы, поступающие от других нейронов.

2. Зеркальные нейроны впервые были обнаружены и описаны Дж. Риццолатти, Л. Фадигой, В. Галлезе и Л. Фогасси в университете города Парма (Италия) в экспериментах на макаках с введением микроэлектродов в зону F5 (лобная кора). Затем аналогичный тип нейронов был найден и в других областях коры – в ассоциативной теменной (нижняя теменная) и височной (верхняя височная) коре. В связи с этим популярной точкой зрения стало то, что активизация зеркальных нейронов происходит не за счёт какого-либо одного нейрона, а как "синергетический" результат работы нейронной сети.

У людей активность мозга, согласующаяся с проявлением активности зеркальных нейронов, первоначально была обнаружена в лобной и теменной областях косвенными методами (МРТ и ЭЭГ). В 2010 г. исследовательская группа (М. Якобони и соавт.) зарегистрировала "внеклеточную" активность 1000 нейронов лобной и височной коры. Часть этих нейронов отвечали как на совершение действия, так и на наблюдение за совершаемым действием.

3. Исследователи из института Солка и Калифорнийского университета Сан-Диего использовали разработанный ими метод snmC-seq, позволяющий использовать CG-метилирование (для последовательности ДНК, содержащей нуклеотиды цитозин и гуанин) и нециклическое метилирование (для изучения последовательности метиломов каждой клетки) [180]. Это позволило им выявить и классифицировать новые типы нейронов, которые раньше не удавалось идентифицировать (рис. 10).

В отличие от других клеток в организме человека, нейроны имеют два типа метилирования. Каждый их тип имеет определённый профиль метилирования цитозина. Это создаёт основу для идентификации его по сигнатурам метилирования цитозина.

III. Морфологическая классификация нейронов. При их классификации применяют несколько принципов:

а) учитывают размеры и форму их тела;
б) количество и характер ветвления их отростков;
в) длину аксона и наличие специализированных оболочек.

На основании числа и расположения дендритов и аксона нейроны делятся на: безаксонные, униполярные, псевдоуниполярные нейроны, биполярные и мультиполярные (много дендритных стволов, обычно эфферентные). Взаимодействие между ними определяет сложность и многообразие функций нервной системы.

1. Ключевые структурно-функциональные компартменты нейрона. Тело нейрона (сома) и дендриты – два структурных его образования, которые воспринимают входные импульсы от других нейронов. Согласно классической "нейронной доктрине", предложенной С. Рамон-и-Кахалем (S. Ramón y Cajal), информация через большинство нейронов протекает в одном направлении: ортодромно (ортодромический импульс) – от дендритных ветвей и тела нейрона к единому аксону. Первые являются рецептивными его частями, к которым импульс подходит, второй – эффекторной его частью, с которой импульс начинается. Но результаты исследований показывают, что нервный импульс генерируется и в самом аксоне, а именно – в начальном его сегменте на расстоянии ~50 мкм от тела нейрона [181]. Актуализация этого явления обусловливается наличием в этом сегменте аксона большого количества натриевых каналов (в сто раз больше, чем в мембране тела нейрона [182]). Также исследования показывают, что передача нервного импульса происходит от дендритов (или от тела клетки) к аксону, а затем потенциал действия от начального сегмента аксона передаётся назад к дендритам [183].

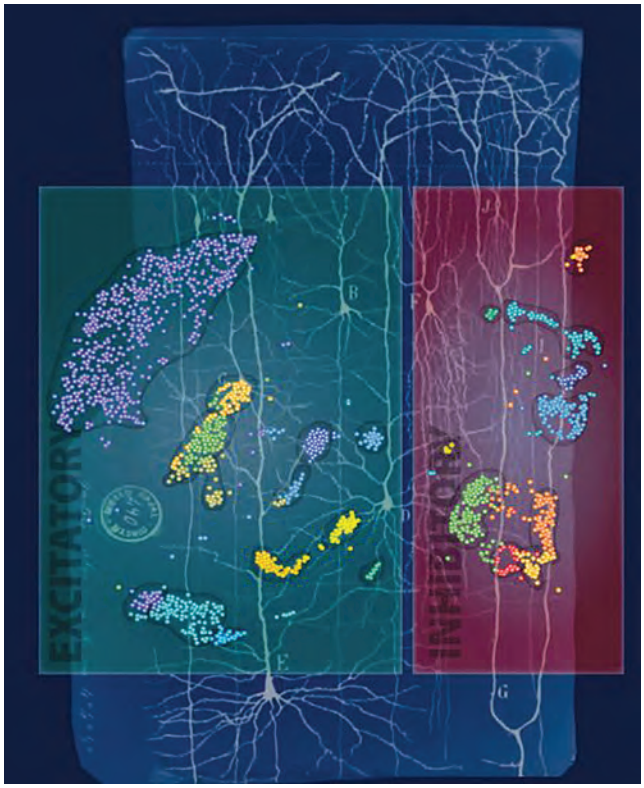


Рис. 10. Разнообразные типы нейронов (цветные точки в отдельных кластерах) коры головного мозга человека, идентифицированные по сигнатурам метилирования цитозина с использованием метода snmC-seq (Luo Ch., Keown C.L. et al., 2017) – Salk Institute / Jamie Simon

Дендрит (< гр. *δένδρον (dendron)* – дерево) – разветвлённый отросток нейрона, который получает информацию через синапсы (химические или электрические) от аксонов (или дендритов и сомы) других нейронов и передаёт её через электрический сигнал телу нейрона (перикариону), из которого вырастает. Термин "дендрит" ввёл в научный оборот швейцарский ученый В. Гис (W. His) в 1889 году [184].

Первое подробное описание дендритов (или "протоплазматических отростков", как они сначала назывались) было сделано К. Гольджи (C. Golgi) в 1873 году. С. Рамон-и-Кахаль (S. Ramón y Cajal) первым начал их трактовать как самостоятельные функциональные единицы нейрона. В. Ролл (W. Rall) показал, что дендриты играют значительную роль в электрической проводимости нейронов. После детального изучения геометрии разветвлений дендритов мотонейронов, он применил к ним кабельную теорию, с физической точки зрения сведя в математической модели функции всех многообразных дендритных деревьев к функции одного цилиндра. Это не только упростило их изучение, но и позволило открыть их

новые свойства. В. Ролл предсказал, что синапсы на удалённых дендритах также влияют на процессы деполяризации мембраны сомы нейрона.

Как показывают исследования последних десятилетий, потенциал действия генерируется не только на низкопороговом начальном сегменте аксона (AIS), но и локально в дендритах многих типов нейронов ЦНС путём фокальной их стимуляции. Генерирование спайков в дендритах чаще всего связано с активностью Ca^{2+}- или Na^{+}-каналов, или их обоих [185, 186]. Кроме этого, дендритные спайки также порождаются благодаря активности NMDA-каналам (N-метил-D-аспартат), которая стимулируется глутамат-нейромедиаторами [187, 188].

Потенциалзависимые и NMDA-каналы мембраны дендрита являются важными структурными элементами, которые участвуют в процессах взаимодействия различных его сегментов в непосредственной близости от синаптических входов. Они изменяют локальное входное сопротивление и постоянную времени, что в свою очередь существенно влияет на пространственную и временную суммацию возбуждающих и ингибирующих постсинаптических потенциалов (ВПСП и ИПСП) [189]. Следует заметить, что ВПСП одновременно влияет на активность нескольких каналов. В то же время форма ВПСП зависит от соотношения уровней активности каналов, которые генерируют внутренние и внешние токи [190]. Благодаря наличию различных потенциалзависимых каналов с разной кинетикой, дендриты обладают широким диапазоном и разнообразием форм активности, включая активное обратное (антидромное) распространение аксонного потенциала действия в дендритное дерево [191].

Наиболее значимой особенностью потенциалзависимых ионных каналов дендритов является то, что их фундаментальные свойства (разнообразные потенциальные зависимости) и плотность могут быть легко модулированы, вследствие чего нейроны могут трансформировать способы хранения и обработки информации, преобразовывая саму вычислительную их природу [192].

Возникающие в дендритах спайки не являются однородными в способе, скорости и эффективности их распространения к соме. В некоторых нейронах дендритные спайки успешно распространяются в сторону сомы, почти не теряя в амплитуде [193, 194]. В других нейронах дендритные спайки могут оставаться изолированными в дендритах [195–198]. Генерирование спайков в дендритах обусловливает влияние на возникновение потенциалов действия в аксонах и представляет собой один из пластичных, активных механизмов, определяющих сложные вычислительные свойства нейрона.

Следует отметить, что ещё в 1950-е годы ряд исследователей сообщал о регистрации дендритных спайков и антидромических потенциалов действия [199–203], что должно было бы привести нейробиологов к признанию активной роли дендритов в процессах передачи информации. Тем не менее, лишь с конца 1980-х и начала 1990-х годов учёные начали в своих исследованиях основываться на том, что:

а) дендриты не только передают информацию, но и изменяют её и хранят;

б) антидромное распространение потенциалов действия способствует обучению, усиливая или ослабляя синаптическую пластичность [204–208].

Антидромное распространение потенциала действия происходит в пределах одного нейрона и благодаря существованию дендритных локальных спайков может быть вполне независимым от пост- и пресинаптических нейронов. Оно наделяет один нейрон свойствами целой нейронной сети.

Впервые возникновение и распространение потенциала действия в дендритах зафиксировал в 1951 году выдающийся китайский нейрофизиолог H.-T. Chang [209]. В опубликованной статье он сообщил о том, что дендриты могут возбуждаться под воздействием электрической стимуляции и способны генерировать потенциалы действия, которые отличаются от аксонных тем, что не являются “всё-или-ничего”-потенциалами [210]. В следующих восьми своих публикациях он подтвердил результаты своих исследований и даже выдвинул гипотезу о том, что синапсы на дендритах, в отличие от сомы, связаны с сознанием, восприятием и мышлением. Другой важной его гипотезой была гипотеза о том, что функцией дендритных шипиков (он их называл “почечками”) является ограничение синаптической возбудимости, поскольку они “предстают как механический барьер”, препятствующий возбуждению синапса достигнуть ствола дендрита [211].

Шипики, благодаря их высокому омическому сопротивлению, связанному с их слишком тонкими “стеблями”, должны замедлять и ослаблять синаптические возбуждающие импульсы, тем самым играя активную, а не пассивную роль в синаптической интеграции [211]. Именно на основе этих результатов исследования H.-T. Chang в 1970-е годы возник новый интерес к шипикам и их роли в обучении и запоминании.

Наиболее однозначно существование дендритных спайков было показано в серии статей Г. Стюарта (G. Stuart) и соавт. в течение 1993–1998 годов [212–214], которые использовали целоклеточные пэтч-электроды для одновременной регистрации соматического потенциала действия и дендритного спайка. Это были первые прямые свидетельства существования потенциалзависимых ионных каналов в дендритах, которые служат для генерации и поддержания потенциалов действия.

Наличие большого разнообразия дендритных спайков и их вариабельности в различных нейронах позволяет дендритам не только активно влиять на то, как нейроны интегрируют и обрабатывают входные синаптические импульсы, но и на нейронную синаптическую пластичность, обучение и память [215].

2. *Одно из главных физиологических назначений дендритов заключается в увеличении площади поверхности для образования синапсов* (в увеличении рецептивного поля) (рис. 11), что обусловливает их ключевую роль в восприятии, интеграции и обработке большого количества информации, поступающей к нейрону. Структурной основой обеспечения разнообразия вычислительных функций дендритов является наличие у них различных видов нейромедиаторных рецепторов и потенциалзависимых ионных каналов. Для понимания влияния морфологии дендритов на их электрически-вычислительные

Рис. 11. Компьютерная модель ветвистой архитектуры дендритов пирамидальных нейронов (Cuntz H. et al., 2010) [216]

свойства, следует принимать во внимание тот факт, что **нейрон – это трёхмерная структура.**

В целом, дендриты (не включая шипиков) занимают примерно такой же объём коры, как и аксоны (на примере коры мозга мыши: без включения тела клеток и кровеносных сосудов) [218]: аксоны – 34 %; дендриты – 35 %; шипики (“шея” и “голова”) – 14 %; глия – 11 %; внеклеточное пространство – 6 %. Исследования показывают, например, что 97 % площади поверхности мотонейрона (исключая аксон) является дендритной [184]. Есть данные, что 80 % (370 000 мкм^2) площади поверхности ближайших к соме их дендритов, покрыто (300 000 мкм^2) синапсами [217].

Дендритное поле – это весь регион, который покрывается дендритом данного нейрона и в котором дендрит получает сенсорные или синаптические входные импульсы. В некоторых регионах ЦНС соседние дендритные деревья тесно переплетаются, очень часто деля между собой ту же область и группу аксонов, с которыми формируют синаптические контакты.

Рецептивное поле (англ. *receptive field*) нейрона – участок с рецепторами, которые при воздействии на них определённого стимула приводят к изменению возбуждения этого нейрона.

Дендриты образуют относительно локальные образования нейронов, которые непрерывно ветвятся во все стороны и сужаются, что ведёт к уменьшению в размерах дочерних отростков на каждой ветке. Поверхность большинства из них усеяна выступающими маленькими структурными образованиями, которые называются дендритными шипиками.

Цитоплазма дендритов имеет высокое содержание рибосом и во многом аналогична цитоплазме тела нейрона. Её особенности в большей степени проявляются на молекулярном уровне структурной организации – большинство цитоплазматических мРНК определяется в начальных отделах крупных дендритов, и лишь несколько видов мРНК обнаруживаются в их маленьких веточках. Эти мРНК отвечают за синтез MAP2 (микротрубочко-ассоциированный белок – англ. *microtubule-associated protein* 2) [219] и а-субъединицы Ca^{2+}-кальмодулинзависимой протеинкиназы. В дендритах также выявлена мозговая цитоплазматическая РНК (BC1). Она отличается тем, что не кодирует какого-либо белка. Значение этой РНК в дендритах окончательно не установлено. Предполагается, что она может участвовать в регуляции транспорта мРНК в теле и отростках нейронов. Следует отметить, что нетранслируемые дендритные РНК связаны с белками и образуют рибонуклеопротеидные комплексы, аналогичные частичкам, распознающим сигнальный пептид при синтезе секреторного белка.

Одной отличительной чертой дендритов является то, что есть как те, которые усеяны шипиками (например, у пирамидальных нейронов и у клеток Пуркинье, у которых максимальное количество транзакций – 100 000, т.е. около 10 шипиков на 1 пм), так и те, которые шипиков не имеют (большинство интернейронов). Другой отличительной их чертой является то, что они характеризуются разным количеством контактов (вплоть до 150 000 на дендритном дереве клеток Пуркинье) и различными их типами (аксон-шипик, аксон-ствол, дендро-дендритные).

К нейронам с наиболее характерными формами дендритного дерева относятся [184]:

1) *биполярные нейроны,* у которых два дендрита отходят в противоположных направлениях от сомы;
2) некоторые *интернейроны*, у которых дендриты расходятся во всех направлениях от сомы;
3) *пирамидальные нейроны,* у которых дендриты распространяются в противоположные стороны от неё, покрывая две перевёрнутые конические площади: вверх от сомы простирается большой апикальный дендрит, который поднимается сквозь слои, а вниз – множество базальных дендритов, которые простираются латерально;
4) *клетки Пуркинье* в мозжечке, дендриты которых выходят из сомы в форме плоского веера;
5) *звёздчатые нейроны,* дендриты которых выходят из разных сторон сомы, образуя форму звезды.

Наиболее сложную форму дендритного дерева имеют клетки Пуркинье, каждое из которых имеет около 400 верхушек, тогда как альфа-мотонейроны в спинном мозгу кошки имеют лишь 8–12 дендритных деревьев, с около 30-ю верхушками [220, 221].

Таким образом, дендриты являются автономными, пластичными, динамически активными образованиями со сложными вычислительными свойствами, благодаря их способности интегрировать и обрабатывать информацию, генерировать потенциалы действия и влиять на возникновение потенциалов действия в соме и аксонах. Вследствие своей сложной морфологии и существованию многочисленных потенциалзависимых ионных каналов, они превращают одиночные нейроны в мощные функциональные вычислительные микросхемы, которые способны выполнять операции, ранее считавшиеся возможными только для популяции нейронных сетей. В частности, в течение последних двух десятилетий было открыто, что дендриты способны выполнять синхронизацию и классификацию входных синаптических сигналов [222, 223],

вычислять направленность движения нервных импульсов (направленная избирательность) в зрительной системе [224, 225], параллельно вычислять различные потоки информации [226], обусловливать определение локализации источника звука в слуховой системе [227], а дендритные шипики даже могут быть настроены на восприятие разных частот и разной интенсивности тонов [228].

Представления о том, что вычислительные свойства дендритов обусловливают способность нейрона к активной обработке сложной информации и её хранению, формируют основу для решения целого ряда проблем в нейробиологии, которые не могли быть решены исходя из "точечной" модели нейрона, не учитывающей активной роли дендритов [226].

С точки зрения филогенеза сложность и разветвлённость дендритов многих типов нейронов позвоночных (например, пирамидальные нейроны коры, клетки Пуркинье мозжечка, митральные клетки обонятельных луковиц) возрастает соответственно повышению уровня системной организации нервной системы [229–232]. Изменения их морфологии в процессе эволюции нервной системы обусловливались как необходимостью для нейронов формировать большее количество контактов, так и необходимостью для них иметь связи с дополнительными типами нейронов в конкретной её области. *Разнообразие морфологии дендритов является одним из фундаментальных их свойств, которое определяет способы связей между нейронами.* Вследствие этого дендриты, формирующие одно из звеньев этих связей, определяют многообразие функций и сложность морфологии конкретного нейрона [233].

