

Ukr Neurosurg J. 2022;28(3):43-51  
doi: 10.25305/unj.259732

## Зміни будови синаптичних контактів при вогнищевих ураженнях головного мозку

Васлович В.В.<sup>1</sup>, Розуменко А.В.<sup>2</sup>, Боровик Л.Р.<sup>3</sup>, Шмельова Г.А.<sup>1</sup>, Розуменко В.Д.<sup>2</sup>, Малишева Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Відділ нейропатоморфології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>2</sup> Відділ нейроонкології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

<sup>3</sup> Відділ нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 08.06.2022  
Прийнята до публікації 25.08.2022

### Адреса для листування:

Васлович Вікторія Вікторівна,  
Відділ нейропатоморфології,  
Інститут нейрохірургії ім. акад.  
А.П. Ромоданова, вул. Платона  
Майбороди, 32, Київ, 04050,  
Україна, e-mail: elmicroscopy@  
gmail.com

**Мета:** оцінити зміни будови синаптичних контактів при різних видах вогнищевої патології головного мозку.

**Матеріали та методи.** Ретроспективно оцінено результати лікування 40 випадків супратенторіальних вогнищевих уражень головного мозку (ВУГМ). Випадки розподілені на групи: гліоми різного ступеня злоякісності (n=30), наслідки черепно-мозкової травми (ЧМТ) (n=5), епілепсія (n=5). Усім пацієнтам проведено хірургічні втручання. За допомогою електронного мікроскопа досліджували синаптичну пластичність аксо-дендритних та аксо-шипікових асиметричних синапсів нейронів VI-VII шарів кори лобово-скроневої локалізації. Морфометричний аналіз проведено за допомогою комп'ютерного аналізатора зображень CAI-01ABN з використанням програмного забезпечення «Kappa opto-electronics GmbH» і пакета ліцензованої програми.

**Результати.** Встановлено, що щільність розміщення синапсів зменшувалася при гліобластомах (ГБ) і ЧМТ. Якісні зміни демонструють пластичність синапсоархітекτονіки, зокрема за рахунок зростання кількості перфорованих синаптичних контактів. Максимальне потовщення і дифузне розшарування постсинаптичного ущільнення вказує на порушення функціональної спроможності постсинаптичного компонента контактів. Виявлено зменшення кількості синаптичних везикул при ЧМТ і ГБ та їх перегруповання, що, ймовірно, є виявом синаптичної дисфункції. Останнє доводить незворотність деструктивних локальних змін і є прогностично несприятливим критерієм. Ризик формування деструктивно-дегенеративних змін синаптичного апарату при дифузних астроцитомах (ДА) статистично значущо в 7,64 разу вище порівняно з випадками епілепсії, при ГБ – у 3,17 разу, при ЧМТ – в 17,31 разу, при ГБ порівняно з ДА – у 13,5 разу. Оцінка структурних особливостей нейропластичності має враховувати морфогенез ВУГМ у зіставленні з клінічними даними щодо динаміки відновлення функціональної спроможності.

**Висновки.** У зонах інвазивного росту гліальних пухлин різного ступеня злоякісності та при ЧМТ і епілепсії синаптична пластичність статистично значуще відрізняється. Щільність розміщення синапсів менша при ГБ і ЧМТ. Імовірність незворотності деструктивно-дегенеративних змін синапсів (за кількістю синаптичних везикул) при ВУГМ корелює зі ступенем диференціювання гліом з чутливістю 81,0% і специфічністю 76,0%. За структурними змінами міжклітинних синаптичних зв'язків при пухлинах доведено статистично значущі відмінності між варіантами ГБ і ДА (чутливість дискримінантної моделі – 85,0%, специфічність – 74,0%), що опосередковано є свідченням темпу наростання пухлинної маси та її деструктивного впливу на оточуючу мозкову речовину. Отримані результати мають значення для прогнозування перебігу захворювання.

