

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Григорова И.А., Тесленко О.А., Григорова А.А.

Харьковский национальный медицинский университет

На всех этапах жизни человека происходят структурные и функциональные изменения нервной системы. Любые регулирующие церебральные воздействия на деятельность органов и тканей возможны благодаря нейропластичности. Установлено, что пластические изменения в различной форме осуществляются и совершенствуются во всех клетках и тканях организма, т.е. являются универсальным общебиологическим процессом [1]. Это происходит путем регуляции скорости протекания элементарных физиологических реакций, процессов гомеостаза, нейротрофики, обмена веществ и различных приспособительных реакций организма. Таким образом, на современном этапе развития медицинской науки ведущие факторы адаптации организма к повреждению, как комплекс компенсаторных процессов, которые присущи различным органам и тканям, но наиболее выраженными в нервной системе, рассматриваются как пластичность нервной системы или нейропластичность.

На сегодняшний день ученые уже доказали, что мозг млекопитающих не только способен к богатой и неожиданной реорганизации, но также производит новые нейроны в любом возрасте. До 1998 года считалось, что мы рождаемся с миллиардами нейронов, которые постепенно отмирают с возрастом, и новые клетки никогда не создаются. На самом деле мы рождаемся и умираем с миллионами неиспользуемых, несформированных стволовых клеток в нашем мозге. Существуют многочисленные модификации фенотипа нейронов и клеток глии. Потенциал к преобразованию данных клеток в нейроны существует в течение всей нашей жизни. Эти знания раздвигают границы того, что мы считали возможным, особенно в области здоровья и восстановления от травм и заболеваний. Как было доказано, способность образовывать новые нейроны в головном мозге, т.е. нейрогенез у взрослых млекопитающих в любом возрасте происходит в области гиппокампа и обонятельной луковицы, зубчатой борозды и неокортексе, в мозжечке [2, 3]. Еще в 1972 г. писали о том, что под пластичностью следует понимать любые изменения эффективности или направленности связей между нервными клетками, которые по длительности превышают обычные синаптические или импульсные процессы. В 1940-х годах доктор наук, физик и дзюдоист Моше Фельденкрайз спрогнозировал пластичность мозга на примере восстановления движений у лиц, перенесших травмы и у маленьких детей, осваивающих двигательные навыки (метод Фельденкрайза), а также анализа огромного количества научных источников. Он предположил, что грамотные и последовательные двигательные акты в буквальном смысле “меняют” мозг. Эта концепция

была доказана доктором, кандидатом наук, нейрофизиологом Полом Бак-и Ритом в конце 1970-х годов, который во многом был отцом идеи нейропластичности. Он доказал, что мозг может замещать одно исчезнувшее чувство другим на примере собственного отца, перенесшего гемипарез с нарушением речи и полностью восстановившегося в 68 лет, который смог жить полноценной жизнью и даже заниматься альпинизмом [4]. Открытие нейропластичности не было оценено и не применялось в науке и реабилитации в 1970-80-ых практически нигде, кроме метода Фельденкрайза. Большинство исследований, подтвердивших работы Моше Фельденкрайза были опубликованы после его смерти в 1984 году. Последние 15 лет – особый период в истории нейронаук. Накопленные данные привели к реорганизации знаний в этой области и к иному пониманию функционирования нервной системы. Такие понятия, как нейротрофичность, нейродегенерация, казавшиеся малопонятными, стали более точными и определенными.