3. Дендритные шипики (англ. *spine* – вырост) – мембранные выросты на поверхности дендрита, которые способны образовывать синаптические соединения [234]. Наличие их является условием и одним из главных факторов увеличения разнообразия форм синаптических связей между нейронами. Незначительно увеличивая объём мозга, они расширяют доступность определённого дендрита для большего количества соответствующих аксонов. Наибольшее значение имеют шипики нейронов коры головного мозга, поскольку здесь *они формируют 75 % всех синапсов* [171]. В свою очередь, количество различных нейронов, которые могут быть соединены синаптически, обусловливает способность нейронной сети сохранять информацию [235].

Дендритные шипики были открыты в 1888 г. С. Рамон-и-Кахалем (S. Ramón y Cajal) [229].

Шипики обычно имеют тонкую дендритную шейку, оканчивающуюся шарообразной дендритной головкой (рис. 12, 13). Они, в частности, выполняют *роль отдельных клеточных компартментов,* предотвращающих изменения содержания ионов в цитоплазме материнского дендрита при активной работе синапсов. Шипики формируют биохимический и электрический сегмент дендрита, где поступающие сигналы вначале интегрируются и обрабатываются.

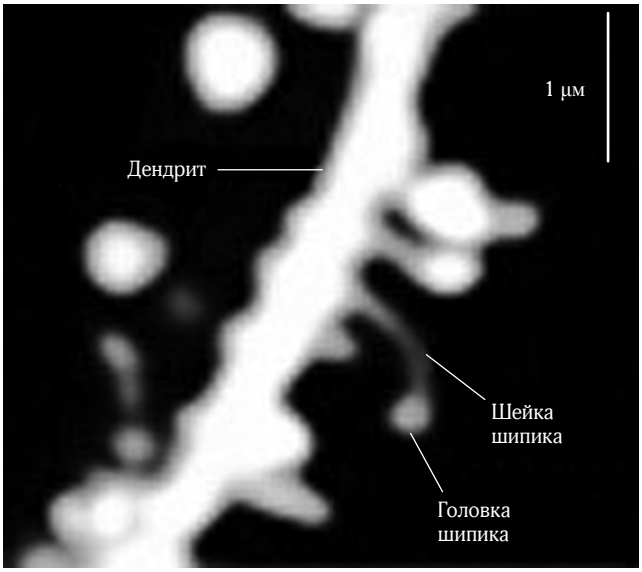


Рис. 12. Шипики на *medium spiny striatal neuron* *(http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Spines.jpg)*

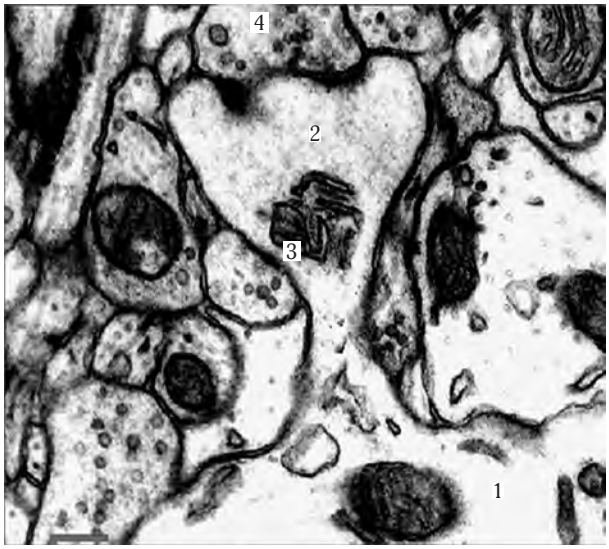


Рис. 13. Электронная микрофотография дендритного шипика (по Hanis, 2000, и Попову, 2000):

1 – дендрит; 2 – шипик; 3 – гЭР (депо ионов Ca^{2+}); 4 – аксонные окончания на шипике. Размерность – 5 μm

Количество шипиков на дендритах у разных типов клеток может колебаться от нуля (например, у "бесшипиковых" короткоаксонных звездчатых нейронов неокортекса) до нескольких десятков тысяч (например, на дендритах клеток Пуркинье коры мозжечка или крупных радиальных нейронах подкорковых центров полушарий).

В нейробиологии существует классификация нейронов на основе существования шипиков на их дендритах. Те нейроны, которые имеют шипики, называются шипиковыми нейронами, а те, которые их лишены – безшипиковыми. Между ними отмечают не только морфологическое отличие, но и различие в передаче информации:

шипиковые дендриты зачастую являются возбуждающими, а бесшипиковые – ингибирующими [236]. Следует отметить, что неодинаковая плотность шипиков в разнообразных регионах дендритной ветви свидетельствует о наличии неидентичности в соединениях с различными возбуждающими входными синапсами [237].

Шипики отличаются множеством форм, что отражается в их классификации – различают филоподии, протошипики, грибовидные шипики, тонкие шипики, пеньковые шипики, разветвленные шипики и т.д. Разные их формы соответствуют разным стадиям развития и различной количественно-качественной характеристике синаптических соединений. Исследования показывают, что в зависимости от типа синаптической стимуляции их объём и форма могут изменяться, а сами они могут поворачиваться в пространстве, появляться и исчезать. Наиболее стабильными являются грибовидные шипики. В большинстве случаев шипики являются постсинаптической частью аксон-дендритного контакта.

Объёмная реконструкция шипиков показала, что их размеры и объём значительно варьируют – от 0,001 мкм^3 у мелких тонких шипиковидных выростов до 0,8 мкм^3 у крупных грибовидных шипиков. Характерной структурой шипика является развитая система постсинаптических утолщений (PSD). Она занимает около 10% поверхности шипика и имеет сложную молекулярную структуру. Основными компонентами PSD являются встроенные в мембрану постсинапса рецепторные комплексы, ионные каналы, молекулы межклеточной адгезии, а также система субмембранного цитоскелета, стабилизирующего эти рецепторы в мембране и осуществляющего связь с компонентами цитоскелета самого шипика.

В головке большинства шипиков обнаружены элементы гладкого эндоплазматического ретикулума (гЭР). Он представляет собой систему уплощенных цистерн, разделённых прослойкой электронноплотного вещества. Наличие гЭР в шипиках является показателем высокого уровня дифференцировки дендритной системы нейронов. Встречается он преимущественно в дендритных шипиках нейронов высших позвоночных и беспозвоночных животных. В головке шипика также обнаруживаются отдельные мембранные пузырьки, мультивезикулярные тельца и рибосомы. Последние указывают на возможность локального синтеза белков непосредственно в шипике. Митохондрии в шипиках определяются редко. Их присутствие обычно определяется в период роста шипиков и формирования синаптических контактов.

В формировании шипика участвует белок калирин. Основу сложного его цитоскелета составляют актиновые фибриллы, формирующие два основных его компонента. Один компонент (меньший) – стабильный. Он сформирован актиновыми фибриллами, связанными с актин-ассоциированными белками: спектрин, актинин и др. – и обеспечивает стабильность формы шипика. Другой компонент (больший) – лабильный. Он сформирован из актиновых фибрилл, способных в течение короткого времени (нескольких минут) реорганизовываться, и обеспечивает динамическую изменчивость шипиков. Эта динамическая часть актиновых филаментов регулируется через систему актинсвязывающих белков (гельзолин, профилин, кофилин и др.). Большинство из них являются Ca^{2+}-зависимыми, а депо ионов Са находится в цистернах гЭР. В ножке шипика и прилегающей к ней области дендрита обнаружен миозин (стенин). Взаимодействие его с актином способствует транзиторному изменению размера шипика и, как следствие, изменению ширины синаптической щели аксо-шипикового контакта. Динамическая лабильность цитоскелета шипика обусловливает процессы формирования шипиков или их редукции.

В отличие от дендритов, шипики более быстро реорганизуются и меняются [238]. Разные формы шипиков соответствуют разным стадиям развития и различной силе синаптических соединений [239–245]. В исследованиях с использованием двухфотонных лазерных сканирующих микроскопов и конфокальных микроскопов было показано, что в зависимости от типа синаптической стимуляции объём и форма шипиков могут изменяться, а сами шипики могут поворачиваться в пространстве, появляться и исчезать; при этом наиболее устойчивыми являются грибовидные шипики. Их пластичность зависит от актиновых нитей и, скорее всего, коррелирует с обучением [246]. Богатые актином шипики характеризуются особыми морфологическими изменениями, которые связаны с долговременной потенциацией (LTP) и играют ключевую роль в обучении [247, 248].

На формирование шипиков, образование новых или их редукцию влияет множество факторов: возраст организма, синаптическая активность, информационная нагрузка на нейронные цепи, гормональный фон, температура и многие другие. Значительное влияние на структуру шипиков оказывают и патологические процессы (особенно нейродегенеративные заболевания наследственной природы), а также токсикологические факторы (наркотики, алкоголь, различной природы яды).

Показано, например, что к увеличению в размерах малых шипиков и длительной их восприимчивости к глутамату приводит повторяемая активация их рецепторов [249]. И наоборот, незначительная активация AMPA-рецепторов стабилизирует шипики. Это указывает на двойную роль активации глутамат-рецепторов в поддержке структурной пластичности [250]. Предполагают, что динамически изменяющиеся шипики могут участвовать в обучении, а более крупные, стабильные шипики могут выполнять роль хранителей накопленных воспоминаний [251].

Дендритные шипики играют существенную роль в определении того, какие аксоны образуют контакты с дендритом [252–256]. Шея шипика отделяет его головку от остальной части дендрита, тем самым делая его отдельным биохимическим и вычислительным регионом нейрона. Подобная сегментация играет ключевую роль в выборочном изменении силы синаптических связей в течение обучения и запоминания [257–259].

4. Морфология дендритов определяет не только количество и тип контактов, которые может образовать определенный нейрон с другими нейронами, но и его вычислительные операции. Как моделирование, так и электрофизиологические исследования поведения нейронов *in vitro* и *in vivo*, показали, что нейроны с более сложной морфологией (большие и разветвлённые дендритные деревья, больше веток и шипиков) характеризуются пачечной пуль-

сацией, тогда как нейроны с более простой морфологией имеют тенденцию к тоническим спайкам [260, 261]. Также морфология дендритов имеет существенное влияние на распространение потенциала действия, выявление дендритами совпадений во входных синаптических импульсах [262, 263]. Она придаёт им уникальные электрические и пластические свойства и, как следствие, обусловливает вариации в вычислительных свойствах самих нейронов. Морфология нейронов влияет на возникновение вариаций разрядов между всплесками (англ. *bursts*) и регулярными формами пульсации [264–268], и на обратное распространение потенциалов действия [269, 270].

Трёхмерное распределение дендритных ветвей также имеет важное значение для определения типа информации, поступающей к нейрону [271]. Уникальная трёхмерная геометрия дендритов обусловливает их сегментацию по отношению обработки сигналов в зависимости от характеристик ЭМП. Анизотропность ЭМП создаёт основу для раздельной обработки сигналов в различных их сегментах. В дендритах синаптические токи кумулируются с относительно большой площади в пределах региона с высоким сопротивлением. Вследствие этого даже относительно небольшой синаптический ток, поступающий локально в дендритные окончания, генерирует значительную деполяризацию мембраны, достаточную для порождения локального дендритного потенциала действия [272]. Дендритная мембрана способна накапливать ионные заряды, то есть функционировать как конденсатор [273].

Мембранное и цитоплазматическое удельное электрическое сопротивление обусловливает внутреннее сопротивление (Rin) в каждой данной точке на дендритном дереве: Rin может варьироваться от 1 МОм (толстые и проникающие дендриты) до 1000 МОм (тонкие отростки, как шипики). Наибольшие значения Rin в дендритах показывают, что малое возбуждающее синаптическое изменение проводимости (около 1 нСм) приведёт локально к значительному (в несколько десятков мВ) изменению потенциала [274]. Между различными регионами дендритного дерева (и сомы) может существовать десятикратная разница напряжений как результат локального синаптического входа в дендриты. Вследствие этого с точки зрения электромагнитного поля – *различные участки нейронов не являются эквипотенциальными*. Следует заметить, что анизотропность *ЭМП обусловливает проявления анизотропности внеклеточного пространства – окружающей среды клеток.*

5. До 1960-х годов считалось, что:

а) взаимодействие в нервной системе является односторонним – последовательно от аксона к дендритам и к соме;

б) только аксоны могут быть пресинаптическими. Согласно этому представлению выделяли следующие синаптические связи нейронов:
- аксо-шипиковые;
- аксо-дендритные;
- аксо-соматические;
- аксо-аксонные [236].

В настоящее время известны также дендро-дендритные синапсы, образованные между митральной и гранулярной клетками, которые являются реципрокными. Обе клетки представляются как пресинаптические нейроны [275]. Также известен другой редкий тип синаптического контакта – это “autapse”, когда аксон образует синапс с собственным дендритным деревом [276–283]. “Новое представление о нейроне, которое вытекает из этого открытия, заключается в том, что дендрит – это отнюдь не пассивная рецептивная поверхность, но также может становиться пресинаптическим, передающим информацию в другие нейроны через дендро-дендритные синапсы” [276].

Синапсы не хаотически распределены на дендритной поверхности (рис. 14). Во многих нейронных цепях (пирамидальных клеток гиппокампа или клеток Пуркинье в мозжечке) синаптический импульс селективно направляется в соответствующий регион дендритного дерева, а не просто случайно распределяется по поверхности дендритного дерева.

В коре головного мозга ≈ 79 % всех возбуждающих синапсов находятся на шипиках, а другие – на дендритных стволах, тогда как всего лишь 31 % всех ингибиторных синапсов локализованы на шипиках. По данным исследованиям, ≈ 15 % всех дендритных шипиков имеют как возбуждающие, так и ингибирующие синапсы. Ингибиторные синапсы чаще локализуются на соме или на стволе дендритного дерева [159]. Вследствие такой локализации всего несколько ингибиторных входных импульсов могут шунтировать весь входящий возбуждающий импульс, который собирался дендритным деревом из сотен синапсов апикальных дендритов. Этот феномен называется “ингибиторное шунтирование” [236].

Fischer M. и соавт. [284] выделяют несколько типов локаций синапсов на дендритах:

1) *varicosities* (варикозно расширенные) – синапсы, которых больше всего на амакриновых клетках сетчатки, а также среди некоторых интернейронов;

2) *filopodia* (филоподии). Все нейроны короткое время в течение своего развития имеют дендритные филоподии: они очень динамичны, расширяясь и втягиваясь в течение нескольких минут. Однако после периода их развития они исчезают. На основе этого исследователи приходят к заключению: филоподии играют важную роль в синаптогенезе (формировании синапсов между нейронами), формируя слабые контакты. После развития нейрона филоподии заменяются стволовыми синапсами;

3) *synaptic crests* (синаптические гребешки) формируются двумя аксонами с обеих сторон тонкой ламеллярной шеи гребешка;

4) *thorny excrescences* (тернистые наросты) образуют 90 % дендритных отростков на близких к соме апикальных дендритах;

5) *racemose appendages* (кистевидные отростки);

6) *corralline excrescenec* (коралловые отростки).

6. В 1974 году Д. Пурпура (D. Purpura) в статье [285] выдвинул гипотезу, что открытые в те времена аномалии дендритных шипиков (дисгенез) лежат в основе некоторых из типов умственной отсталости. Эта статья вме-

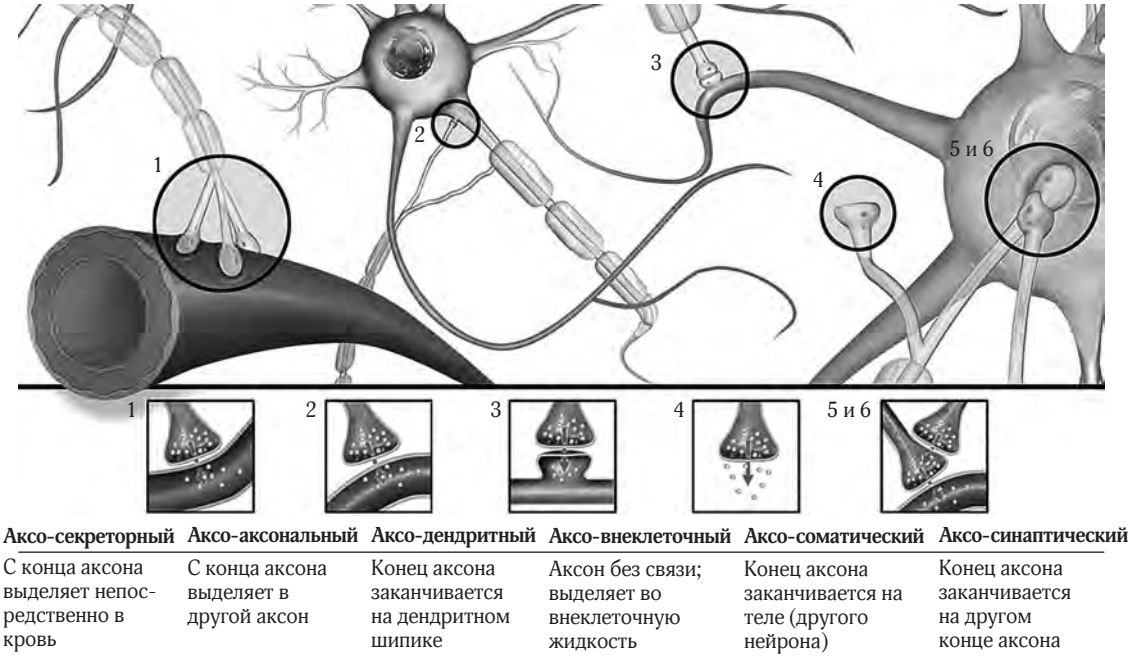


Рис. 14. Различные варианты расположения химических синапсов.
(WikiJournal of Medicine 1 (2) – "Medical gallery of Blausen Medical 2014")

сте с другими [286, 287] положила начало детальному изучению дендритов и шипиков и их связи с психоневрологическими заболеваниями. С тех пор была открыта выраженная корреляция между дендритной патологией и умственной отсталостью, в частности, такими заболеваниями, как аутизм, синдромы Дауна, Ретта, Мартина – Белл, Вильямса и Рубинштейна – Тейби [288, 289]. Было установлено, что накопление особых протеинов (т.н. тельца Леви) в дендритах часто ассоциировано с болезнью Паркинсона [290]. Также стало известно, что плотность шипиков уменьшается при многих возрастных и психоневрологических заболеваниях (деменция, хронический алкоголизм, шизофрения, трисомия) [291].