**Ключові слова:** вогнищеві ураження головного мозку; електронна мікроскопія; синапс

### Вступ

Динамічне функціонування головного мозку є збалансованим і регуляторно виваженим щодо життєдіяльності на рівні організму, з формуванням гомеостатичної нейропластичності в основі якої, на думку деяких авторів, лежить ієрархічна синаптична впорядкованість [1] з якісними та кількісними міжклітинними перебудовами і ситуаційною зміною

міжклітинних зв'язків. Однією із функціональних складових нейропластичності є синаптична мобільність зі змінами будови синапсів (кількості, довжини та конфігурації їхніх активних зон, кількості шипиків дендритів), формуванням нових синапсів, механізмами регулювання ефективності синаптичної передачі, що забезпечує адаптаційну активність функцій головного мозку та має чітку морфологічну

Copyright © 2022 Васлович В.В., Розуменко А.В., Боровик Л.Р., Шмельова Г.А., Розуменко В.Д., Малишева Т.А.



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

складову [2]. Експериментальними дослідженнями доведено, що низька регенераційна властивість мозку зумовлена не внутрішніми обмеженнями потенціалу нервових клітин-попередників, а, ймовірно, відображує відсутність регуляторних сигналів мікрооточення, які необхідні для спеціалізованого функціонального нейронального диференціювання [3]. Одним із морфо-функціональних аспектів пошкодження нейронів та спроможності міжклітинних взаємодій є порушення аксонального транспорту внаслідок патологічних чинників, зокрема гіпоксії. В результаті цього виникають деструктивні зміни міжклітинних зв'язків, які призводять до розвитку клінічних синдромів. Доведено, що астроцити завдяки морфогенезу формування нейроваскулярного бар'єра безпосередньо впливають на енергетичний метаболізм, різними позаклітинними сигнальними молекулами глія забезпечує регуляцію активності нейронів, модуляцію активності синаптичної передачі. Різні види гліальних клітин мають виразну фенотипову спроможність залежно від функціональних перебудов і потреб (міграція, спеціалізація, деградація нейронів). Адаптаційне пристосовування до змін, що виникають у різних клітинах і структурах головного мозку, є основою нейропластичності [4, 5].

Порівняльне дослідження ультраструктурних характеристик синаптичного апарату допоможе скласти уявлення щодо відмінностей у структурі міжклітинних взаємодій за різних видів інтракраніальної патології з виділенням ймовірних несприятливих чинників. Це доводить актуальність вивчення структурних змін на різних рівнях за різних видів патології головного мозку із формуванням об'ємних патологічних вогнищ.

**Мета:** оцінити зміни будови синаптичних контактів при різних видах вогнищевої патології головного мозку.

## Матеріали і методи

### Учасники дослідження

Робота ґрунтується на ретроспективному аналізі результатів діагностики і лікування 40 пацієнтів із вогнищевими ураженнями головного мозку (ВУГМ) у відділеннях нейроtraвми, внутрішньомозкових пухлин та функціональної нейрохірургії Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України у 2015–2020 рр.

Співвідношення чоловіків та жінок – 2:1. Вік пацієнтів при первинній госпіталізації становив від 22 до 64 років.

Від усіх хворих отримана усвідомлена та добровільна письмова згода на участь у дослідженні.

Проведення дослідження схвалене Комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №3 від 6 червня 2019 р.).

### Критерії залучення у дослідження:

- наявність ВУГМ;
- відсутність в анамнезі нейрохірургічної операції;
- інструментальна верифікація діагнозу ВУГМ;
- функціональний стан хворого не менше 70% за шкалою Карновського;

- вік понад 18 років;
- добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

### Критерії вилучення із дослідження:

- наявність грубої соматичної патології (стан декомпенсації);
- відсутність даних мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку;
- функціональний стан хворого <70% за Карновського;
- вік менше 18 років.

Відібрано 40 спостережень супратенторіальних вогнищевих уражень головного мозку у дорослих.

Діагноз встановлено на підставі аналізу скарг, клінічної симптоматики, результатів інструментальних дослідження. У всіх спостереженнях діагноз верифіковано даними методів нейровізуалізації та результатами морфологічних досліджень.

### Характеристики груп

Випадки розподілено на групи. До основної (I) групи залучено 30 пацієнтів з гліомами різного ступеня злоякісності. Сформовано дві групи порівняння: II група – 5 пацієнтів з наслідками черепно-мозкової травми (ЧМТ), зокрема з внутрішньомозковими вогнищами забою та крововиливами, III група – 5 пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією.