По данным Гусева Е.И. и Камчатнова П.Р. [5], которые наиболее приемлемы в русскоязычной литературе, понятие нейропластичности рассматривается как способность нервной ткани изменять структурно-функциональную организацию под влиянием экзогенных и эндогенных факторов. Это обеспечивает адаптацию организма и эффективную его деятельность в условиях изменяющейся внешней и внутренней среды. Пластичность нервной системы заключается в закреплении в памяти возникающих изменений, что необходимо для ее развития, приобретения познавательных навыков, являясь основой памяти, формирования новых рефлексов, восстановления функции ЦНС после ее повреждения. Имеет место и другая точка зрения. Известно о существовании фундаментальных биологических процессов, которые постоянно протекают в нервной системе. К ним относятся - нейротрофика, нейропротекция, нейропластичность. Нейротрофичность – естественный процесс, подразумевающий пролиферацию, миграцию, дифференциацию и выживаемость нервных клеток. Нейропротекция – непрерывная адаптация нейронов к новым функциональным условиям, представляющая собой комплекс механизмов, противодействующих повреждающим факторам. Нейропластичность – процесс постоянной регенерации в случае естественного или патологического повреждения, адаптирующего нервную систему к новым функциональным условиям. Эти фундаментальные биологические процессы, по мнению многих исследователей, не имеют четко выраженных границ и скорее всего не являются самостоятельными. Их механизмы еще полностью не изучены. Все эти защитные механизмы могут быть естественными или фармакологически активированными. В настоящее время нецелесообразно разделять нейропластичность и пластическую функцию других органов и тканей на отдельные физиологические фрагменты, а необходимо более детально изучать протекающие при этом процессы и в дальнейшем научиться управлять ими. В настоящее время изучается совокупное

влияние некоторых факторов таких как нейротрофины, генная экспрессия, окружающая среда, стресс и упражнения на процесс нейропластичности.

Экспериментальными исследованиями установлено, что нейрональная пластичность состоит из изменений структуры астроглии, модификации размеров астроцитов, количества синапсов, стимуляции других дополнительных зон конкурентных анализаторов и других процессов, протекающих в нервной и глиальной ткани [6-8].

Активация нейропластичности сопровождается стимуляцией экспрессии определённых генов, биосинтезом молекул рецепторов и ионных каналов, филаментозных белков синаптического цитоскелета, нейромедиаторов, компонентов синаптической мембраны, молекул межклеточной адгезии, образованием незрелых контактов, их вызреванием, активацией, гипертрофией и реорганизацией активных синапсов.. В экспериментальных исследованиях последних лет доказано, что основополагающим принципом нейропластичности является феномен синаптического аксонального спрутинга [6, 8-10]. В основе этого процесса лежит активация в коре головного мозга не задействованных ранее горизонтальных связей, а также модуляция синаптической передачи. Кора головного мозга считается наиболее пластичной частью ЦНС, что обусловлено многообразием составляющих ее клеточных элементов и их связей. Выявляется четкая связь между локализацией мозговых функций в определенных зонах коры и так называемыми зонами перекрытия, богатыми параллельными и реципрокными связями [11,12]. Это характерно для таких функций, как внимание, сложные двигательные акты, гнозис, речь. Анализ двигательных проводящих путей показал, что кроме аксонов нейронов прецентральной извилины в пирамидный тракт входят аксоны нейронов премоторной, первичной сенсорной, теменной ассоциативной и дополнительной моторной коры, при этом от 10 до 30% волокон этого проводящего пути проходят ипсилатерально. Под воздействием различных афферентных импульсов, включая новейшие методы нейростимуляции (нервно-мышечная электростимуляция, транскраниальная магнитная стимуляция и др.), происходит усиление пластических процессов в мозге, что подтверждается современными методами нейровизуализации [13-17].

Различают *быструю* и *медленную* нейропластичность. Быстрая нейропластичность наступает при острых стрессовых ситуациях. В основе быстрой нейропластичности положена активация в коре головного мозга не задействованных ранее горизонтальных связей, а также модуляция синаптической передачи. Механизмы пластичности, протекающие на клеточном уровне, связаны с дисбалансом между возбуждением и торможением различных отделов ЦНС. Важную роль при этом играют возбуждающие нейромедиаторы, особенно глутамат [18,19]. Так, при активации тормозных ГАМК-А-рецепторов происходит снижение интенсивности нейропластических процессов, а активация глутаматергических NMDA-рецепторов,

норадренергических, дофаминергических и серотонинергических рецепторов облегчает процессы нейропластичности [1, 20, 21]. Они возникают на разных уровнях ЦНС: молекулярном, клеточном, синаптическом, анатомическом, в последнем случае захватывая большие группы нейронов. Это происходит не только в корковых отделах, но и в подкорковых структурах. Реорганизация коры головного мозга происходит, в основном, за счет механизма долговременной потенциации, обусловленной структурными изменениями мозга [6, 7].