Наиболее типичными проявлениями патологических изменений в морфологии шипиков являются:

а) уменьшение количества шипиков на дендритных ветвях, вплоть до их полной редукции (алкоголизм, деафферентация, деменция, нейродегенеративные заболевания типа болезни Альцгеймера, эпилепсия и др.);

б) уменьшение размеров шипиков (синдром Дауна, некоторые формы шизофрении, сенсорная депривация); в) патологическое, уродливое изменение формы шипиков (алкоголизм, эпилепсия, прионовые болезни, нарушение кровоснабжения мозга, голодание);

г) слияние шипиков в конгломераты и появление "варикозности" (ушибы и черепно-мозговые травмы, острые отравления, гипоксия и ишемия мозга). Во всех этих случаях серьезные изменения происходят и во внутренней структуре шипиков: в головке шипиков гипертрофируются цистерны гЭР, накапливаются мультивезикулярные тела (являющиеся показателем деструктивных процессов в цитоплазме), резко повышается электронная плотность цитоплазмы шипика или, наоборот, происходит отёк головки шипика. Перечисленные морфологические изменения непосредственно обусловливают качественные характеристики реализации функции определённых нейронов и соответствующих нервных центров, вследствие чего нарушается вся система связей между ними и соответствующими отделами мозга.

Ряд исследований показал, что значительные изменения в морфологии дендритов, шипиков и синапсов характерны для болезни Альцгеймера [292–295] и шизофрении [294, 296].

IV. Нейроглия (*neuroglia* <гр. *νεῦρον* – волокно, нерв + *γλία* – клей) обеспечивает существование и функционирование нервных клеток, выполняет разграничительную, опорную, трофическую, секреторную и защитную функции. Она также способствует восстановлению нервной ткани после травм и инфекций.

Нейроглия составляет около 40 % объёма ЦНС. В ней различают *макроглию, олигодендроглию и микроглию*. Количество глиальных клеток (по различным источникам) составляет 60–90 % всех клеток мозга [297]. Между ними и нейронами существует интерстициальное пространство, которое имеет вид сообщающихся между собой щелей размером 15–20 нм и составляет 12–14 % *общего объёма мозга*. Нейроглия обеспечивает гомеокинезис ЦНС и нормальное функционирование нервных клеток. В глиальных клетках обнаружены почти все рецепторы, которые есть в нейронах [298–300].

Термин “нейроглия” ввёл в 1846 г. Р. Вирхов (R.L.K. Virchow) [301].

В **макроглии** различают 4 типа клеток: астроциты, олигодендроциты, эпендимальные (разновидностью которых в периферической нервной системе являются шванновские клетки и клетки-сателлиты) [25].

Сателлит (лат. satelles, родительный падеж satellitis – телохранитель, спутник).

Синцитий (< др.-гр. *σύν* вместе + *κύτος* – клетка, букв. “соклетие”) – тип ткани у животных, растений и грибов с неполным разграничением клеток, при котором обособленные участки цитоплазмы с ядрами связаны между собой цитоплазматическими мостиками.

1. Астроциты (протоплазматические и волокнистые) взаимосвязаны и формируют трёхмерное, функционально “синцитиоподобное” образование, внутри которого находятся нейроны, обусловливая таким образом специфическое для них микроокружение (рис. 15). Они локализуются во всех отделах ЦНС: в стволе мозга – 33 %, в мозолистом теле – 54 %, в коре больших полушарий – 61,5 %.

Астроциты формируют гематоэнцефалический барьер и являются единственными клетками, которые располагаются между капиллярами и телами нейронов (рис. 16). Они участвуют в транспорте веществ из крови к нейронам и транспорте продуктов их метаболизма обратно в кровь (рис. 17) [302], захватывают избыток экстрацеллюлярного калия и других веществ (например, нейромедиаторы). Некоторые исследователи отмечают способность астроцитов обмениваться митохондриями с нейронами и высказывают мнение, что она может представлять потенциальный способ межклеточной передачи сигналов в центральной нервной системе [303]. Астроцитарные отростки расположены вокруг синаптических контактов, что обусловливает непосредственное их участие в регуляции концентрации нейротрансмиттеров во внесинаптическом пространстве.

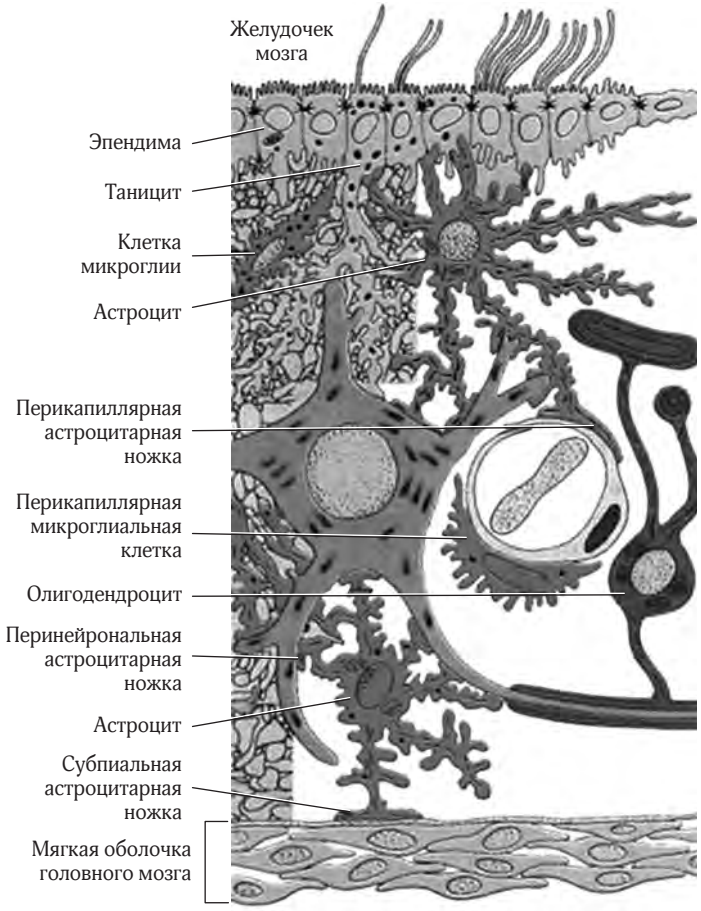


Рис. 15. Структурные элементы нервной ткани.
(https://helpiks.org/6–4417.html)

Высвобождение астроцитами внеклеточных митохондриальных частиц опосредовано кальцийзависимым механизмом, включающим белок CD38, и циклической передачей рибозы АДФ. Белок CD38 катализирует синтез циклической АДФ-рибозы – сигнальной молекулы, необходимой для работы кальциевых мембранных каналов, в том числе и в митохондриях.

Выполняя опорную, разграничительную и метаболическую функции, астроциты сохраняют способность частого деления и в случае повреждений ЦНС образуют рубцовую ткань.

Необходимо сказать, что астроциты синтезируют и выделяют различные БАВ (биологически активные вещества), которые детерминируют:

а) развитие и динамический морфогенез нейронов [304, 305];
б) двухсторонние и одновременные модификации межнейронных соединений, их образование и функциональное состояние;
в) передачу нервного импульса [306].

Установлена связь между астроцитами и клетками периферической иммунокомпетентной системы. Например, астроциты, локализующиеся в очагах воспаления, высвобождают везикулы, содержащие белки, РНК и микроРНК, которые транспортируются в кровяное русло [307]. Когда эти везикулы достигают печени – активируется секреция цитокинов, определяющих функциональную активность соответствующих иммунных клеток. В дальнейшем эти клетки участвуют в инфильтрации очага поражения в мозге. Персистенция этих клеток может обусловливать хроническое воспаление и дальнейшие поражения мозга.

Исследования показывают, что астроциты, усиливая межнейронные синапсы, играют важную роль в формировании памяти и реализации высших когнитивных функций мозга [308]. Их функциональная активность определяет гамма-ритмы электроэнцефалографии (ЭЭГ). Нарушение процесса синхронного возбуждения и торможения функциональной активности нейронов ЦНС, который обусловливается функциональной активностью астроцитов, может быть причиной развития шизофрении, болезни Альцгеймера, аутизма, эпилепсии и других расстройств.

Гамма-ритм (γ-ритм) – колебания потенциалов электроэнцефалограммы в диапазоне от 30 Гц до 120–170 Гц, а по данным некоторых авторов – до 500 Гц. Их амплитуда очень низкая – ниже

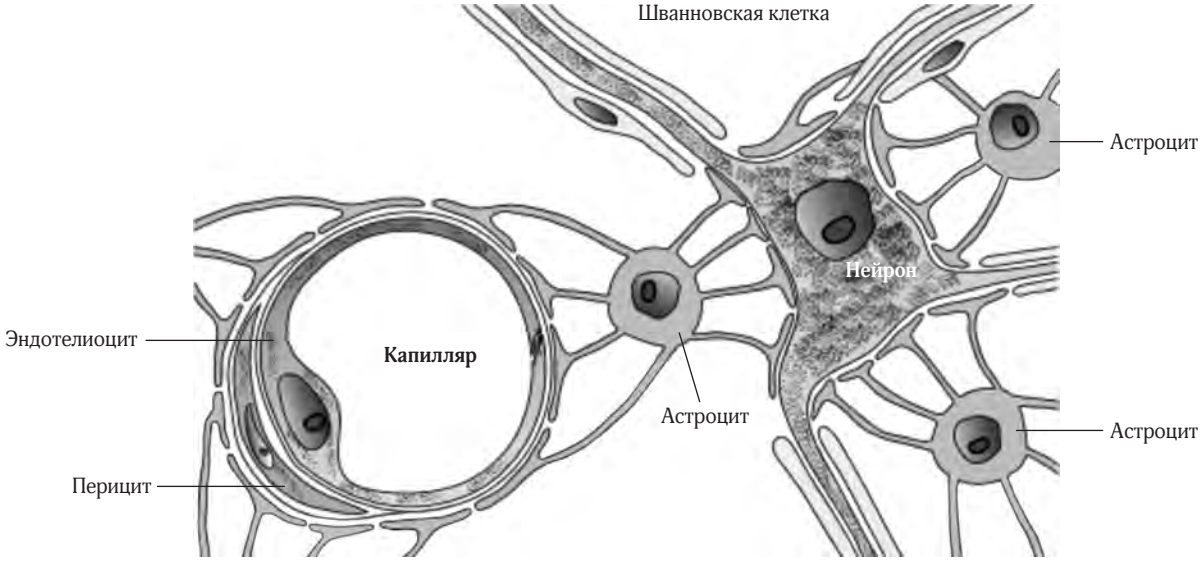


Рис. 16. Схема связей астроцита (https://postnauka.ru/longreads/86589)

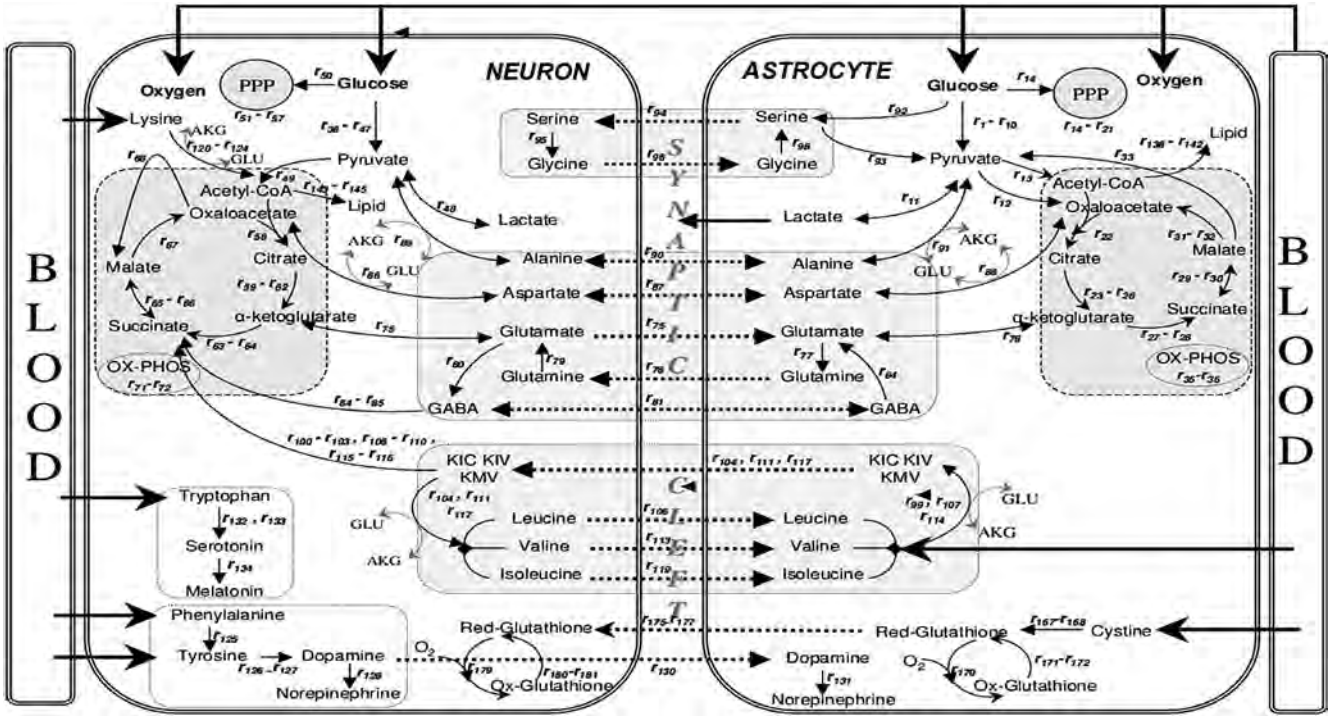


Рис. 17. Метаболические взаимодействия нейрона и астроцита (Çakır et al., 2007)

10 мкВ – и обратно пропорциональна частоте. В случае если амплитуда гамма-ритма выше 15 мкВ, то ЭЭГ рассматривается как патологическая. Гамма-ритм наблюдается при решении задач, требующих максимально сосредоточенного внимания. Существуют теории, связывающие этот ритм с реализацией функции сознания [309].

Астроциты участвуют в формировании тормозного синапса посредством трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF β1) – белка, который является ключевым в этом процессе. TGF β1-индукция ингибирующих синапсов зависит от активации другой молекулы – Ca^{2+}/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II ($CaMK_2$), которая участвует в качестве посредника в процессе обучения и формирования памяти. Исследования показывают, что TGF β1 модулирует другие компоненты, которые участвуют в процессе развития нервной системы и участвуют в реализации функций мозга.

Синапсы являются структурными образованиями, которые способны менять свою форму и функцию за очень короткие интервалы времени. Их формирование и пластичность имеют решающее значение для обучения, памяти, восприятия и познания. В организме человека ряд расстройств, в том числе аутизм, эпилепсия, токсико-

мания и депрессия, являются следствием "синаптической дисфункции". Существует мнение, что астроциты играют ключевую роль в развитии нарушения функции тормозных синапсов, что формирует основу для развития неврологических нарушений.

Исследования последних нескольких лет показывают, что астроциты самым непосредственным образом участвуют во многих жизненно важных процессах организма человека. Так, группой исследователей профессора педиатрии Э. Герлинюса (E. Herlenius) из Каролинского института (Karolinska Institutet) было показано, что молекулы простагландина E_2 (PGE_2), продуцируемые находящиеся в дыхательном центре продолговатого мозга астроцитами при высоких уровнях CO_2, влияют на характер и тип дыхания. А группой нейрофизиологов под руководством доктора М. Халассы (M. M. Halassa) из Пенсильванского университета (Department of Neuroscience, University of Pennsylvania School of Medicine) было показано, что инициация процесса сна происходит соответствующими биологически активными веществами, которые продуцируются астроцитами. Также установлено, что активность астроцитов обусловливает периодическую ритмичность активности нейронов супрахиазматического ядра (*nucleus suprachiasmaticus*) гипоталамуса, которая лежит в основе циркадного ритма жизнедеятельности целого организма [310].

2. Олигодендроциты обеспечивают условия для генерации и передачи нервных импульсов по отросткам нейронов и играют существенную роль в процессах их возбуждения и торможения. Они присутствуют как в сером, так и в белом веществе ЦНС. В сером веществе олигодендроциты локализуются вблизи перикарионов (тел нейронов). В белом веществе их отростки участвуют в образовании миелинового слоя в миелиновых нервных волокнах. В отличие от нейролеммоцитов периферической нервной системы, один олигодендроцит может участвовать в миелинизации нескольких аксонов. Опоясывая своей мембраной несколько аксонов нервных клеток, он таким образом образует многослойную миелиновую оболочку. Между олигодендроцитами и нейронами происходит взаимообмен некоторыми ферментами, белками и РНК. Заметим, что олигодендроциты выполняют ещё одну важную функцию – они участвуют в нейронофагии, т.е. удаляют омертвевшие нейроны путём активного поглощения продуктов распада.

3. Микроглия – клетки, часть которых относится к системе мононуклеарных фагоцитов. Нервные и глиальные клетки имеют эктодермальное происхождение, клетки микроглии – мезодермальное.

Микроглиальные клетки – это резидентные макрофаги нервной ткани. Они играют важную роль в формировании мозга, особенно в формировании и поддержании синапсов – контактов между нервными клетками [311]. Микроглиальные клетки, хоть и входят в понятие "глия", не являются собственно нервной тканью, так как имеют мезодермальное происхождение. Исторически микроглию классифицируют как подтип глиальных клеток ЦНС.

Термин "*микроглия*" был введён в 1920-х годах П. дел Рио-Ортегой (P. del Río Hortega).