Оперативні втручання у разі ЧМТ проведені за життєвими показаннями: мозкова речовина досліджена по ходу оперативного доступу (навколо зони забою). При епілепсії показання до хірургічного втручання визначено групою спеціалістів з діагностики та лікування епілепсії.

Усі пацієнти дали поінформовану згоду на дослідження патологічних тканин, видалених під час операції, і анонімне використання певних персональних даних.

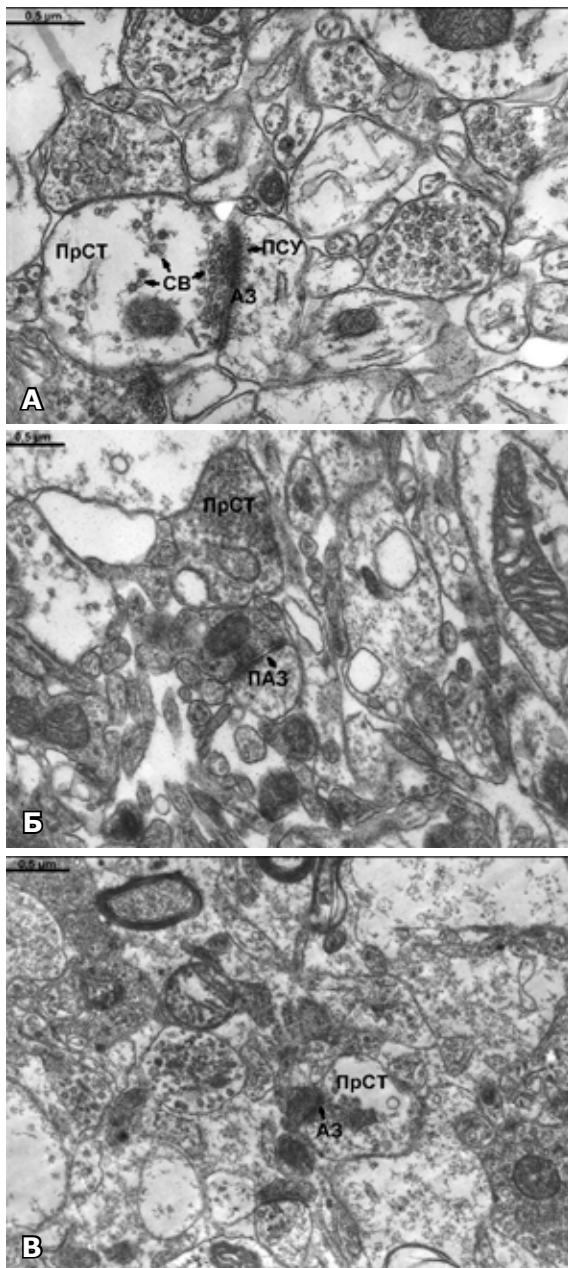
### Дизайн дослідження

Усім пацієнтам при госпіталізації, під час обстеження, лікування та катamnестичного спостереження проводили комплексне клініко-неврологічне (загальноклінічні дослідження, оцінка неврологічного статусу і його динаміки, огляди суміжних фахівців) та інструментальне обстеження. Первинний стан під час госпіталізації оцінювали за шкалою ком Глазго [6] та шкалою Карновського. При госпіталізації МСКТ головного мозку виконано всім пацієнтам, МРТ – 83,7%. Для контролю ефективності лікування хворим проводили МРТ в динаміці (в 69,5% випадків) та МСКТ (у 16,4%).

Усім пацієнтам виконано різні за видом і обсягом хірургічні втручання. Післяопераційні ускладнення, зокрема подовжений ріст гліом, зафіксували у 17 (56 %) пацієнтів переважно зі злоякісними гліомами (Grade III і IV).

Для об'єктивної оцінки наявності ультраструктурних змін у пухлинах головного мозку макрогліального гістогенезу досліджено (за висновками вивчення біоптатів у відділі патоморфології) тканину: гліом різного ступеня злоякісності – 30, з них астроцитом дифузних – 10, анапластичних астроцитом – 10, гліобластом – 10, ЧМТ із формуванням вогнищ забою – 5, фармакорезистентна епілепсія – 5.