Различают первичную (естественную) нейропластичность, которая наблюдается при установлении новых синаптических связей, направленных на оптимизацию функционирования нейрональных сетей и играет решающую роль в процессах филогенеза и онтогенеза (например, при обучении). Наблюдают также посттравматическую или постинсультную нейропластичность, которая происходит в ходе восстановления утраченных функций после повреждения структур нервной системы [7].

Следует отметить, что наряду с полезной (физиологической) нейропластичностью существует и патологическая пластичность. Если организм восстанавливается после перенесенного заболевания ЦНС до нормального уровня жизнедеятельности или с минимальной утратой функций, это может считаться примером “позитивной” пластичности. При патологической нейропластичности возникают новые ошибочные ежнейрональные связи, отсутствующие в норме, которые возникают вследствие запуска механизмов нейропластичности. Они нередко усугубляют церебральные нарушения или способствуют развитию новых нарушений. Это ведет к постепенному повышению активности деятельности патологических функциональных систем и они становятся резистентными к различным, в том числе и медикаментозным, воздействиям. Патологическая нейропластичность способствует возникновению генераторов патологического возбуждения. На основании этого Г.Н. Крыжановский предложил новую теорию боли вследствие генерации патологически усиленного возбуждения в анатомических структурах ноцицептивной системы. С позиций патологической пластической перестройки можно объяснить патогенез многих форм эпилепсии, обусловленной цикличностью возбуждения по вновь сформированным кольцевым связям. В ряде случаев именно нейропластичность лежит в основе изменений, приводящих к инвалидизации больного, например к постинсультной эпилепсии [22, 23]. Чрезмерный уровень роста нейронов, приводящий к формированию спастичности, или чрезмерная выработка нейромедиаторов в ответ на ишемическое повреждение, приводящая к гибели неповрежденных нейронов, а также развитие постинсультного обсессивно-компульсивного расстройства могут считаться примерами “негативной” нейропластичности [6, 24]. Появление этих отрицательных явлений часто бывает связано с активной реабилитацией больных в раннем периоде инсульта. Форсированная нагрузка на паретичную конечность в течение первых 7-14 дней после инсульта

может приводить к задержке восстановления двигательных функций и увеличению очага поражения. В основе этого лежат дополнительный выброс глутамата и катехоламинов, гипервозбудимость нейронов в перифокальной зоне инфаркта, нарушение баланса между процессами возбуждения и торможения [25, 26]. После стабилизации повреждения увеличение нагрузки на пораженную конечность приводит к лучшему восстановлению утраченных функций, что связано с активацией синаптогенеза. Однако, возможности физиологической нейропластичности очень велики.

Каждая функция организма имеет свое корковое представительство, но в то же время все области коры функционально многозначны. Определенные области коры являются доминирующими для данной функции, а другие, расположенные вблизи и на отдалении, имеют второстепенное значение и могут компенсировать соответствующие нарушения вследствие повреждения центрального отдела.

Для описания ультраструктурных процессов, лежащих на макроскопическом уровне в основе функциональных нарушений, происходящих непосредственно после повреждения головного мозга используют понятие “диашиз” (феномен Монакова), который имеет непосредственное отношение к восстановлению утраченных функций (нейропластичности). Под ним подразумевается совокупность электрофизиологических, метаболических и гемодинамических изменений структур, расположенных на отдалении от места локального поражения. Последующее разрешение этого состояния может быть этапом спонтанного восстановления [7].