Клетки микроглии при помощи специализированных мембранных рецепторов распознают различные агенты в своём окружении. Они являются единственными иммунокомпетентными компартментами в ЦНС. Показано, что в культуре клетки микроглии (как и другие фагоциты в процессе "респираторного взрыва") выделяют большие количества перекиси водорода и NO. Они также выделяют специфические протеазы и цитокины (например, интерлейкин 1, который может вызывать демиелинизацию аксонов). Клетки микроглии могут повреждать нейроны при выделении ими избытка глутамата, при воздействии которого на их NMDA-рецепторы возникает явление эксайтотоксичности. В условиях ишемии микроглиальные клетки индуцируют синтез не только нейротоксичных веществ, но и сигнальных молекул, клеточных регуляторов, трофических факторов, способствующих выживаемости нейронов и уменьшающих процессы постишемического рубцевания.

Отметим, что чрезмерная активация микроглии может приводить к патологическим процессам, в частности, к гибели нейронов, что является одним из механизмов патогенеза нейродегенеративных болезней (Альцгеймера, Паркинсона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза) и нейропатической боли [311]. Воздействие на микроглиальные клетки изучается в качестве возможного способа лечения некоторых психиатрических заболеваний и злокачественных опухолей мозга [312].

Кроме глиальных макрофагов, существуют микроглиальные клетки, которые относятся к "покоящимся астроцитам". Последние способны к пролиферации и дифференцировке в астроциты.

4. Считается, что нейроглиальные клетки, в отличие от нейронов не обладают импульсной активностью и что они только способствуют осуществлению ими краткосрочных коммуникативных процессов в нервной системе, не принимая прямого участия в этом. Но следует обратить внимание на то, что процессы возбуждения нейронов оказывают влияние на происходящие в нейроглиальных клетках электрические явления вследствие наличия щелевых контактов между ними [313–315]. В свою очередь, наличие щелевых контактов между их мембранами обусловливает возможность распространения по ним процесса возбуждения, который идёт с декрементом. Пониженное сопротивление таких щелевых контактов создаёт условие для распространения электротонического тока от одной глиальной клетки к другой. Изменение у них мембранного потенциала (70–90 мВ) происходит медленно, зависит от активности нейронов и обусловливается не синаптическими влияниями, а изменениями химического состава межклеточной среды. При расстоянии между раздражающим и регистрирующим электродами 50 мкм распространение возбуждения достигает точки регистрации за 30–60 мс.

Декремент (лат. decrementum – уменьшение, убыль) – количественная характеристика быстроты затухания колебаний.

Щелевой контакт (англ. gap junction), щелевое соединение, нексус (лат. nexus связь, сцепление) – тип соединения клеток (рис. 18) в организме с помощью белковых каналов (коннексонов). Его функция – взаимный обмен веществами между клетками. Коннексоны образуют в мембранах контактирующих клеток сквозные непрерыв-

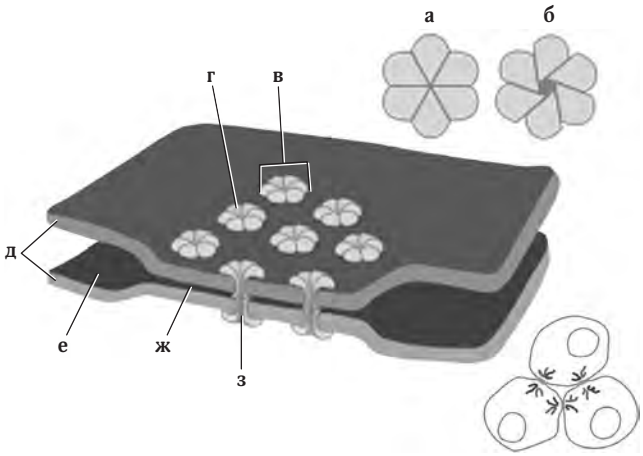


Рис. 18. Основные элементы электрического синапса (эфапса): а – коннексон в закрытом состоянии; б – коннексон в открытом состоянии; в – коннексон, встроенный в мембрану; г – мономер коннексина, д – плазматическая мембрана; е – межклеточное пространство; ж – промежуток в 2–4 нанометра в электрическом синапсе; з – гидрофильный канал коннексона (LadyofHats)

ные каналы, проходящие через их мембраны. Они состоят из 6 белковых субъединиц (коннексинов – политопных, интегральных, мембранных белков), живущих всего несколько часов. Через коннексоны передаются электрические сигналы, аминокислоты и небольшие молекулы регуляторных веществ: цАМФ, InsP3, аденозин, АДФ и АТФ.

Электрический синапс (щелевой контакт, нексус), или эфапс (гр. *ephapsis* прикосновение <*ep-* + *hapsis* касание, контакт) – щелевой контакт между двумя примыкающими друг к другу нейронами или иными возбудимыми клетками, который имеет вид узкой щели, содержащей характерные только для этого типа контактов элементы [316]. Они способны, как правило, передавать сигнал в обоих направлениях (хотя существуют и выпрямляющие электрические синапсы).

В нервной ткани щелевые контакты (или "электрические синапсы") обеспечивают прямой межклеточный обмен ионами и соединениями с молекулярной массой до 1000 Да (Da), а также передачу потенциалов действия [317, 318]. Результаты многочисленных исследований показывают их наличие как между нейронами, так и между ними и глиальными клетками [319–322], а также между отростками глиальных клеток и в синапсах. Например, они обнаружены в ГАМК-ергических синапсах интернейронов [313] и дендритных шипиках пирамидных нейронов [323–325]. Связь дендритных шипиков с глиальной сетью посредством щелевых контактов показана на примере трёхмерных реконструкций нейропильных объёмов в поле CA1 гиппокампа сусликов в трёх функциональных состояниях [326]. Известно, что коннексины в щелевых контактах между глиальными клетками иммунологически отличаются от таковых на дендритных шипиках [327]. Роль "электрических синапсов" в функционировании нейрональных сетей считается пока не полностью выясненной.

Нейропиль (neuropil) – различимая под микроскопом петлистая сеть, окружающая тело нейрона, образованная аксонами, дендритами и отростками клеток глии.

Заключение

Нервная система организма человека имеет иерархическое строение и представляет собой морфологически и функционально целостную совокупность различных, взаимосвязанных его нервных, структурных образований. Основой структурных образований нервной системы является нервная ткань. Она представляет собой систему взаимосвязанных дифферонов нервных клеток, нейроглии и глиальных макрофагов, обеспечивающих специфические функции восприятия раздражений, возбуждения, генерации нервного импульса и его передачи.

Нейрон и каждый его компартмент (шипики, дендриты, сома, аксон) является автономным, пластичным, активным, структурным образованием со сложными вычислительными свойствами. Один из них – дендриты – играет ключевую роль в интеграции и обработке информации.

Дендриты, вследствие своей морфологии, обеспечивают нейроны уникальными электрическими и пластическими свойствами и обусловливают вариации их вычислительных свойств. Морфология дендритов:

1) определяет:
- количество и тип контактов, которые может образовать конкретный нейрон с другими нейронами;
- сложность, многообразие его функций;
- его вычислительные операции;

2) обусловливает:
- в ариации вычислительных свойств нейрона (вариации разрядов между всплесками и регулярными формами пульсации);
- обратное распространение потенциалов действия.

Дендритные шипики способны образовывать синаптическое соединение – один из главных факторов увеличения разнообразия форм синаптических связей нейронов. Их объём и форма могут изменяться на протяжении короткого интервала времени, а сами они могут поворачиваться в пространстве, появляться и исчезать. Шипики играют ключевую роль в выборочном изменении силы синаптических связей в течение процесса запоминания и обучения.

Глиальные клетки являются активными участниками диффузной передачи нервных импульсов в мозге. Астроциты формируют трёхмерное, функционально "синцитиоподобное" образование, внутри которого находятся нейроны, обусловливая таким образом специфическое для них микроокружение. Они и нейроны структурно-функционально взаимосвязаны, на основе чего происходит их *перманентное взаимодействие*. Олигодендроциты обеспечивают условия для генерации и передачи нервных импульсов по отросткам нейронов и играют существенную роль в процессах их возбуждения и торможения. Микроглиальные клетки играют важную роль в формировании мозга, особенно в формировании и поддержании синапсов.

Таким образом, ЦНС следует рассматривать как единое функционально "синцитиоподобное" структурное образование. Вследствие того, что трёхмерное распреде-

ление дендритных ветвей в пространстве имеет важное значение для определения типа информации, поступающей к нейрону, при анализе реализации их функций необходимо учитывать трёхмерность их структуры.

Литература

1. Poberezhnyi VI, Marchuk OV, Shvidyuk OS, Petrik IY. Fundamentals of the modern theory of the phenomenon of "pain" in terms of a systematic approach to issues its psychological component. Terminology of the systemic approach and a brief representation of the human body as a system. PMJUA [Internet]. 2018Aug.1; 3(2):6-23. Available from: https://painmedicine.org.ua/index.php/pnmdcn/article/view/97
2. Poberezhnyi VI, Marchuk OV, Shvidyuk OS, Petrik IY. Fundamentals of the modern theory of the phenomenon of "pain" in terms of a systematic approach to issues its psychological component. Terminology of the systemic approach and a brief representation of the human body as a system. PMJUA [Internet]. 2018Aug.1; 3(2):6-23. Available from: https://painmedicine.org.ua/index.php/pnmdcn/article/view/97
3. Enikeev MI. Obshchaia i sotsialnaia psikhologiia (General and social psychology). Moscow: Infra-M; 1999. (In Russian)
4. Poberezhnyy VI, Marchuk OV. Applied significance of formalization of "pain" definition based on functional system approach. Short introducing of systems theory and its figurative and conceptual mechanism. The scheme of pathogenesis of pain phenomenon. PMJUA [Internet]. 2016Jun.1 [cited 2019Jul.15];1(2). Available from: https://painmedicine.org.ua/index.php/pnmdcn/article/view/11
5. Revenko SV, Ermishkin VV, A SL. Perifericheskie mekhanizmy notsitseptsii (Peripheral nociception mechanisms). Vol. 2. 1988. (In Russian)
6. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 1965 Nov 19;150(3699):971–8. Available from: https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971
7. Melzack R, Wall PD. Textbook of Pain. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1994.
8. Kenshalo D. Sensory, motivational and central control determinants of pain. Springfield: Thomas; 1968.
9. Gatchel RJ, Turk DC. Pain and stress: A new perspective. Psychosocial factors in pain: Critical perspectives. New York: Guilford Press; 1999.
10. Kryzhanovsky GN. Tsentralnye mekhanizmy patologicheskoi boli (Central mechanisms of pathological pain). Nevrologiia i psikhiatriia. 1999;(99):4–7. (In Russian)
11. Apkarian AV. Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. Journal of Neuroscience [Internet]. Society for Neuroscience; 2004 Nov 17;24(46):10410–5. Available from: https://doi.org/10.1523/jneurosci.2541-04.2004
12. Vinogradov OS. Neironauka kontsa vtorogo tysiacheletiia: smena paradigm (Neuroscience of the end of the second millennium: a paradigm shift). Zhurnal vysshey nervnoi deiatelnosti. 2000;50(5):743–74. (In Russian)
13. Pokrovskyi VM, Korotko GF. Fiziologiia cheloveka (Human physiology: a textbook). Moscow: Meditsina; 1997. (In Russian)
14. Aghajanyan ON, Smirnov VM. Normalnaia fiziologiia (Normal physiology). Moscow: Medical Information Agency Ltd; 2009. (In Russian)
15. Shevchuk VG. Fiziolohiia (Physiology). 2nd ed. Vinnytsia: Nova Knyha; 2015. (In Ukrainian)
16. Ovchinnikov NF, Yudin EG. Sovetskaya enciklopediya (Soviet encyclopedia). Moscow; 1976. (In Russian)
17. Poberezhnyi VI, Prokhorov DD, Shvidyuk OS. New approaches to study of electromagnetic field of human organism and its visceral organs as a base for creation of innovative diagnostic methods. PMJUA [Internet]. 2016Mar.1 [cited 2019Jul.15];1(1). Available from: https://painmedicine.org.ua/index.php/pnmdcn/article/view/4
18. Balabolkin MI. Endokrinologiya (Endocrinology). 2nd ed. Moscow: Universum Publishing; 1998. (In Russian)
19. Zajchik AS, Churilov LP. Obshaya patofiziologiya s osnovami immunopatologii (General pathophysiology with the basics of immunopathology). 4th ed. Saint Petersburg: LB; 2008. (In Russian)
20. Sidorov AV. Fiziologiya mezhkletochnoj kommunikacii (Physiology of intercellular communication). Minsk: BGU; 2008. (In Russian)
21. Ozhegov SI, Shvedova NY. Tolkovyj slovar russkogo yazyka (Explanatory dictionary of the Russian language). Moscow; 1997. (In Russian)
22. Slovar inostrannyh slov (Dictionary of foreign words). 13th ed. Moscow; 1986. (In Russian)
23. Zenovich ES. Slovar inostrannyh slov i vyrazhenij (Dictionary of foreign words and expressions). Izdatelstvo AST; 2002. (In Russian)
24. Encyclopedia Britannica. Multimedia, 1997.
25. Afanasev YL, Yurina NA, Kotovskyi EF. Gistologiya, embriologiya, citologiya (Histology, embryology, cytology). 6th ed. 2012. (In Russian)
26. Changeux JP, Garey L. Neuronal Man – The Biology of Mind. Princeton University Press; 1997:28.
27. French RD. Some problems and sources in the foundation of modern physiology in Great Britain. Hist. Sci., 1971;10:28–9.
28. Mednikov BM. Biologiya: formy i urovni zhizni (Biology: forms and standards of living). Moscow: Prosveshenie; 1994. (In Russian)
29. Pokrovskyi VM, Korotko GF. Fiziologiia cheloveka (Human physiology: a textbook). Moscow: Meditsina; 1997. (In Russian)
30. Aghajanyan ON, Smirnov VM. Normalnaia fiziologiia (Normal physiology). Moscow: Medical Information Agency Ltd; 2009. (In Russian)
31. Shevchuk VG. Fiziolohiia (Physiology). 2nd ed. Vinnytsia: Nova Knyha; 2015. (In Ukrainian)
32. Smirnov VM. Nejrofiziologiya i vysshaya nervnaya deyatelnost detej i podrostkov (Neurophysiology and higher nervous activity in children and adolescents). Moscow: Izdatelskij centr "Akademiya"; 2000. (In Russian)
33. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of Physiology [Internet]. Wiley; 1952 Aug 28;117(4):500–44. Available from: https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764
34. Malmivuo J, Plonsey R. Bioelectromagnetism. Oxford University Press: New York, Oxford; 1995.
35. Shmidt R, Tevs G. Fiziologiya cheloveka (Human physiology). Vol. 1. Moscow: Mir; 2007. (In Russian)
36. Finch EA, Augustine GJ. Local calcium signalling by inositol-1,4,5-trisphosphate in Purkinje cell dendrites. Nature [Internet]. Springer Nature; 1998 Dec;396(6713):753–6. Available from: https://doi.org/10.1038/25541
37. Skulachev VP. Mitochondrial filaments and clusters as intracellular power-transmitting cables. Trends in Biochemical Sciences [Internet]. Elsevier BV; 2001 Jan;26(1):23–9. Available from: https://doi.org/10.1016/s0968-0004(00)01735-7
38. St pkowski TM, M czy ska-Wielgosz S, Kruszewski M. mitoLUHMES: An Engineered Neuronal Cell Line for the Analysis of the Motility of Mitochondria. Cellular and Molecular Neurobiology [Internet]. Springer Nature; 2016 Nov 10;37(6):1055–66. Available from: https://doi.org/10.1007/s10571-016-0438-0
39. Popov VI, Medvedev NI, Rogachevsky VV. Tryohmernaya organizaciya sinapsov i astroglii v gippokampe krys i suslikov (Three-dimensional organization of synapses and astroglia in the hippocampus of rats and ground squirrels). Biofizika. 2003;48(2):289–308. (In Russian)
40. Lewis TL, Kwon S-K, Lee A, Shaw R, Polleux F. MFF-dependent mitochondrial fission regulates presynaptic release and axon branching by limiting axonal mitochondria size. Nature Communications [Internet]. Springer Nature; 2018 Nov 27;9(1). Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-018-07416-2
41. Rovira-Llopis S, Ba uls C, Diaz-Morales N, Hernandez-Mijares A, Rocha M, Victor VM. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. Redox Biology [Internet]. Elsevier BV; 2017 Apr;11:637–45. Available from: https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.013
42. Bereiter-Hahn J. Mitochondrial Dynamics in Aging and Disease. The Mitochondrion in Aging and Disease [Internet]. Elsevier; 2014;93–131. Available from: https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394625-6.00004-0
43. Ni H-M, Williams JA, Ding W-X. Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control. Redox Biology [Internet]. Elsevier BV; 2015 Apr;4:6–13. Available from: https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.11.006
44. St pkowski TM, M czy ska-Wielgosz S, Kruszewski M. mitoLUHMES: An Engineered Neuronal Cell Line for the Analysis of the Motility of Mitochondria. Cellular and Molecular Neurobiology [Internet]. Springer Nature; 2016 Nov 10;37(6):1055–66. Available from: https://doi.org/10.1007/s10571-016-0438-0
45. Lemasters JJ. Selective Mitochondrial Autophagy, or Mitophagy, as a Targeted Defense Against Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. Rejuvenation Research [Internet]. Mary Ann Liebert Inc; 2005 Mar;8(1):3–5. Available from: https://doi.org/10.1089/rej.2005.8.3
46. Ashford TP. CYTOPLASMIC COMPONENTS IN HEPATIC CELL LYSOSOMES. The Journal of Cell Biology [Internet]. Rockefeller University Press; 1962 Jan 1;12(1):198–202. Available from: https://doi.org/10.1083/jcb.12.1.198
47. Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. Nature Reviews Molecular Cell Biology [Internet]. Springer Science and Business Media