Досліджували синаптичну пластичність аксо-дендритних та аксо-шипкових асиметричних синапсів нейронів у зонах інвазивного росту гліальних пухлин різного ступеня злоякісності (VI-VII шар кори головного мозку лобово-скроневої локалізації) та при інших інтракраніальних патологічних станах (ЧМТ, епілепсія).



**Рис.1.** Синапси при різних патологічних станах: А – ЧМТ. Плаский неперфорований синапс. Зменшення кількості синаптичних везикул (СВ, стрілки) та їхній перерозподіл у пресинаптичній терміналі (ПрСТ);

Б – Епілепсія. Опуклі перфоровані синапси (ПАЗ – перфорована активна зона). Пресинаптична терміналь, переповнена синаптичними везикулами;

В – ДА. Опуклі неперфоровані синапси (АЗ – активна зона). Шкала – 0,5 мкм

### Статистичний аналіз

Морфометричний аналіз проведено на цифрових мікрофотографіях, отриманих за допомогою електронних мікроскопів EM-400T («PHILIPS», Нідерланди) і ПЭМ-100-01 («SELMI», Україна), на комп'ютерному аналізаторі зображень САІ-01АВН з використанням програмного забезпечення «Karra optoelectronics GmbH» (Німеччина) при збільшенні в 17 000 і 22 000 разів. У кожному із патологічних вогнищевих уражень проведено аналіз 100 синаптичних профілів за такими показниками: щільність розміщення синапсів на тестовій площі 100 мкм<sup>2</sup> нейропіля, кількість синаптичних везикул у пресинаптичних терміналях синапса, товщина постсинаптичного ущільнення (ПСУ), довжини активної зони (ДАЗ) синапса. При кожній нозології проаналізовано загальну площу 500 мкм<sup>2</sup>. Для аналізу синапсів різної конфігурації їх розподілили на три основні категорії: плоскі, опуклі та ввігнуті. У ввігнутому синапсі пресинаптична терміналь виступає в постсинаптичний елемент, в опуклому – постсинаптичний профіль виступає в пресинаптичний елемент. Перфорований синапс визначали як синапс з переривчастим ДАЗ, як рекомендують вітчизняні дослідники [7].

Нормальність розподілу даних перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлкі. Оскільки для третини випадків перевірка не підтвердила, що закон розподілу нормальний, для множинного міжгрупового порівняння середніх значень використовували непараметричний ранговий дискримінантний аналіз Краскела-Уолліса та попарні порівняння груп у діалозі тесту Краскела-Уолліса, що еквівалентно множинним порівнянням за допомогою U-критерію Манна-Уїтні [8].

Для статистичної обробки отриманих даних застосовували метод варіаційної статистики MANOVA і пакет ліцензованої програми. Прогнозування ймовірності ризику ушкодження синаптичного апарату при інтракраніальних патологіях проводили шляхом логістичного регресійного аналізу з розрахунком відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Статистичну значущість (р) оцінювали за критерієм  $\chi^2$  Пірсона. Дискримінантний аналіз використовували для об'єктивізації наявності відмінностей між дослідженими групами [9].

### Результати та їх обговорення

Досліджено синаптичну пластичність аксо-дендритних і аксо-шипкових асиметричних синапсів нейронів у зонах інвазивного росту гліальних пухлин різного ступеня злоякісності (VI-VII шар кори головного мозку лобово-скроневої локалізації) та при інших інтракраніальних патологічних станах (ЧМТ, епілепсія) як вияв опосередкованих ознак гіпоксії.

Установлено, що щільність розміщення синапсів на 100 мкм<sup>2</sup> нейропіля статистично значуще зменшувалася лише у групі з ЧМТ (критерій Краскела-Уолліса;  $p=0,02$  порівняно з групою з епілепсією). Показники щільності розміщення синапсів у групах з дифузними (ДА) і анапластичними астроцитомами (АА) майже не відрізнялися. В групі пацієнтів з епілепсією цей показник дещо зростає (критерій Краскела-Уолліса;  $p=0,002$  порівняно з групою із ЧМТ). Пластичність синапсоархітектоники при патологічних станах значною мірою зберігалася зокрема за рахунок зростання кількості перфорованих синаптичних контактів при епілепсії, ДА і АА (**Рис.1, Табл.1**).