Динамическая организация значимых зон с множеством представительств одной и той же функции в разных участках определенной области (“функциональные излишки”) позволяет компенсировать состояние пациентов при инфарктах в значимых зонах головного мозга. Это происходит за счет феномена локальной гипервозбудимости, способствующей активации соседних “запасных” участков. При обширных очагах процесс восстановления функций лишь за счет активации “запасных” участков будет недостаточным. Поэтому возможно вовлечение других зон конкретной функциональной сети как расположенных вокруг очага повреждения, так и отдаленных зон ипсилатерального полушария. Также вероятна активация функционально гомологичных структур противоположной гемисферы. В том случае, когда ишемический очаг захватывает множество значимых центров внутри функциональной сети, возможна активация структур, изначально не связанных с данной конкретной функцией – перекрестно-модальная нейропластичность. В случаях, когда при инсультах происходит повреждение не только первичных проекционных, но и унимодальных ассоциативных зон, способных компенсировать возникшие нарушения, возможна активация гетеромодальных ассоциативных полей, таких как дорсолатеральный участок префронтальной или интрапариетальной коры. При этом в головном

мозге не происходит фактического восстановления утраченных функций, а формируется когнитивная стратегия поведения по максимальной компенсации дефицитарного состояния. Ультраструктурные изменения и нейроногенез приводят к макроскопическим изменениям головного мозга, которые можно обнаружить с помощью морфометрических методов исследования, таких как, например, воксел-морфометрия [7]. Феномен диашиза может встречаться при различных патологических состояниях, в том числе при ишемических инсультах. Широко известно, что в ишемизированном участке мозга происходят необратимые нейробиологические изменения в нейронах, как наиболее чувствительных к гипоксии. В периферической части ядра инфаркта находится зона с редуцированным кровотоком, не вызывающим гибели нейронов, но они находятся в нефункционирующем состоянии (“ишемическая полутень”). Функция этих нейронов может восстанавливаться при снижении отека и улучшении кровоснабжения.

В многочисленных экспериментах показано, что ишемический инсульт сопровождается дифференциацией клеток в нейроны, фенотипически сходные с теми, которые были утрачены в зоне ишемического повреждения. Активация образования нейронов происходит под влиянием нейротрофических факторов, которые вырабатываются выжившими нейронами, а также под внешним воздействием вследствие ингибирования спонтанного апоптоза и увеличения числа клеток-предшественников [27]. Существование клеток прогениторов в головном мозге и возможность обновления нейронов, глиальных и сосудистых клеток свидетельствуют о наличии постинсультного нейрогенеза и нейроангиогенеза. А способность реорганизации структур интактной коры, прилежащей к очагу, играет важную роль в восстановлении двигательных функций за счет активации структур неповрежденной коры (феномен “рекрутинга”).

Возникает усиленная пластическая реакция сохранившихся нейронов в зоне поражения, образуются новые межнейронные связи, наступает перестройка аналогичных по функциям нейронов, ранее не задействованных и расположенных на отдалении от зоны повреждения. Регенерирующие нейроны освобождаются от других функциональных нагрузок (путем исчезновения с их поверхности афферентных синапсов и их замещения глиальными клетками). Возникают новые межнейронные связи, что сопровождается выраженной структурно-функциональной реорганизацией работы мозга.

Условно выделяют 3 уровня восстановления утраченных после инсульта функций [28]. Первый - это истинное восстановление, т.е. возвращение нарушенных функций к исходному уровню. Оно возможно в случае отсутствия гибели нейронов, когда патологический очаг состоит преимущественно из инактивированных вследствие отека, гипоксии и диашиза клеток. Второй уровень восстановления - компенсация, основной механизм которой заключается в

функциональной перестройке и вовлечении новых, ранее не задействованных структур. Третий уровень - реадaptация, или приспособление к имеющемуся дефекту. На каждом уровне должна проводиться адекватная реабилитационная терапия.

Принципы реабилитации пациентов всех возрастов состоит в защите и восстановлении нейронов, астроцитов, олигодендроцитов, микроглии и всех структур, страдающих при ишемии как в сером, так и в белом веществе головного мозга и эндотелиоцитах. Для этого необходимо улучшить функционирование условной нейроваскулярной единицы, составляющей единый структурно-функциональный элемент ткани головного мозга. При этом ведущими факторами для реабилитации являются размер и локализация очага поражения по отношению к функционально значимым зонам: для двигательных функций - в области пирамидного тракта на всем его протяжении, для речевых функций - в корковых речевых зонах Брока и/или Вернике. У больных с поражением правого полушария мозга обычно отмечается более позднее функциональное восстановление по сравнению с больными с левосторонней локализацией очага - из-за более выраженного постурального дефекта [14]. К числу прогностически неблагоприятных факторов для восстановления функций относятся: низкий уровень мозгового кровотока в областях, окружающих очаг поражения, пожилой возраст, тяжесть двигательного дефекта в острый период инсульта, наличие контрактур, выраженная спастичность или, наоборот, гипотония (особенно мышц ног), сопутствующие расстройства мышечно-суставного чувства, артропатии, синдром «болевого плеча». Негативное влияние на восстановление сложных двигательных навыков и социального функционирования больных также оказывают сопутствующие эмоционально-волевые (выраженный астено-депрессивный синдром) и когнитивные нарушения (снижение внимания, памяти, интеллекта), а также позднее начало реабилитационных мероприятий [8, 24].