LLC; 2010 Dec 22;12(1):9–14. Available from: https://doi.org/10.1038/nrm3028
48. Virbasius JV, Scarpulla RC. Activation of the human mitochondrial transcription factor A gene by nuclear respiratory factors: a potential regulatory link between nuclear and mitochondrial gene expression in organelle biogenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 1994 Feb 15;91(4):1309–13. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.91.4.1309
49. Gleyzer N, Vercauteren K, Scarpulla RC. Control of Mitochondrial Transcription Specificity Factors (TFB1M and TFB2M) by Nuclear Respiratory Factors (NRF-1 and NRF-2) and PGC-1 Family Coactivators. Molecular and Cellular Biology [Internet]. American Society for Microbiology; 2005 Jan 31;25(4):1354–66. Available from: https://doi.org/10.1128/mcb.25.4.1354-1366.2005
50. Ongwijitwat S, Wong-Riley MTT. Is nuclear respiratory factor 2 a master transcriptional coordinator for all ten nuclear-encoded cytochrome c oxidase subunits in neurons? Gene [Internet]. Elsevier BV; 2005 Oct;360(1):65–77. Available from: https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.06.015
51. Scarpulla RC. Nuclear control of respiratory gene expression in mammalian cells. Journal of Cellular Biochemistry [Internet]. Wiley; 2006;97(4):673–83. Available from: https://doi.org/10.1002/jcb.20743
52. Scarpulla RC. Transcriptional Paradigms in Mammalian Mitochondrial Biogenesis and Function. Physiological Reviews [Internet]. American Physiological Society; 2008 Apr;88(2):611–38. Available from: https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2007
53. Lang BF, Gray MW, Burger G. Mitochondrial Genome Evolution and the Origin of Eukaryotes. Annual Review of Genetics [Internet]. Annual Reviews; 1999 Dec;33(1):351–97. Available from: https://doi.org/10.1146/annurev.genet.33.1.351
54. Martin W, Herrmann RG. Gene Transfer from Organelles to the Nucleus: How Much, What Happens, and Why? Plant Physiology [Internet]. American Society of Plant Biologists (ASPB); 1998 Sep 1;118(1):9–17. Available from: https://doi.org/10.1104/pp.118.1.9
55. Bibb MJ, Van Etten RA, Wright CT, Walberg MW, Clayton DA. Sequence and gene organization of mouse mitochondrial DNA. Cell [Internet]. Elsevier BV; 1981 Oct;26(2):167–80. Available from: https://doi.org/10.1016/0092-8674(81)90300-7
56. Basu K, Lajoie D, Aumentado-Armstrong T, Chen J, Koning RI, Bossy B, et al. Molecular mechanism of DRP1 assembly studied in vitro by cryo-electron microscopy. Reddy H, editor. PLOS ONE [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2017 Jun 20;12(6):e0179397. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179397
57. Rovira-Llopis S, Ba uls C, Diaz-Morales N, Hernandez-Mijares A, Rocha M, Victor VM. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. Redox Biology [Internet]. Elsevier BV; 2017 Apr;11:637–45. Available from: https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.013
58. Voet D, Voet JG, Pratt ChW. Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level. – New York City: John Wiley & Sons, Inc;2013:582–4.
59. Kolman Y, Ryom KG. Naglyadnaya biohimiya (Visual biochemistry). Moscow: Binom; 2012. (In Russian)
60. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry, Fifth Edition: International Version. San Francisco: W.H. Freeman; 2002. 1100 p.
61. MITCHELL P, MOYLE J. Chemiosmotic Hypothesis of Oxidative Phosphorylation. Nature [Internet]. Springer Nature; 1967 Jan;213(5072):137–9. Available from: https://doi.org/10.1038/213137a0
62. Nelson DL, Lehninger AL, Cox MM. Lehninger Principles of biochem-istry. Fifth edition. N.Y.: W.H. Freeman and company; 2008. 1158 p.
63. Holmes JH, Sapeika N, Zwarenstein H. Inhibitory effect of anti-obesity drugs on NADH dehydrogenase of mouse heart homogenates. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1975 Aug;11(4):645-6.
64. Ermakov IP. Fiziologiya rastenij (Plant physiology). Moscow: Academiya; 2005. (In Russian)
65. Sund H and Ullrich V, ed. Biological Oxidations: 34. Colloquium – Mosbach. Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo: Springer-Verlag, 1983:191.
66. Gorbikova EA, Belevich I, Wikstrom M, Verkhovsky MI. The proton donor for OO bond scission by cytochrome c oxidase. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2008 Jul 29;105(31):10733–7. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.0802512105
67. Pierron D, Wildman DE, H ttemann M, Markondapatnaikuni GC, Aras S, Grossman LI. Cytochrome c oxidase: Evolution of control via nuclear subunit addition. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics [Internet]. Elsevier BV; 2012 Apr;1817(4):590–7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2011.07.007
68. Schmidt FC. Fiziko-himicheskie osnovy kataliza (Physical and chemical bases of catalysis). Moscow: Fractal; 2004. (In Russian)
69. MITCHELL P, MOYLE J. Group-Translocation: A Consequence of Enzyme-Catalysed Group-Transfer. Nature [Internet]. Springer Nature; 1958 Aug;182(4632):372–3. Available from: https://doi.org/10.1038/182372a0
70. Mitchell P, Moyle J. Enzyme catalysis and group translocation. Proc. Roy. Phys. Soc. Edinburgh, 1958;27:61–72.
71. MITCHELL P. Coupling of Phosphorylation to Electron and Hydrogen Transfer by a Chemi-Osmotic type of Mechanism. Nature [Internet]. Springer Nature; 1961 Jul;191(4784):144–8. Available from: https://doi.org/10.1038/191144a0
72. Mitchell P (196l) in: Membrane Transport and Metabolism (Kleinzeller, A. and Kotyk, A., eds), Academic Press, New York:22–34.73.
73. Swift H. Biological Structure and Function. Proceedings of the First IUB/IUBS International Symposium, Stockholm. [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 1962 Aug 31;137(3531):661–661. Available from: https://doi.org/10.1126/science.137.3531.661
74. Mitchell P. Chemiosmotic coupling in oxidative and photosynthetic phosphorylation. Biological Reviews. 1966 Aug;41(3):445-501.
75. Mitchell PD. Chemiosmotic coupling and energy transduction. Glynn Research; 1968.
76. Mitchell P. Metabolism, Transport, and Morphogenesis: Which Drives Which? Journal of General Microbiology [Internet]. Microbiology Society; 1962 Sep 1;29(1):25–37. Available from: https://doi.org/10.1099/00221287-29-1-25
77. Mitchell P. Reversible coupling between transport and chemical reactions. Membranes and ion transport. 1970;1:192-256.
78. Mitchell P. Chemiosmotic Coupling in Energy Transduction: A Logical Development of Biochemical Knowledge. Membrane Structure and Mechanisms of Biological Energy Transduction [Internet]. Springer US; 1972;5–24. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2016-6_2
79. Mitchell P. Performance and conservation of osmotic work by proton-coupled solute porter systems. Journal of Bioenergetics [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1973 Jan;4(1-2):63–91. Available from: https://doi.org/10.1007/bf01516051
80. Mechanisms in Bioenergetics. Elsevier; 1973; Available from: https://doi.org/10.1016/b978-0-120-68960-6.x5001-1
81. Mitchell P. in: Electron Transfer Chains and Oxidative Phosphorylation (E. Quagliariello et al., eds), North-Holland, Amsterdam, 1975:305–16.
82. Mitchell P. Possible molecular mechanisms of the protonmotive function of cytochrome systems. Journal of Theoretical Biology [Internet]. Elsevier BV; 1976 Oct;62(2):327–67. Available from: https://doi.org/10.1016/0022-5193(76)90124-7
83. Mitchell P. Epilogue: from energetic abstraction to biochemical mechanism. InSymp. Soc. Gen. Microbiol 1977 (Vol. 27, pp. 383-423).
84. WIKSTROM MKF. Proton pump coupled to cytochrome c oxidase in mitochondria. Nature [Internet]. Springer Nature; 1977 Mar;266(5599):271–3. Available from: https://doi.org/10.1038/266271a0
85. Hartmut M. Structure and Mechanism of Otto Warburg's Respiratory Enzyme, the Cytochrome c Oxidase. 2013.
86. Rich PR. A perspective on Peter Mitchell and the chemiosmotic theory. Journal of Bioenergetics and Biomembranes [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2008 Oct;40(5):407–10. Available from: https://doi.org/10.1007/s10863-008-9173-7
87. Dubinski AIu. [A model of electron transport in chloroplasts taking into account the Mitchell Q-cycle. Calculation of J(e) and J(H) fluxes in steady state]. Biofizika. 2002 May-Jun;47(3):482-9.
88. Mitchell P. The protonmotive Q cycle: A general formulation. FEBS Letters [Internet]. Wiley; 1975 Nov 15;59(2):137–9. Available from: https://doi.org/10.1016/0014-5793(75)80359-0
89. Trumpower BL. The protonmotive Q cycle. Energy transduction by coupling of proton translocation to electron transfer by the cytochrome bc1 complex. J Biol Chem. 1990 Jul 15;265(20):11409-12.
90. Trumpower BL. Cytochrome bc1 complexes of microorganisms. Microbiol Rev. 1990 Jun;54(2):101-29.
91. Meinhardt SW, Yang XH, Trumpower BL, Ohnishi T. Identification of a stable ubisemiquinone and characterization of the effects of ubiquinone oxidation-reduction status on the Rieske iron-sulfur protein in the three-subunit ubiquinol-cytochrome c oxidoreductase complex of Paracoccus denitrificans. Journal of Biological Chemistry. 1987 Jun 25;262(18):8702-6.
92. Trumpower BL. The protonmotive Q cycle. Energy transduction by coupling of proton translocation to electron transfer by the cytochrome bc1 complex. J Biol Chem. 1990 Jul 15;265(20):11409-12.
93. Trumpower BL. Cytochrome bc1 complexes of microorganisms. Microbiol Rev. 1990 Jun;54(2):101-29.

94. Meinhardt SW, Ohnishi T. Determination of the position of the Qi quinone binding from the protein surface of the cytochrome bc1 complex in Rhodobacter capsulates chromatophores. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics [Internet]. Elsevier BV; 1992 Apr;1100(1):67–74. Available from: https://doi.org/10.1016/0005-2728(92)90127-n
95. West IC, Mitchell P, Rich PR. Electron conduction between b cytochromes of the mitochondrial respiratory chain in the presence of antimycin plus myxothiazol. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics [Internet]. Elsevier BV; 1988 Mar;933(1):35–41. Available from: https://doi.org/10.1016/0005-2728(88)90053-9
96. T'sai A, Olson JS, Palmer G. The oxidation of yeast Complex III. Evidence for a very rapid electron equilibration between cytochrome c1 and the iron-sulfur center. J Biol Chem. 1983 Feb 25;258(4):2122-5.
97. Tsai A-L, Kauten R, Palmer G. Redox changes in coenzyme Q in the millisecond time range: An approach using rapid quenching and high-performance liquid chromatography. Analytical Biochemistry [Internet]. Elsevier BV; 1985 Nov;151(1):131–6. Available from: https://doi.org/10.1016/0003-2697(85)90062-4
98. Sitko SP, Mkrtchyan LN. Vvedenie v kvantovuyu medicinu (Introduction to quantum medicine). Kiev: Pattern; 1994. (In Russian)
99. Ermakov VN, Ponezha EA. Q-cikl Mitchella kak vozmozhnyj obekt vozdejstviya mikrovolnovogo izlucheniya na biologicheskie sistemy (Mitchell's Q-cycle as a possible object of biological effects of microwave radiation). Donetsk; 2000. (In Russian)
100. Eryomenko AA, Brizhik LS. Regulyaciya metabolicheskogo transporta zaryadov samoinducirovannym i vneshnim mikrovolnovym izlucheniem (Regulation of metabolic charge transport by self-induced and external microwave radiation). Donetsk; 2000. (In Russian)
101. Russell JS. Report on Waves. – Report of the fourteenth meeting of the British Association for the Advancement of Science, York, September 1844 (London 1845):311–90, Plates XLVII–LVII.
102. Russell JS. Report of the committee on waves. Report of the 7th Meeting of British Association for the Advancement of Science, John Murray, London, 1838:417–96.
103. Ablovic M, Sigur H. Solitony i metod obratnoj zadachi (Solitons and the inverse problem method). Moscow: Mir; 1987. (In Russian)
104. Zabusky NJ, Kruskal MD. Interaction of "Solitons" in a Collisionless Plasma and the Recurrence of Initial States. Physical Review Letters [Internet]. American Physical Society (APS); 1965 Aug 9;15(6):240–3. Available from: https://doi.org/10.1103/physrevlett.15.240
105. Kokobelyan AR, Zigmantovich YM. Sindrom diabeticheskoj stopy iateroskleroz nizhnih konechnostej (Diabetic foot syndrome and atherosclerosis of the lower extremities). Vol. 3. Saint Petersburg; 2006. (In Russian)
106. Ragino YL, Malyutina SK. Okislennye lipoproteidy nizkoj plotnosti i ih associacii s nekotorymi faktorami riska ateroskleroza v populyacii muzhchin Novosibirska (Oxidized low-density lipoproteins and their association with certain risk factors for atherosclerosis in the Novosibirsk male population). Kardiologiya. 2005;45(10):39–44. (In Russian)
107. Bratus VV, Talaeva TV. Vospalenie kak patogeneticheskaya osnova ateroskleroza (Inflammation as a pathogenetic basis of atherosclerosis). Ukrayinskij kardiologichnij zhurnal. 2007;1:90–6. (In Russian)
108. Shilkina NP, Dryazhenkova IV. Sistemnye vaskulity i ateroskleroz (Systemic vasculitis and atherosclerosis). Terapevticheskij arhiv. 2007;79(3):84–92. (In Russian)
109. Talayeva TV, Ambroskina VV, Kryachok TA. Sistemnij harakter porushen obminu lipoproteyiniv krovi yak osnova patogenezu aterosklerozu (The systemic nature of the parasite lopoproteins is the basis for the pathogenesis of atherosclerosis). Zhurnal Akademiyi medichnih nauk Ukrayini. 2007;13(1):45–9. (In Ukrainian)
110. Bratus VV, Talayeva TV, Ambroskina VV. Sistemnij harakter porushen metabolizmu, aktivnosti zapalennya, oksidantnogo stresu ta aterogennosti plazmi u hvorih na ishemichnu hvorobu sercya (The systemic nature of the parasite is metabolism, activity of inflammation, oxidative stress, and plasma atherogenicity in diseases of the heart disease). Ukrayinskij kardiologichnij zhurnal. 2007;3:8–18. (In Ukrainian)
111. Orlova NN, Mhitaryan LS, Evstatova IN. Osobennosti svobodnoradikalnoj modifikacii belkov krovi i apoproteinov aterogennyh lipoproteidov v usloviyah koronarnogo ateroskleroza (Features of free radical modification of blood proteins and apoproteins of atherogenic lipoproteins in conditions of coronary atherosclerosis). Ukrayinskij kardiologichnij zhurnal. 2005;6:122–5. (In Russian)
112. Petuhova SV, Denisova DV, Ragina YL. Uroven produktov perekisnogo okisleniya lipidov v lipoproteidah nizkoj plotnosti u podrostkov s giperholesterinemiej i ih roditelej (The level of lipid peroxidation products in low-density lipoproteins in adolescents with hypercholesterolemia and their parents). Pediatriya. 2005;2:27–33. (In Russian)
113. Antonova KV, Nedosugova LV, Balabolkin MI. Vliyanie kompensacii uglevodnogo obmena na svobodnoradikalnoe okislenie lipoproteidov nizkoj plotnosti i aktivnost fermentativnoj antioksidantnoj sistemy pri saharnom diabete II tipa (The effect of carbohydrate metabolism compensation on the free radical oxidation of low-density lipoproteins and the activity of the enzymatic antioxidant system in diabetes mellitus type II). Problemy endokrinologii. 2003;49(2):51–4. (In Russian)
114. Gorbachev VV, Mrochek AG. Ateroskleroz (Atherosclerosis). Moscow: Knizhnyj Dom; 2005. (In Russian)
115. Zhdanov VS, Vihert AM, Sternbi NG. Evolyuciya i patologiya ateroskleroza u cheloveka (Evolution and pathology of atherosclerosis in humans). Moscow: Triada-H; 2002. (In Russian)
116. Dadvani SA, Syrkin AL, Azizova OA. Okislyaemost lipidov plazmy u bolnyh ishemicheskoj boleznyu serdca i obliteriruyushim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej (Plasma lipid oxidation in patients with ischemic heart disease and atherosclerosis obliterans of the lower limb arteries). Kardiologiya. 2005;45(4):55–60. (In Russian)
117. Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB, Abrams GD, Lucchesi BR. Canine myocardial reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. Circulation Research [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1984 Mar;54(3):277–85. Available from: https://doi.org/10.1161/01.res.54.3.277
118. Kravchenko NA, Yarmish NV. Biohimicheskie i molekulyarno-geneticheskie mehanizmy regulyacii sinteza oksida azota endotelialnoj NO-sintazoj v norme i pri serdechno-sosudistoj patologii (Biochemical and molecular genetic mechanisms of regulation of the synthesis of nitric oxide by endothelial NO-synthase in normal and cardiovascular pathology). Ukrayinskij terapevtichnij zhurnal. 2007;(1):82–9. (In Russian)
119. Xia Y, Roman LJ, Masters BSS, Zweier JL. Inducible Nitric-oxide Synthase Generates Superoxide from the Reductase Domain. Journal of Biological Chemistry [Internet]. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB); 1998 Aug 28;273(35):22635–9. Available from: https://doi.org/10.1074/jbc.273.35.22635
120. Xia Y, Zweier JL. Superoxide and peroxynitrite generation from inducible nitric oxide synthase in macrophages. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 1997 Jun 24;94(13):6954–8. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.94.13.6954
121. Silverton SF, Mesaros S, Markham GD, Malinski T. Osteoclast radical interactions: NADPH causes pulsatile release of NO and stimulates superoxide production. Endocrinology [Internet]. The Endocrine Society; 1995 Nov;136(11):5244–7. Available from: https://doi.org/10.1210/endo.136.11.7588266
122. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 1990 Feb 1;87(4):1620–4. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.87.4.1620
123. Peltola V, Huhtaniemi I, Metsa-Ketela T, Ahotupa M. Induction of lipid peroxidation during steroidogenesis in the rat testis. Endocrinology [Internet]. The Endocrine Society; 1996 Jan;137(1):105–12. Available from: https://doi.org/10.1210/endo.137.1.8536600
124. Bello BD, Paolicchi A, Comporti M, Pompella A, Maellaro E. Hydrogen peroxide produced during -glutamyl transpeptidase activity is involved in prevention of apoptosis and maintainance of proliferation in U937 cells. The FASEB Journal [Internet]. FASEB; 1999 Jan;13(1):69–79. Available from: https://doi.org/10.1096/fasebj.13.1.69
125. LINNETT J. Formation and trapping of free radicals [Internet]. Elsevier BV; 1960 Oct;19(76):231. Available from: https://doi.org/10.1016/0160-9327(60)90090-9
126. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Fifth Edition. Oxford University Press; 2015.
127. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). J Biol Chem. 1969 Nov 25;244(22):6049-55.
128. Voejkov VL. Klyuchevaya rol aktivnogo kisloroda v vozniknovenii, stanovlenii i osushestvlenii zhiznedeyatelnosti (The key role of active oxygen in the occurrence, formation and implementation of life). Moscow: Moscow State University M.Yu. Lomonosova; (In Russian)
129. Vladimirov YuA, Archakov AI. Lipid peroxide oxidation in biological membranes. Nauka: Moscow; 1972.
130. Voejkov VL. Regulyatornye funkcii aktivnyh form kisloroda v krovi i v vodnyh modelnyh sistemah (Regulatory functions of reactive oxygen species in the

blood and in aquatic model systems). Moscow: Moscow State University M.Yu. Lomonosova; (In Russian)
131. Koldunov VV, Kononov DS, Voejkov VL. Sistemnye svojstva hemilyuminescentnoj himiko-fizicheskoj reakcii mezhdu saharami i aminokislotami v vodnoj srede (Systemic properties of the chemiluminescent chemical-physical reaction between sugars and amino acids in the aquatic environment). Moscow: Moscow State University M.Yu. Lomonosova; (In Russian)
132. Voejkov VL. Voda s aktivnym kislorodom – voda zhizni (Water with active oxygen is the water of life). Moscow: Delfis; 2005. (In Russian)
133. Bacchiocchi C, Zannoni C. Energy transfer in condensed systems The effect of phase organization. Chemical Physics Letters [Internet]. Elsevier BV; 1997 Apr;268(5-6):541–8. Available from: https://doi.org/10.1016/s0009-2614(97)00215-7
134. Ultraweak luminescence in biology. Transaction of the Moscow Society of Naturalists; XXXIXX. Editor-in-Chief A.I. Zhuravlev, Nauka: Moscow, 1972.
135. Cambell AC. Chemiluminescence. Principles and Applications in Bi-ology and Medicine. Ellis Horwood Ltd., Chichester; 1988.
136. Baskov IV, Voejkov VL. Rol elektronnovozbuzhdyonnyh sostoyanij v biohimicheskih processah (The role of electron-excited states in biochemical processes). Biohimiya. 1996;61:1169–81. (In Russian)
137. Belousov LV, Voejkov VL, Popp FA. Mitogeneticheskie luchi Gurvicha (Mitogenetic rays of Gurvich). Priroda. 1997;3:64–80. (In Russian)
138. Shnol SE. Obshie problemy fiziko-himicheskoj biologii (General problems of physico-chemical biology). Moscow: Viniti; 1985. (In Russian)
139. Weathering KI. K biologicheskim osnovam “stressa” i “adaptacionnogo sindroma” (To the biological basis of “stress” and “adaptation syndrome”). Aktualnye problemy stressa. 1976;:211–29. (In Russian)
140. Gurvich AG, Gurvich LD. Mitogeneticheskoe izluchenie, fiziko-himicheskie osnovy i prilozheniya v biologii i medicine (Mitogenetic radiation, physical and chemical bases and applications in biology and medicine). Moscow; 1945. (In Russian)
141. Tuosi M, Hasan M. Gomeopatiya – biofizicheskaya tochka zreniya (Homeopathy - a biophysical point of view). Vestnik biofizicheskoj mediciny. 1996;(1):3–18. (In Russian)
142. Chirkova EN, Babaev YN. Volnovaya priroda informacii v zhivoj materii (The wave nature of information in living matter). Magnitobiologiya. 1992;4:31–8. (In Russian)
143. Chirkova EN, Babaev YN. Elektromagnitnaya priroda immuniteta (Electromagnetic nature of immunity). Sovremennye problemy izucheniya i sohraneniya biosfery. 1992;15(2):142–54. (In Russian)
144. Manasyan KA. Adaptivity of receptive fields of neurons in the posterotemporal cortex and their sensitivity to parameters of light stimulation in cats. Neuroscience and Behavioral Physiology [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1988 Jan;18(1):43–9. Available from: https://doi.org/10.1007/bf01186904
145. Paradiso MA. Visual neuroscience: Illuminating the dark corners. Current Biology [Internet]. Elsevier BV; 2000 Jan;10(1):R15–R18. Available from: https://doi.org/10.1016/s0960-9822(99)00249-3
146. Sekuler AB, Bennett PJ. Visual neuroscience: Resonating to natural images. Current Biology [Internet]. Elsevier BV; 2001 Sep;11(18):R733–R736. Available from: https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00433-x
147. Duhamel J-R. Multisensory Integration in Cortex. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2002 May;34(4):493–5. Available from: https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00709-2
148. Beauchamp MS. See me, hear me, touch me: multisensory integration in lateral occipital-temporal cortex. Current Opinion in Neurobiology [Internet]. Elsevier BV; 2005 Apr;15(2):145–53. Available from: https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.011
149. Dinstein I, Thomas C, Behrmann M, Heeger DJ. A mirror up to nature. Current Biology [Internet]. Elsevier BV; 2008 Jan;18(1):R13–R18. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.11.004
150. Dinstein I, Thomas C, Behrmann M, Heeger DJ. A mirror up to nature. Current Biology [Internet]. Elsevier BV; 2008 Jan;18(1):R13–R18. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.11.004
151. Kilner JM, Frith CD. Action Observation: Inferring Intentions without Mirror Neurons. Current Biology [Internet]. Elsevier BV; 2008 Jan;18(1):R32–R33. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.11.008
152. Wall MB, Lingnau A, Ashida H, Smith AT. Selective visual responses to expansion and rotation in the human MT complex revealed by functional magnetic resonance imaging adaptation. European Journal of Neuroscience [Internet]. Wiley; 2008 May;27(10):2747–57. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06249.x
153. Becker HGT, Erb M, Haarmeier T. Differential dependency on motion coherence in subregions of the human MT+ complex. European Journal of Neuroscience [Internet]. Wiley; 2008 Oct;28(8):1674–85. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06457.x
154. Kolster H, Peeters R, Orban GA. The Retinotopic Organization of the Human Middle Temporal Area MT/V5 and Its Cortical Neighbors. Journal of Neuroscience [Internet]. Society for Neuroscience; 2010 Jul 21;30(29):9801–20. Available from: https://doi.org/10.1523/jneurosci.2069-10.2010
155. Hodorov BI. Problemy vozbudimosti (Problems of excitability). Saint Petersburg; 1969. (In Russian)
156. Sudakov KV. Fiziologiya (Physiology). Moscow: Meditsina; 2000. (In Russian)
157. Styopin VS. Novaya filosofskaya enciklopediya (New philosophical encyclopedia). Moscow: Mysl; 2010. (In Russian)
158. Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. Nature Reviews Neuroscience [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2008 Jul;9(7):557–68. Available from: https://doi.org/10.1038/nrn2402
159. Braitenberg V. Cell Assemblies in the Cerebral Cortex. Lecture Notes in Biomathematics [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1978;171–88. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-93083-6_9
160. Braitenberg V. Brain size and number of neurons: an exercise in synthetic neuroanatomy. J Comput Neurosci. 2001 Jan-Feb;10(1):71-7.
161. Kreitzer A. Retrograde signaling by endocannabinoids. Current Opinion in Neurobiology [Internet]. Elsevier BV; 2002 Jun 1;12(3):324–30. Available from: https://doi.org/10.1016/s0959-4388(02)00328-8
162. Castillo PE, Younts TJ, Ch vez AE, Hashimotodani Y. Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2012 Oct;76(1):70–81. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020
163. Iremonger KJ, Wamsteeker Cusulin JI, Bains JS. Changing the tune: plasticity and adaptation of retrograde signals. Trends in Neurosciences [Internet]. Elsevier BV; 2013 Aug;36(8):471–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.04.007
164. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. Current Opinion in Neurobiology [Internet]. Elsevier BV; 2014 Dec;29:1–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.03.017
165. Tomas-Roig J, Piscitelli F, Gil V, del R o JA, Moore TP, Agbemenyah H, et al. Social defeat leads to changes in the endocannabinoid system: An overexpression of calreticulin and motor impairment in mice. Behavioural Brain Research [Internet]. Elsevier BV; 2016 Apr;303:34–43. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.01.036
166. Bukalo O, Lee PR, Fields RD. BDNF mRNA abundance regulated by antidromic action potentials and AP-LTD in hippocampus. Neuroscience Letters [Internet]. Elsevier BV; 2016 Dec;635:97–102. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.023
167. Buzs ki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. Nature Reviews Neuroscience [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2012 May 18;13(6):407–20. Available from: https://doi.org/10.1038/nrn3241
168. Einevoll GT, Kayser C, Logothetis NK, Panzeri S. Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. Nature Reviews Neuroscience [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2013 Oct 18;14(11):770–85. Available from: https://doi.org/10.1038/nrn3599
169. Braitenberg V. Thoughts on the cerebral cortex. Journal of Theoretical Biology [Internet]. Elsevier BV; 1974 Aug;46(2):421–47. Available from: https://doi.org/10.1016/0022-5193(74)90007-1
170. Braitenberg V, Sch z A. Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity. Springer Berlin Heidelberg; 1998; Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-662-03733-1
171. Poirazi P, Mel BW. Impact of Active Dendrites and Structural Plasticity on the Memory Capacity of Neural Tissue. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2001 Mar;29(3):779–96. Available from: https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00252-5
172. Mel BW. Information Processing in Dendritic Trees. Neural Computation [Internet]. MIT Press - Journals; 1994 Nov;6(6):1031–85. Available from: https://doi.org/10.1162/neco.1994.6.6.1031
173. Poirazi P, Brannon T, Mel BW. Pyramidal Neuron as Two-Layer Neural Network. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2003 Mar;37(6):989–99. Available from: https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00149-1
174. Major G, Polsky A, Denk W, Schiller J, Tank DW. Spatiotemporally Graded NMDA Spike/Plateau Potentials in Basal Dendrites of Neocortical Pyramidal Neurons. Journal of Neurophysiology [Internet]. American Physiological Society; 2008 May;99(5):2584–601. Available from: https://doi.org/10.1152/jn.00011.2008

175. Katz Y, Menon V, Nicholson DA, Geinisman Y, Kath WL, Spruston N. Synapse Distribution Suggests a Two-Stage Model of Dendritic Integration in CA1 Pyramidal Neurons. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2009 Jul;63(2):171–7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.06.023
176. Branco T, Clark BA, Hausser M. Dendritic Discrimination of Temporal Input Sequences in Cortical Neurons. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2010 Aug 12;329(5999):1671–5. Available from: https://doi.org/10.1126/science.1189664
177. Taniguchi H, Lu J, Huang ZJ. The Spatial and Temporal Origin of Chandelier Cells in Mouse Neocortex. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2012 Nov 22;339(6115):70–4. Available from: https://doi.org/10.1126/science.1227622
178. Boldog E, Bakken TE, Hodge RD, Novotny M, Aevermann BD, Baka J, et al. Transcriptomic and morphophysiological evidence for a specialized human cortical GABAergic cell type. Nature Neuroscience [Internet]. Springer Nature; 2018 Aug 27;21(9):1185–95. Available from: https://doi.org/10.1038/s41593-018-0205-2
179. Luo C, Keown CL, Kurihara L, Zhou J, He Y, Li J, et al. Single-cell methylomes identify neuronal subtypes and regulatory elements in mammalian cortex. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2017 Aug 10;357(6351):600–4. Available from: https://doi.org/10.1126/science.aan3351
180. Foust A, Popovic M, Zecevic D, McCormick DA. Action Potentials Initiate in the Axon Initial Segment and Propagate through Axon Collaterals Reliably in Cerebellar Purkinje Neurons. Journal of Neuroscience [Internet]. Society for Neuroscience; 2010 May 19;30(20):6891–902. Available from: https://doi.org/10.1523/jneurosci.0552-10.2010
181. Kole MHP, Ilschner SU, Kampa BM, Williams SR, Ruben PC, Stuart GJ. Action potential generation requires a high sodium channel density in the axon initial segment. Nature Neuroscience [Internet]. Springer Nature; 2008 Jan 20;11(2):178–86. Available from: https://doi.org/10.1038/nn2040
182. Bereshpolova Y, Amitai Y, Gusev AG, Stoelzel CR, Swadlow HA. Dendritic Backpropagation and the State of the Awake Neocortex. Journal of Neuroscience [Internet]. Society for Neuroscience; 2007 Aug 29;27(35):9392–9. Available from: https://doi.org/10.1523/jneurosci.2218-07.2007
183. Fiala JC, Harris KM. Dendrites/ G. Stuart, N. Spruston, M. H usser (eds.). – Oxford: Oxford Press; 1999:1–34.
184. Xiong W, Chen WR. Dynamic Gating of Spike Propagation in the Mitral Cell Lateral Dendrites. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2002 Mar;34(1):115–26. Available from: https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00628-1
185. Oesch N, Euler T, Taylor WR. Direction-Selective Dendritic Action Potentials in Rabbit Retina. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2005 Sep;47(5):739–50. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.06.036
186. Schiller J, Schiller Y. NMDA receptor-mediated dendritic spikes and coincident signal amplification. Current Opinion in Neurobiology [Internet]. Elsevier BV; 2001 Jun;11(3):343–8. Available from: https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00217-8
187. Major G, Larkum ME, Schiller J. Active Properties of Neocortical Pyramidal Neuron Dendrites. Annual Review of Neuroscience [Internet]. Annual Reviews; 2013 Jul 8;36(1):1–24. Available from: https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150343
188. Johnston D, Magee JC, Colbert CM, Christie BR. Active Properties of Neuronal Dendrites. Annual Review of Neuroscience [Internet]. Annual Reviews; 1996 Mar;19(1):165–86. Available from: https://doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001121
189. Reyes A. Influence of Dendritic Conductances on the Input-Output Properties of Neurons. Annual Review of Neuroscience [Internet]. Annual Reviews; 2001 Mar;24(1):653–75. Available from: https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.653
190. Schoepp DD. Where will new neuroscience therapies come from? Nature Reviews Drug Discovery [Internet]. Springer Nature; 2011 Sep 30;10(10):715–6. Available from: https://doi.org/10.1038/nrd3559
191. Larkum ME, Nevian T. Synaptic clustering by dendritic signalling mechanisms. Current Opinion in Neurobiology [Internet]. Elsevier BV; 2008 Jun;18(3):321–31. Available from: https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.013
192. Chen WR. Forward and Backward Propagation of Dendritic Impulses and Their Synaptic Control in Mitral Cells. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 1997 Oct 17;278(5337):463–7. Available from: https://doi.org/10.1126/science.278.5337.463
193. H usser M, Stuart G, Racca C, Sakmann B. Axonal initiation and active dendritic propagation of action potentials in substantia nigra neurons. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 1995 Sep;15(3):637–47. Available from: https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90152-3
194. Martina M. Distal Initiation and Active Propagation of Action Potentials in Interneuron Dendrites. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2000 Jan 14;287(5451):295–300. Available from: https://doi.org/10.1126/science.287.5451.295
195. Stuart G, Schiller J, Sakmann B. Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons. The Journal of Physiology [Internet]. Wiley; 1997 Dec;505(3):617–32. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.617ba.x
196. Schiller J, Schiller Y, Stuart G, Sakmann B. Calcium action potentials restricted to distal apical dendrites of rat neocortical pyramidal neurons. The Journal of Physiology [Internet]. Wiley; 1997 Dec;505(3):605–16. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.605ba.x
197. Golding NL, Spruston N. Dendritic Sodium Spikes Are Variable Triggers of Axonal Action Potentials in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 1998 Nov;21(5):1189–200. Available from: https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80635-2
198. Fatt P. ELECTRIC potentials occurring around a neurone during its antidromic activation. Journal of Neurophysiology [Internet]. American Physiological Society; 1957 Jan;20(1):27–60. Available from: https://doi.org/10.1152/jn.1957.20.1.27
199. Andersen P. Interhippocampal Impulses. Acta Physiologica Scandinavica [Internet]. Wiley; 1960 Apr;48(2):178–208. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1960.tb01856.x
200. Cragg BG, Hamlyn LH. Action potentials of the pyramidal neurones in the hippocampus of the rabbit. The Journal of Physiology [Internet]. Wiley; 1955 Sep 28;129(3):608–27. Available from: https://doi.org/10.1113/jphysiol.1955.sp005382
201. Fujita Y, Sakata H. Electrophysiological properties of ca1 and ca2 apical dendrites of rabbit hippocampus. Journal of Neurophysiology [Internet]. American Physiological Society; 1962 Mar;25(2):209–22. Available from: https://doi.org/10.1152/jn.1962.25.2.209
202. Wong RK, Prince DA, Basbaum AI. Intradendritic recordings from hippocampal neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 1979 Feb 1;76(2):986–90. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.76.2.986
203. Pinault D. Backpropagation of action potentials generated at ectopic axonal loci: hypothesis that axon terminals integrate local environmental signals. Brain Research Reviews [Internet]. Elsevier BV; 1995 Jul;21(1):42–92. Available from: https://doi.org/10.1016/0165-0173(95)00004-m
204. Shu Y, Hasenstaub A, Duque A, Yu Y, McCormick DA. Modulation of intracortical synaptic potentials by presynaptic somatic membrane potential. Nature [Internet]. Springer Nature; 2006 Apr 12;441(7094):761–5. Available from: https://doi.org/10.1038/nature04720
205. Nevian T, Larkum ME, Polsky A, Schiller J. Properties of basal dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a direct patch-clamp recording study. Nature Neuroscience [Internet]. Springer Nature; 2007 Jan 7;10(2):206–14. Available from: https://doi.org/10.1038/nn1826
206. Shu Y, Duque A, Yu Y, Haider B, McCormick DA. Properties of Action-Potential Initiation in Neocortical Pyramidal Cells: Evidence From Whole Cell Axon Recordings. Journal of Neurophysiology [Internet]. American Physiological Society; 2007 Jan;97(1):746–60. Available from: https://doi.org/10.1152/jn.00922.2006
207. Shu Y. Neuronal signaling in central nervous system. Sheng Li Xue Bao. 2011 Feb 25;63(1):1-8.
208. Shepherd GM. Creating Modern Neuroscience: The Revolutionary 1950s. Oxford University Press; 2009.
209. Chang H-T. Dendritic potential of cortical neurons produced by direct electrical stimulation of the cerebral cortex. Journal of Neurophysiology [Internet]. American Physiological Society; 1951 Jan;14(1):1–21. Available from: https://doi.org/10.1152/jn.1951.14.1.1
210. Chang H-T. Cortical neurons with particular reference to the apical dendrites. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 1952 Jan 1;17(0):189–202. Available from: https://doi.org/10.1101/sqb.1952.017.01.019
211. H usser M, Stuart G, Racca C, Sakmann B. Axonal initiation and active dendritic propagation of action potentials in substantia nigra neurons. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 1995 Sep;15(3):637–47. Available from: https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90152-3
212. Stuart G, Schiller J, Sakmann B. Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons. The Journal of Physiology [Internet]. Wiley; 1997 Dec;505(3):617–32. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.617ba.x
213. Stuart GJ, Sakmann B. Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites. Nature [Internet]. Springer