В настоящее время основными направлениями патогенетической терапии инфаркта мозга являются улучшение перфузии ткани мозга (ранняя реканализация сосуда и реперфузия) и цитопротективная терапия. Характер реперфузионной терапии определяется патогенетическим вариантом развития инсульта. Наиболее эффективными воздействиями в обеспечении полной или частичной реканализации окклюзированного сосуда являются тромболизис и хирургическое удаление тромба. Реперфузия должна быть ранней и по возможности активной и кратковременной. Более сложное направление лечения ишемического инсульта – нейропротективная терапия, направленная на различные этапы ишемического каскада. К ее достоинствам можно отнести: возможность применения на догоспитальном этапе в пределах терапевтического окна, дор проведения методов визуализации; значительное уменьшение размеров инфарктов мозга; увеличение терапевтического окна с расширением возможностей для проведения тромболизиса; защита мозга от реперфузионного повреждения.

Количество исследований в этой области увеличивается с каждым годом: если до начала 90-х годов прошлого века публикаций по этому вопросу было очень мало, то за период с 2001 по 2007 г. представлено около 1000 экспериментальных и более 400 клинических работ. Однако из огромного количества препаратов и методов лечения, позиционировавшихся как цитопротекторные, только единицы достоверно зарекомендовали себя с положительной стороны в крупных контролируемых исследованиях при монотерапии [29, 30]. Следовательно, медикаментозная реабилитация должна основываться на использовании препаратов, влияющих на все патогенетические механизмы: нейропластичность, нейротрофику, одновременную активную коррекцию церебральной перфузии, системную гемодинамику, энергетический метаболизм.

Условно выделяют два основных направления нейропротективной терапии: первичное и вторичное. Первичная нейропротекция предусматривает прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток (реакций глутамат-кальциевого каскада), применяется с первых минут ишемии и продолжается на протяжении первых 3 дней инсульта. Вторичная - прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (оксидантного стресса, дисбаланса цитокинов, локального воспаления, прерывание апоптоза, иммуотрофической дисфункции и др.) и уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии. Вторичная нейропротекция может быть начата через 3-6 часов после развития инсульта и должна продолжаться по меньшей мере 7 дней. Это направление приобретает особое значение в связи с современными представлениями о возможности выживания клеток мозга в зоне пенумбры в течение 48-72 ч после инсульта.

В ходе многочисленных клинических исследований, проводившихся с целью оптимизации нейропластичности (нейропротекции), были наиболее изучены эффекты препаратов различных фармакологических групп: антиоксидантов, ингибиторов локального воспаления, статинов, нейротрофических факторов, нейропептидов. Все они (актовегин, кортексин, церебролизин, милдронат, нейромидин, карнитина хлорид, мексидол, пиридоксин, антигомотоксические средства и др.) занимают стратегически важное место в лечении пациентов с острым инсультом.

Многочисленные клинические исследования подтверждают тот факт, что адекватное применение нейропротекторных препаратов позволяет ускорить адаптацию нейронов к повреждениям и сделать ткань мозга более устойчивой к гипоксии, при этом возможно добиться восстановления до 80% объема ишемизированной ткани [5, 17, 26]. Оптимальной медикаментозной стратегией может быть применение препаратов с полимодальным механизмом действия. Клинический эффект этих препаратов обычно достигается постепенно, в течение 3-4 нед, в связи с чем средняя длительность их применения составляет 2-3 мес.

Рекомендуются повторные курсы лечения. Продолжительность курса лечения и выбор препарата определяются врачом индивидуально. В медицинской практике чаще используются следующие нейропротекторы: ноотропил, винпоцетин, цитиколин, актовегин, церебролизин и др. Им свойственны низкая токсичность и отсутствие выраженных побочных эффектов.

Используя накопленный нами клинический опыт, одним из оптимальных приемов терапии неврологического дефицита при острой церебральной ишемии является сочетание полифакторных препаратов с метаболическим, нейромодуляторным эффектами - Лира® (цитиколин, “Фармак”, Украина) и Вазопро® (мельдоний “Фармак”, Украина).

Начиная с 1980 года, проведено множество клинических исследований применения цитиколина при инсультах. Цитиколин является единственным нейропротекторным средством, в отношении которого был продемонстрирован частичный положительный результат во всех отдельно взятых рандомизированных двойных слепых испытаниях, а также терапевтическая эффективность при проведении метанализа с предварительно установленной первичной конечной точкой. Цитиколин (Лира®) способствует процессам нейропластичности и вносит вклад в восстановление сенсомоторной функции после инсульта в экспериментах. Установлены преимущественные эффекты цитиколина: прямая репарация нейрональных мембран; уменьшение дегенерации свободных жирных кислот; восстановление поврежденных холинергических нейронов за счет интенсификации производства ацетилхолина. Цитиколин продемонстрировал способность восстанавливать постишемические уровни сфингомиелина и кардиолипина – фосфолипидного компонента внутренней митохондриальной мембраны. Продолжительный прием цитиколина (Лира®) обеспечивает возрастание концентраций фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина – трех основных фосфолипидов в клеточной мембране. Кроме того препарат предотвращает эксайтотоксическую гибель клеток, вызванную воздействием чрезмерного количества глутамата.

В наших терапевтических мероприятиях у больных с ишемическими инсультами препарат Лира® продемонстрировал свою высокую эффективность особенно при назначении его в первые 24 часа с момента появления симптоматики инсульта. При этом его применение способствовало быстрому улучшению общего состояния и неврологической функции, способствовало раннему восстановлению двигательной и когнитивной функции.

Одним из современных нейропротекторных препаратов является мельдоний — 3(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат (Вазопро®). Спектр антиоксидантных эффектов Вазопро® существенно отличается от действия других подобных средств своей широтой и физиологичностью и включает: 1) активацию естественной антиоксидантной системы организма (ферменты супероксиддисмутаза, каталаза); 2) ингибирование свободнорадикального окисления липидов за счет снижения карнитинзависимого окисления

жирных кислот; 3) стимулирование образования оксида азота путем повышения концентрации гаммабутиробетаина и NOзависимого связывания свободных радикалов. Вазопро® действует и как блокатор, и как ловушка свободных радикалов, что обеспечивает максимальную полноту реализации его антиоксидантного действия. Препарат Вазопро® обладает целым рядом плеiotропных эффектов: повышает чувствительность к инсулину, изменяет метаболизм глюкозы и липидов.

При средней и тяжелой степени тяжести ишемического инсульта совместное применение препаратов Вазопро® и Лира® увеличивало возможность полного восстановления неврологического дефицита в 3-х-месячный срок. Максимальный терапевтический эффект отмечали при внутривенном введении Лира® в дозе 1000 мг дважды в сутки и Вазопро® по 0,5 г/сутки (5 мл раствора) в течение 10 дней, с дальнейшим переходом на пероральный приём. Общий курс лечения - 4-6 недель.

Таким образом, сочетание полифакторных препаратов с метаболическими, нейромодуляторным эффектами - Вазопро® и Лира® продемонстрировало, что одномоментное воздействие на разные звенья ишемического каскада позволяет синергично усилить нейропротективный эффект, что дает положительные результаты их применения при острой церебральной ишемии особенно в отношении таких показателей, как риск смерти или недееспособность при длительном наблюдении.