Nature; 1994 Jan;367(6458):69–72. Available from: https://doi.org/10.1038/367069a0
214. Lebedeva SA, Stepanyuk AR, Belan PV. Local Signalization in Dendrites and Mechanisms of Short-Term Memory. Neurophysiology [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2013 Jul;45(4):359–67. Available from: https://doi.org/10.1007/s11062-013-9381-6
215. Cuntz H, Forstner F, Borst A, H usser M. One Rule to Grow Them All: A General Theory of Neuronal Branching and Its Practical Application. Morrison A, editor. PLoS Computational Biology [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2010 Aug 5;6(8):e1000877. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000877
216. Sch z A, Palm G. Density of neurons and synapses in the cerebral cortex of the mouse. Journal of Comparative Neurology [Internet]. Wiley; 1989 Aug 22;286(4):442–55. Available from: https://doi.org/10.1002/cne.902860404
217. Kernell D, Zwaagstra B. Dendrites of cat's spinal motoneurones: relationship between stem diameter and predicted input conductance. J Physiol (Lond). 1989 Jun;413:255-69. Available from: https://doi.org/10.1113/jphysiol.1989.sp017652
218. Korzhevskyj DE. Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primenenie metodov immunogistohimii (Theoretical foundations and practical application of immunohistochemistry methods). Moscow; 2014. (In Russian)
219. Segev I. Cable and Compartmental Models of Dendritic Trees. The Book of GENESIS [Internet]. Springer New York; 1998;51–77. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1634-6_5
220. Hasselmo ME, Bergman RE. Review of Bower and Beeman: The Book of GENESIS: Exploring Realistic Neural Models with the GEneral NEural SImulation System. Biophysical Journal [Internet]. Elsevier BV; 1995 Nov;69(5):2174–5. Available from: https://doi.org/10.1016/s0006-3495(95)80092-5
221. Branco T, Clark BA, Hausser M. Dendritic Discrimination of Temporal Input Sequences in Cortical Neurons. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2010 Aug 12;329(5999):1671–5. Available from: https://doi.org/10.1126/science.1189664
222. Takahashi N, Kitamura K, Matsuo N, Mayford M, Kano M, Matsuki N, et al. Locally Synchronized Synaptic Inputs. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2012 Jan 19;335(6066):353–6. Available from: https://doi.org/10.1126/science.1210362
223. Smith SL, Smith IT, Branco T, H usser M. Dendritic spikes enhance stimulus selectivity in cortical neurons in vivo. Nature [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2013 Oct 27;503(7474):115–20. Available from: https://doi.org/10.1038/nature12600
224. Sivyer B, Williams SR. Direction selectivity is computed by active dendritic integration in retinal ganglion cells. Nature Neuroscience [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2013 Oct 27;16(12):1848–56. Available from: https://doi.org/10.1038/nn.3565
225. Larkum M. A cellular mechanism for cortical associations: an organizing principle for the cerebral cortex. Trends in Neurosciences [Internet]. Elsevier BV; 2013 Mar;36(3):141–51. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.11.006
226. Agmon-Snir H, Carr CE, Rinzel J. The role of dendrites in auditory coincidence detection. Nature [Internet]. Springer Nature; 1998 May;393(6682):268–72. Available from: https://doi.org/10.1038/30505
227. Grienberger C, Adelsberger H, Stroh A, Milos R-I, Garaschuk O, Schierloh A, et al. Sound-evoked network calcium transients in mouse auditory cortexin vivo. The Journal of Physiology [Internet]. Wiley; 2012 Jan 3;590(4):899–918. Available from: https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.222513
228. Garc a-L pez P, Garc a-Mar n V, Freire M. The discovery of dendritic spines by Cajal in 1888 and its relevance in the present neuroscience. Progress in Neurobiology [Internet]. Elsevier BV; 2007 Oct;83(2):110–30. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.06.002
229. Peron SP, Jones PW, Gabbiani F. Precise Subcellular Input Retinotopy and Its Computational Consequences in an Identified Visual Interneuron. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2009 Sep;63(6):830–42. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.010
230. Frankfurt M, Luine V. The evolving role of dendritic spines and memory: Interaction(s) with estradiol. Hormones and Behavior [Internet]. Elsevier BV; 2015 Aug;74:28–36. Available from: https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.05.004
231. Bosch M, Hayashi Y. Structural plasticity of dendritic spines. Current Opinion in Neurobiology [Internet]. Elsevier BV; 2012 Jun;22(3):383–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.002
232. Sholl DA. The Organization of the Cerebral Cortex. Hafner Publishing Company; 1956.
233. Chubarko AI. Normalnaya fiziologiya (Normal physiology). Minsk: Vyshejshaya shkola; 2013. (In Russian)
234. Chklovskii DB. Synaptic Connectivity and Neuronal Morphology. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2004 Sep;43(5):609–17. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.012
235. Hammond C. Cellular and Molecular Neurobiology. – Academic Press, 2001.
236. Koch C, Zador A. The function of dendritic spines: devices subserving biochemical rather than electrical compartmentalization. The Journal of Neuroscience [Internet]. Society for Neuroscience; 1993 Feb 1;13(2):413–22. Available from: https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-02-00413.1993
237. Knott G, Holtmaat A. Dendritic spine plasticity—Current understanding from in vivo studies. Brain Research Reviews [Internet]. Elsevier BV; 2008 Aug;58(2):282–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.01.002
238. Popov VI, Medvedev NI, Rogachevsky VV. Tryohmernaya organizaciya sinapsov i astroglii v gippokampe krys i suslikov (Three-dimensional organization of synapses and astroglia in the hippocampus of rats and ground squirrels). Tryohmernaya organizaciya sinapsov i astroglii v gippokampe krys i suslikov (Three-dimensional organization of synapses and astroglia in the hippocampus of rats and ground squirrels). 2003;48(2):289–308. (In Russian)
239. Magee JC, Johnston D. Plasticity of dendritic function. Current Opinion in Neurobiology [Internet]. Elsevier BV; 2005 Jun;15(3):334–42. Available from: https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.05.013
240. Savelev AV. Metodologiya sinapticheskoj samoorganizacii i problema distalnyh sinapsov nejronov (Methodology of synaptic self-organization and the problem of distal synapses of neurons). Zhurnal problem evolyucii otkrytyh sistem. 2006;8(2):96–104. (In Russian)
241. Krasnoshekova EI. Modulnaya organizaciya nervnyh centrov (The modular organization of the nerve centers). Saint Petersburg: SpbGU; 2007. (In Russian)
242. Sj str m PJ, Rancz EA, Roth A, H usser M. Dendritic Excitability and Synaptic Plasticity. Physiological Reviews [Internet]. American Physiological Society; 2008 Apr;88(2):769–840. Available from: https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2007
243. Kasai H, Fukuda M, Watanabe S, Hayashi-Takagi A, Noguchi J. Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition. Trends in Neurosciences [Internet]. Elsevier BV; 2010 Mar;33(3):121–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.01.001
244. Major G, Larkum ME, Schiller J. Active Properties of Neocortical Pyramidal Neuron Dendrites. Annual Review of Neuroscience [Internet]. Annual Reviews; 2013 Jul 8;36(1):1–24. Available from: https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150343
245. Priel A, Tuszynski JA, Woolf NJ. Neural cytoskeleton capabilities for learning and memory. Journal of Biological Physics [Internet]. Springer Nature; 2009 May 15;36(1). Available from: https://doi.org/10.1007/s10867-009-9153-0
246. Yuste R, Bonhoeffer T. Morphological Changes in Dendritic Spines Associated with Long-Term Synaptic Plasticity. Annual Review of Neuroscience [Internet]. Annual Reviews; 2001 Mar;24(1):1071–89. Available from: https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1071
247. Hotulainen P, Hoogenraad CC. Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function. The Journal of Cell Biology [Internet]. Rockefeller University Press; 2010 May 10;189(4):619–29. Available from: https://doi.org/10.1083/jcb.201003008
248. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GCR, Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. Nature [Internet]. Springer Nature; 2004 Jun;429(6993):761–6. Available from: https://doi.org/10.1038/nature02617
249. Fischer M, Kaech S, Knutti D, Matus A. Rapid Actin-Based Plasticity in Dendritic Spines. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 1998 May;20(5):847–54. Available from: https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80467-5
250. Kasai H, Matsuzaki M, Noguchi J, Yasumatsu N, Nakahara H. Structure–stability–function relationships of dendritic spines. Trends in Neurosciences [Internet]. Elsevier BV; 2003 Jul;26(7):360–8. Available from: https://doi.org/10.1016/s0166-2236(03)00162-0
251. Segev I, Rall W. Computational study of an excitable dendritic spine. Journal of Neurophysiology [Internet]. American Physiological Society; 1988 Aug;60(2):499–523. Available from: https://doi.org/10.1152/jn.1988.60.2.499
252. Wickens J. Electrically coupled but chemically isolated synapses: Dendritic spines and calcium in a rule for synaptic modification. Progress in Neurobiology [Internet]. Elsevier BV; 1988 Jan;31(6):507–28. Available from: https://doi.org/10.1016/0301-0082(88)90013-5

253. Jaslove SW. The integrative properties of spiny distal dendrites. Neuroscience [Internet]. Elsevier BV; 1992 Apr;47(3):495–519. Available from: https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90161-t
254. Coss RG, Perkel DH. The function of dendritic spines: A review of theoretical issues. Behavioral and Neural Biology [Internet]. Elsevier BV; 1985 Sep;44(2):151–85. Available from: https://doi.org/10.1016/s0163-1047(85)90170-0
255. Harris K. Dendritic Spines: Cellular Specializations Imparting Both Stability and Flexibility to Synaptic Function. Annual Review of Neuroscience [Internet]. Annual Reviews; 1994 Jan 1;17(1):341–71. Available from: https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.17.1.341
256. Chklovskii DB. Synaptic Connectivity and Neuronal Morphology. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2004 Sep;43(5):609–17. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.012
257. Arbib MA. The Handbook of Brain Theory and Neural Networks. 2-nd Edition. Cambridge, Mass: MIT Press; 2003.
258. Holmes WR, Rall W. Dendritic Spines. Handbook of Brain Theory and Neural Networks. Mit Press; 2003.
259. Yang C, Seamans J. Dopamine D1 receptor actions in layers V-VI rat prefrontal cortex neurons in vitro: modulation of dendritic-somatic signal integration. The Journal of Neuroscience [Internet]. Society for Neuroscience; 1996 Mar 1;16(5):1922–35. Available from: https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-05-01922.1996
260. Van Elburg RAJ, van Ooyen A. Impact of Dendritic Size and Dendritic Topology on Burst Firing in Pyramidal Cells. Graham LJ, editor. PLoS Computational Biology [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2010 May 13;6(5):e1000781. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000781
261. Vetter P, Roth A, H usser M. Propagation of Action Potentials in Dendrites Depends on Dendritic Morphology. Journal of Neurophysiology [Internet]. American Physiological Society; 2001 Feb;85(2):926–37. Available from: https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.2.926
262. Schaefer AT, Larkum ME, Sakmann B, Roth A. Coincidence Detection in Pyramidal Neurons Is Tuned by Their Dendritic Branching Pattern. Journal of Neurophysiology [Internet]. American Physiological Society; 2003 Jun;89(6):3143–54. Available from: https://doi.org/10.1152/jn.00046.2003
263. Mainen ZF, Sejnowski TJ. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons. Nature [Internet]. Springer Nature; 1996 Jul;382(6589):363–6. Available from: https://doi.org/10.1038/382363a0
264. Van Ooyen A, Duijnhouwer J, Remme MWH, van Pelt J. The effect of dendritic topology on firing patterns in model neurons. Network: Computation in Neural Systems [Internet]. Informa UK Limited; 2002 Jan;13(3):311–25. Available from: https://doi.org/10.1088/0954-898x_13_3_304
265. Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. Nature Reviews Neuroscience [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2008 Mar;9(3):206–21. Available from: https://doi.org/10.1038/nrn2286
266. Chen J-Y. A Simulation Study Investigating the Impact of Dendritic Morphology and Synaptic Topology on Neuronal Firing Patterns. Neural Computation [Internet]. MIT Press - Journals; 2010 Apr;22(4):1086–111. Available from: https://doi.org/10.1162/neco.2009.11-08-913
267. Van Elburg RAJ, van Ooyen A. Impact of Dendritic Size and Dendritic Topology on Burst Firing in Pyramidal Cells. Graham LJ, editor. PLoS Computational Biology [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2010 May 13;6(5):e1000781. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000781
268. Bastian J, Nguyenkim J. Dendritic Modulation of Burst-Like Firing in Sensory Neurons. Journal of Neurophysiology [Internet]. American Physiological Society; 2001 Jan;85(1):10–22. Available from: https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.1.10
269. Mehaffey WH, Ellis LD, Krahe R, Dunn RJ, Chacron MJ. Ionic and neuromodulatory regulation of burst discharge controls frequency tuning. Journal of Physiology-Paris [Internet]. Elsevier BV; 2008 Jul;102(4-6):195–208. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2008.10.019
270. Byrne JH, Heidelberger R, Waxham MN, Byrne JH, Roberts JL, ed. From Molecules to Networks: An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience. 2nd Edition. Academic Press; 2009.
271. Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. Nature Reviews Neuroscience [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2008 Mar;9(3):206–21. Available from: https://doi.org/10.1038/nrn2286
272. Arbib MA. The Handbook of Brain Theory and Neural Networks: Second Edition. MIT Press, 2003:324–32.
273. Koch Ch. Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons. Oxford University Press, 2004.
274. Peters A, Palay SL. The morphology of synapses. Journal of Neurocytology [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1996 Jan;25(1):687–700. Available from: https://doi.org/10.1007/bf02284835
275. Schmitt R, Dev P, Smith B. Electrotonic processing of information by brain cells. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 1976 Jul 9;193(4248):114–20. Available from: https://doi.org/10.1126/science.180598
276. Shu Y, Hasenstaub A, Duque A, Yu Y, McCormick DA. Modulation of intracortical synaptic potentials by presynaptic somatic membrane potential. Nature [Internet]. Springer Nature; 2006 Apr 12;441(7094):761–5. Available from: https://doi.org/10.1038/nature04720
277. Henderson Z, Morris NP, Grimwood P, Fiddler G, Yang HW, Appenteng K. Morphology of local axon collaterals of electrophysiologically characterised neurons in the rat medial septal/ diagonal band complex. J Comp Neurol. 2001 Feb 12;430(3):410-32.
278. Shu Y, Duque A, Yu Y, Haider B, McCormick DA. Properties of Action-Potential Initiation in Neocortical Pyramidal Cells: Evidence From Whole Cell Axon Recordings. Journal of Neurophysiology [Internet]. American Physiological Society; 2007 Jan;97(1):746–60. Available from: https://doi.org/10.1152/jn.00922.2006
279. Nevian T, Larkum ME, Polsky A, Schiller J. Properties of basal dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a direct patch-clamp recording study. Nature Neuroscience [Internet]. Springer Nature; 2007 Jan 7;10(2):206–14. Available from: https://doi.org/10.1038/nn1826
280. Larkum ME, Nevian T, Sandler M, Polsky A, Schiller J. Synaptic Integration in Tuft Dendrites of Layer 5 Pyramidal Neurons: A New Unifying Principle. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2009 Aug 6;325(5941):756–60. Available from: https://doi.org/10.1126/science.1171958
281. Meier C, Dermietzel R. Electrical Synapses – Gap Junctions in the Brain. Cell Communication in Nervous and Immune System [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 99–128. Available from: https://doi.org/10.1007/400_013
282. Fuxe K, Dahlstr m A, H istad M, Marcellino D, Jansson A, Rivera A, et al. From the Golgi–Cajal mapping to the transmitter-based characterization of the neuronal networks leading to two modes of brain communication: Wiring and volume transmission. Brain Research Reviews [Internet]. Elsevier BV; 2007 Aug;55(1):17–54. Available from: https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.02.009
283. Fischer M, Kaech S, Knutti D, Matus A. Rapid Actin-Based Plasticity in Dendritic Spines. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 1998 May;20(5):847–54. Available from: https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80467-5
284. Purpura DP. Dendritic Spine "Dysgenesis" and Mental Retardation. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 1974 Dec 20;186(4169):1126–8. Available from: https://doi.org/10.1126/science.186.4169.1126
285. Marin-Padilla M. Structural abnormalities of the cerebral cortex in human chromosomal aberrations: a Golgi study. Brain Research [Internet]. Elsevier BV; 1972 Sep;44(2):625–9. Available from: https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90324-1
286. Scheibel ME, Scheibel AB. Differential Changes with Aging in Old and New Cortices. The Aging Brain and Senile Dementia [Internet]. Springer US; 1977;39–58. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3093-6_4
287. Kaufmann WE. Dendritic Anomalies in Disorders Associated with Mental Retardation. Cerebral Cortex [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2000 Oct 1;10(10):981–91. Available from: https://doi.org/10.1093/cercor/10.10.981
288. Dierssen M, Ramakers GJA. Dendritic pathology in mental retardation: from molecular genetics to neurobiology. Genes, Brain and Behavior [Internet]. Wiley; 2006 Jun;5:48–60. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1601-183x.2006.00224.x
289. Zhang S, Wang J, Wang L. Structural plasticity of dendritic spines. Frontiers in Biology [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2010 Jan 5;5(1):48–58. Available from: https://doi.org/10.1007/s11515-010-0011-z
290. Bennett MR. Schizophrenia: susceptibility genes, dendritic-spine pathology and gray matter loss. Progress in Neurobiology [Internet]. Elsevier BV; 2011 Nov;95(3):275–300. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.08.003
291. Falke E, Nissanov J, Mitchell TW, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Subicular dendritic arborization in Alzheimer's disease correlates with