Список литературы

1. Дизрегуляторная патология нервной системы [Текст] : научное издание / под ред.: Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановского. - М. : Медицинское информационное агентство, 2009. - 512 с.
2. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. / Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. // Рус.мед. журнал. - 2003. - №11(25). – С. 1390-1394.
3. 29. Nieto-Sampedro M., Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age. J Neural Transm 2005; 112: 3-27.
4. Moshe Feldenkrais. Body and Mature Behavior: A Study of Anxiety, Sex, Gravitation. –softcover. 1949, 2005 - 233 p.
5. Гусев Е.И. Пластичность нервной системы / Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. // Журн. неврологии и психиатрии. – 2004. - № 3. – С.73-79.
6. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение / Дамулин И.В. // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. - № 4 (109). – С.4-8.
7. Живолупов С.А. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции / Живолупов С.А., Самарцев И.Н. // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. - № 4 (109). – С.78-85.
8. Реабилитация и ведение больных с полушарным инсультом в свете новой концепции патогенеза постинсультного двигательного дефицита / Васильев А.С., Бабенков Н.В., Носенко Е.М. [и др.] // Клинический вестник, 2001. - №2. – С. 34-37.
9. Jankowska E., Edgley S.A. How can corticospinal tract neurons contribute to ipsilateral movements? A question with implications for recovery of motor functions. Neuroscientist 2006; 12: 67-79.
10. Ziemann U., Muellbacher W., Hallett M., Cohen L.G. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. Brain 2001; 124: 1171-1181.

11. Calautti C., Baron J.-C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adult. *Stroke* 2003; 34: 1553-1566.
12. Martin J.H. The corticospinal system: from development to motor control. *Neuroscientist* 2005; 11: 161-173.
13. Hasbani M.J., Underhill S.M., De Erausquin G., Goldberg M.P. Synapse loss and regeneration: A mechanism for functional decline and recovery after cerebral ischemia? *Neuroscientist* 2000; 6: 110-119.
14. Ward N.S. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Postgrad Med J* 2005; 81: 510-514.
15. Pullen J., Nakaten A., Kust J., Rietz C., Karbe H. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: A randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2009; 23: 3: 209-217.
16. Nair K.P.S., Taly A.B. Stroke rehabilitation: traditional and modern approaches. *Neurol India* 2002; 50: 85-93.
17. Saj A., Honore J., Bernati T. et al. Subjective visual vertical in pitch and roll in right hemispheric stroke. *Stroke* 2005; 36: 588-591.
18. Johansson B.B. Brain plasticity and stroke rehabilitation. *Stroke* 2000; 31: 223-230.
19. Johansson B.B. Neurorehabilitation and brain plasticity. *J Rehabil Med* 2003; 35: 1.
20. Butefisch C.M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke // *Neuroscientist*. – 2004. – Vol. 10. – P. 163-173.
21. Gage F.H. Structural plasticity of the adult brain. *Dialog Clin Neurosci* 2004; 6: 2: 135-141.
22. Herman S.T. Epilepsy after brain insult: Targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002; 59: 21-26.
23. Sitajayalakshmi S., Mani J., Borgohain R., Mohandas S. Post stroke epilepsy. *Neurol India* 2002; 50: Suppl 1: 78-84.
24. Petrilli S., Durufle A., Nicolas B. et al. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002; 11: 330-335.
25. Grotta J.C., Noser E.A., Ro T. et al. Constraint-induced movement therapy. *Stroke* 2004; 35: Suppl 1: 2699-2701.
26. Kesselring J. Neurorehabilitation: a bridge between basic science and clinical practice. *Eur J Neurol* 2001; 8: 221-225.
27. Kollen B., Lennon S., Lyons B. et al. The Effectiveness of the Bobath Concept in Stroke Rehabilitation: What is the Evidence? *Stroke* 2009; 40: 4: 89-97.
28. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М: Миклош 2003; 176.
29. Ginsberg M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. Synoptic Overview. *Stroke* 2009; 40: 111-114.
30. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. et al. 1026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol* 2006; 59: 467-477.
31. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната / И.Я. Калвиныш, З.А. Суслина, М.Ю. Максимова [и др.] // *Врач*. – 2007. – № 4. – С. 44-48.