neurofibrillary tangle density. Am J Pathol. 2003 Oct;163(4):1615-21. Available from: https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63518-3
292. Yu W, Lu B. Synapses and Dendritic Spines as Pathogenic Targets in Alzheimer's Disease. Neural Plasticity [Internet]. Hindawi Limited; 2012;2012:1–8. Available from: https://doi.org/10.1155/2012/247150
293. Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen J-E, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. Nature Neuroscience [Internet]. Springer Nature; 2011 Feb 23;14(3):285–93. Available from: https://doi.org/10.1038/nn.2741
294. Morse TM, Carnevale NT, Mutalik PG, Migliore M, Shepherd GM. Abnormal Excitability of Oblique Dendrites Implicated in Early Alzheimer's: A Computational Study. Front Neural Circuits. 2010;4:16. Available from: https://doi.org/10.3389/fncir.2010.00016
295. Glausier JR, Lewis DA. Dendritic spine pathology in schizophrenia. Neuroscience [Internet]. Elsevier BV; 2013 Oct;251:90–107. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.044
296. Ventura R, Harris KM. Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes. J Neurosci. 1999 Aug 15;19(16):6897-906.
297. Berger T, M ller T, Kettenmann H. Developmental regulation of ion channels and receptors on glial cells. Perspect Dev Neurobiol. 1995;2(4):347-56.
298. Condorelli DF, Conti F, Gallo V, Kirchhoff F, Seifert G, Steinh user C, et al. Expression and Functional Analysis of Glutamate Receptors in Glial Cells. The Functional Roles of Glial Cells in Health and Disease [Internet]. Springer US; 1999;49–67. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4685-6_5
299. v. Blankenfeld G, Kettenmann H. Glutamate and GABA receptors in vertebrate glial cells. Molecular Neurobiology [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1991 Mar;5(1):31–43. Available from: https://doi.org/10.1007/bf02935611
300. Gilyarov MS. Nejrogliya. Biologicheskij enciklopedicheskij slovar (Neuroglia. Biological encyclopedic dictionary). 2nd ed. Moscow: Sov. Enciklopediya; 1986. (In Russian)
301. ak r T, Alsan S, Sayba l H, Ak n A, lgen K . Reconstruction and flux analysis of coupling between metabolic pathways of astrocytes and neurons: application to cerebral hypoxia. Theoretical Biology and Medical Modelling [Internet]. Springer Nature; 2007;4(1):48. Available from: https://doi.org/10.1186/1742-4682-4-48
302. Hayakawa K, Esposito E, Wang X, Terasaki Y, Liu Y, Xing C, et al. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. Nature [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2016 Jul;535(7613):551–5. Available from: https://doi.org/10.1038/nature18928
303. Singhvi A, Liu B, Friedman CJ, Fong J, Lu Y, Huang X-Y, et al. A Glial K/Cl Transporter Controls Neuronal Receptive Ending Shape by Chloride Inhibition of an rGC. Cell [Internet]. Elsevier BV; 2016 May;165(4):936–48. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.026
304. Wallace SW, Singhvi A, Liang Y, Lu Y, Shaham S. PROS-1/Prospero Is a Major Regulator of the Glia-Specific Secretome Controlling Sensory-Neuron Shape and Function in C. elegans. Cell Reports [Internet]. Elsevier BV; 2016 Apr;15(3):550–62. Available from: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.051
305. Farhy-Tselnicker I, van Casteren ACM, Lee A, Chang VT, Aricescu AR, Allen NJ. Astrocyte-Secreted Glypican 4 Regulates Release of Neuronal Pentraxin 1 from Axons to Induce Functional Synapse Formation. Neuron [Internet]. Elsevier BV; 2017 Oct;96(2):428–445.e13. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.053
306. Dickens AM, Tovar-y-Romo LB, Yoo S-W, Trout AL, Bae M, Kanmogne M, et al. Astrocyte-shed extracellular vesicles regulate the peripheral leukocyte response to inflammatory brain lesions. Science Signaling [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2017 Apr 4;10(473):eaai7696. Available from: https://doi.org/10.1126/scisignal.aai7696
307. Lee HS, Ghetti A, Pinto-Duarte A, Wang X, Dziewczapolski G, Galimi F, et al. Astrocytes contribute to gamma oscillations and recognition memory. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2014 Jul 28;111(32):E3343–E3352. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.1410893111
308. Sohal VS, Zhang F, Yizhar O, Deisseroth K. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. Nature [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2009 Apr 26;459(7247):698–702. Available from: https://doi.org/10.1038/nature07991
309. Tso CF, Simon T, Greenlaw AC, Puri T, Mieda M, Herzog ED. Astrocytes Regulate Daily Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus and Behavior. Current Biology [Internet]. Elsevier BV; 2017 Apr;27(7):1055–61. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.037
310. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, et al. Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 2011 Jul 21;333(6048):1456–8. Available from: https://doi.org/10.1126/science.1202529
311. Biber K, M ller T, Boddeke E, Prinz M. Central nervous system myeloid cells as drug targets: current status and translational challenges. Nature Reviews Drug Discovery [Internet]. Springer Nature; 2015 Dec 4;15(2):110–24. Available from: https://doi.org/10.1038/nrd.2015.14
312. Roitbak AI, Fanardjian VV. Depolarization of cortical glial cells in response to electrical stimulation of the cortical surface. Neuroscience [Internet]. Elsevier BV; 1981 Dec;6(12):2529–37. Available from: https://doi.org/10.1016/0306-4522(81)90098-1
313. Roitbak AI. Cortical Slow Potentials, Depolarization of Glial Cells, and Extracellular Potassium Concentration. Slow Potential Changes in the Brain [Internet]. Birkh user Boston; 1993;169–78. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1379-4_15
314. Porter JT, McCarthy KD. Hippocampal AstrocytesIn SituRespond to Glutamate Released from Synaptic Terminals. The Journal of Neuroscience [Internet]. Society for Neuroscience; 1996 Aug 15;16(16):5073–81. Available from: https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-16-05073.1996
315. Motavkin PA. Kurs lekcij po gistologii (Course of lectures on histology). Moscow; 2007. (In Russian)
316. Sotelo C, Korn H. Morphological Correlates of Electrical and Other Interactions through Low-Resistance Pathways between Neurons of the Vertebrate Central Nervous System. International Review of Cytology [Internet]. Elsevier; 1978;67–107. Available from: https://doi.org/10.1016/s0074-7696(08)61887-2
317. Sotelo C. Cerebellar synaptogenesis: what we can learn from mutant mice. J Exp Biol. 1990 Oct;153:225-49.
318. Nedergaard M. Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. Science [Internet]. American Association for the Advancement of Science (AAAS); 1994 Mar 25;263(5154):1768–71. Available from: https://doi.org/10.1126/science.8134839
319. Cotrina ML, Kang J, Lin JH, Bueno E, Hansen TW, He L, et al. Astrocytic gap junctions remain open during ischemic conditions. J Neurosci. 1998 Apr 1;18(7):2520-37.
320. Alvarez-Maubecin V, Garc a-Hern ndez F, Williams JT, Van Bockstaele EJ. Functional Coupling between Neurons and Glia. The Journal of Neuroscience [Internet]. Society for Neuroscience; 2000 Jun 1;20(11):4091–8. Available from: https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-11-04091.2000
321. Rozental R, Andrade-Rozental AF, Zheng X, Urban M, Spray DC, Chiu F-C. Gap Junction-Mediated Bidirectional Signaling between Human Fetal Hippocampal Neurons and Astrocytes. Developmental Neuroscience [Internet]. S. Karger AG; 2001;23(6):420–31. Available from: https://doi.org/10.1159/000048729
322. Rash JE, Dillman RK, Bilhartz BL, Duffy HS, Whalen LR, Yasumura T. Mixed synapses discovered and mapped throughout mammalian spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 1996 Apr 30;93(9):4235–9. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.93.9.4235
323. Fukuda T, Kosaka T. Gap Junctions Linking the Dendritic Network of GABAergic Interneurons in the Hippocampus. The Journal of Neuroscience [Internet]. Society for Neuroscience; 2000 Feb 15;20(4):1519–28. Available from: https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-04-01519.2000
324. Rash JE, Yasumura T, Dudek FE, Nagy JI. Cell-Specific Expression of Connexins and Evidence of Restricted Gap Junctional Coupling between Glial Cells and between Neurons. The Journal of Neuroscience [Internet]. Society for Neuroscience; 2001 Mar 15;21(6):1983–2000. Available from: https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-06-01983.2001
325. Rash JE, Staines WA, Yasumura T, Patel D, Furman CS, Stelmack GL, et al. Immunogold evidence that neuronal gap junctions in adult rat brain and spinal cord contain connexin-36 but not connexin-32 or connexin-43. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2000 Jun 20;97(13):7573–8. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.97.13.7573
326. Popov VI, Medvedev NI, Rogachevsky VV. Tryohmernaya organizaciya sinapsov i astroglii v gippokampe krys i suslikov (Three-dimensional organization of synapses and astroglia in the hippocampus of rats and ground squirrels). Biofizika. 2003;48(2):289–308. (In Russian)

Fundamentals of the modern theory of the phenomenon of "pain" from the perspective of a systematic approach. Neurophysiological basis. Part 1: A brief presentation of key subcellular and cellular ctructural elements of the central nervous system.

[1]Poberezhnyi V. I., [2]Marchuk O. V., [1]Shvidyuk O. S., [1]Petrik I. Y., [3]Logvinov O. S.

[1]Private enterprise "Medical innovative technologies"
[2]Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University
[3] Vinnytsia Regional Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine

Abstract. *The phenomenon of "pain" is a psychophysiological phenomenon that is actualized in the mind of a person as a result of the systemic response of his body to certain external and internal stimuli. The heart of the corresponding mental processes is certain neurophysiological processes, which in turn are caused by a certain form of the systemic structural and functional organization of the central nervous system (CNS). Thus, the systemic structural and functional organization of the central nervous system of a person, determining the corresponding psychophysiological state in a specific time interval, determines its psycho-emotional states or reactions manifested by the pain phenomenon.*

The nervous system of the human body has a hierarchical structure and is a morphologically and functionally complete set of different, interconnected, nervous and structural formations. The basis of the structural formations of the nervous system is nervous tissue. It is a system of interconnected differentials of nerve cells, neuroglia and glial macrophages, providing specific functions of perception of stimulation, excitation, generation of nerve impulses and its transmission.

The neuron and each of its compartments (spines, dendrites, catfish, axon) is an autonomous, plastic, active, structural formation with complex computational properties. One of them – dendrites – plays a key role in the integration and processing of information.

Dendrites, due to their morphology, provide neurons with unique electrical and plastic properties and cause variations in their computational properties. The morphology of dendrites: 1) determines – a) the number and type of contacts that a particular neuron can form with other neurons; b) the complexity, diversity of its functions; c) its computational operations; 2) determines – a) variations in the computational properties of a neuron (variations of the discharges between bursts and regular forms of pulsation); b) back distribution of action potentials.

Dendritic spines are able to form synaptic connection – one of the main factors for increasing the diversity of forms of synaptic connections of neurons. Their volume and shape can change over a short period of time, and they can rotate in space, appear and disappear by themselves. Spines play a key role in selectively changing the strength of synaptic connections during the memorization and learning process.

Glial cells are active participants in diffuse transmission of nerve impulses in the brain. Astrocytes form a three-dimensional, functionally "syncytia-like" formation, inside of which there are neurons, thus causing their specific microenvironment. They and neurons are structurally and functionally interconnected, on the basis of which their permanent interaction occurs. Oligodendrocytes provide conditions for the generation and transmission of nerve impulses along the processes of neurons and play a significant role in the processes of their excitation and inhibition. Microglial cells play an important role in the formation of the brain, especially in the formation and maintenance of synapses.

Thus, the CNS should be considered as a single, functionally "syncytia-like", structural entity. Due to the fact that the three-dimensional distribution of dendritic branches in space is important for determining the type of information that goes to a neuron, it is necessary to take into account the three-dimensionality of their structure when analyzing the implementation of their functions.

Key words: *"pain", central nervous system, nervous tissue, neuron, spines, dendrites, soma, axon, computational properties, glial cells, astrocytes, oligodendrocytes, microglial cells.*

Основи сучасної теорії феномену "біль" з позицій системного підходу. Нейрофізіологічні основи. Частина 1-а: коротке уявлення про ключові субклітинні та клітинні структурні елементи центральної нервової системи.

[1]Побережний В. І., [2]Марчук О. В., [1]Швидюк О. С., [1]Петрик І. Ю., [3]Логвінов О. С.

[1]ПП "Медичні інноваційні технології"
[2]Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
[3]Вінницький обласний центр Екстреної медичної допомоги та медицини катастроф

Резюме. *Феномен "біль" – це психофізіологічне явище, яке актуалізується у свідомості людини в результаті системної реакції її організму на певні зовнішні та внутрішні стимули. В основі відповідних психічних процесів лежать певні нейрофізіологічні процеси, які, у свою чергу, обумовлюються певною формою системної структурно-функціональної організації центральної нервової системи (ЦНС). Таким чином, системна структурно-функціональна організація ЦНС людини, визначаючи у конкретному інтервалі часу відповідний її психофізіологічний стан, зумовлює її психоемоційні стани або реакції, що проявляються феноменом "біль".*

Нервова система організму людини має ієрархічну будову і являє собою морфологічно і функціонально цілісну сукупність різних, взаємозв'язаних її нервових, структурних утворень. Основою структурних утворень нервової системи є нервова тканина. Вона являє собою систему взаємопов'язаних диферонів нервових клітин, нейроглії та гліальних макрофагів, що забезпечують специфічні функції сприйняття подразнень, збудження, генерації нервового імпульсу і його передачі.

Нейрон і кожен його компартмент (шипики, дендрити, сома, аксон) є автономним, пластичним, активним, структурним утворенням зі складними обчислювальними властивостями. Один з них – дендрити – відіграє ключову роль в інтеграції та обробці інформації.

Дендрити, внаслідок своєї морфології, забезпечують нейрони унікальними електричними і пластичними властивостями і зумовлюють варіації їх обчислювальних властивостей. Морфологія дендритів: 1) визначає – а) кількість і тип контактів, які може утворити конкретний нейрон з іншими нейронами; б) складність, різноманіття його функцій; в) його обчислювальні операції; 2) обумовлює – а) варіації обчислювальних властивостей нейрона (варіації розрядів між сплесками і регулярними формами пульсації); б) зворотне поширення потенціалів дії.

Дендритні шипики здатні утворювати синаптичне з'єднання – один з головних чинників збільшення різноманітності форм синаптичних зв'язків нейронів. Їх об'єм і форма можуть змінюватися протягом короткого інтервала часу, а самі вони можуть повертатися в просторі, з'являтися і зникати. Шипики відіграють ключову роль у вибірковій зміні сили синаптичних зв'язків протягом процесу запам'ятовування і навчання.

Гліальні клітини є активними учасниками дифузної передачі нервових імпульсів у мозку. Астроцити формують тривимірне, функціонально "синцитіоподібне" утворення, всередині якого знаходяться нейрони, обумовлюючи таким чином специфічне для них мікрооточення. Вони і нейрони структурно-функціонально взаємопов'язані, на основі чого відбувається їх взаємодія. Олігодендроцити забезпечують умови для генерації й передачі нервових імпульсів по відростках нейронів і відіграють істотну роль у процесах їх збудження й гальмування. Мікрогліальні клітини відіграють важливу роль у формуванні мозку, особливо у формуванні та підтримці синапсів.

Таким чином, ЦНС слід розглядати як єдине функціонально "синцитіоподібне", структурне утворення. Внаслідок того, що тривимірний розподіл дендритних гілок у просторі має важливе значення для визначення типу інформації, що надходить до нейрона, при аналізі реалізації їх функцій необхідно враховувати тривимірність їх структури.

Ключові слова: *феномен "біль", центральна нервова система, нервова тканина, нейрон, шипики, дендрити, сома, аксон, обчислювальні властивості, гліальні клітини, астроцити, олігодендроцити, мікрогліальні клітини.*