**Таблиця 1.** Співвідношення синапсів різних конфігурацій (n=500)

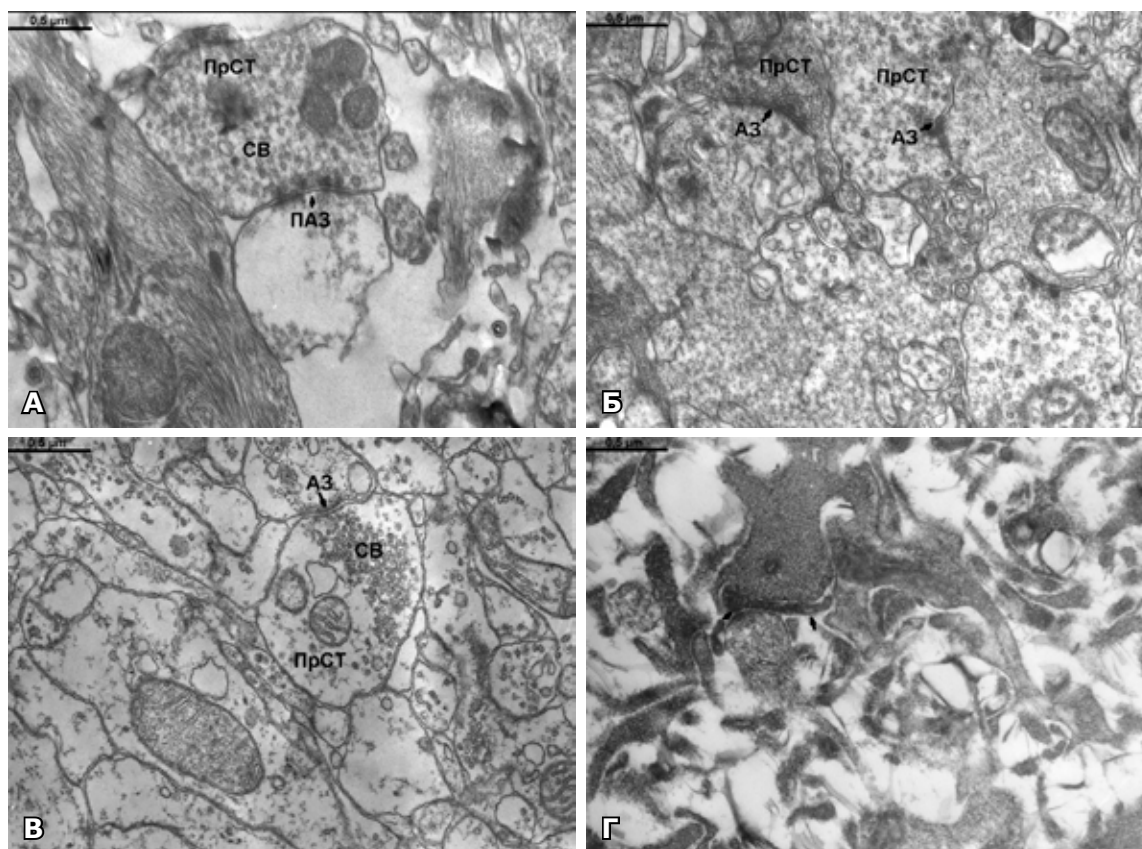
Нозологія	Щільність на 100 мкм <sup>2</sup> *	Опуклі	Пласкі	Увігнуті	Перфоровані
ДА	18 (17;19)	50	33	0	17
АА	14 (13;15)	57	22	0	21
ГБ	19 (17;21)	32	68	0	0
ЕПІ	22 (18;23)	38	24	19	19
ЧМТ	8 (7; 9)	25	38	37	0

*Примітка:* \* Наведено медіану та міжквартильний діапазон; ДА - дифузна астроцитома; АА - анапластична астроцитома; ГБ - гліобластома; ЕПІ - епілепсія; ЧМТ - черепно-мозкова травма.

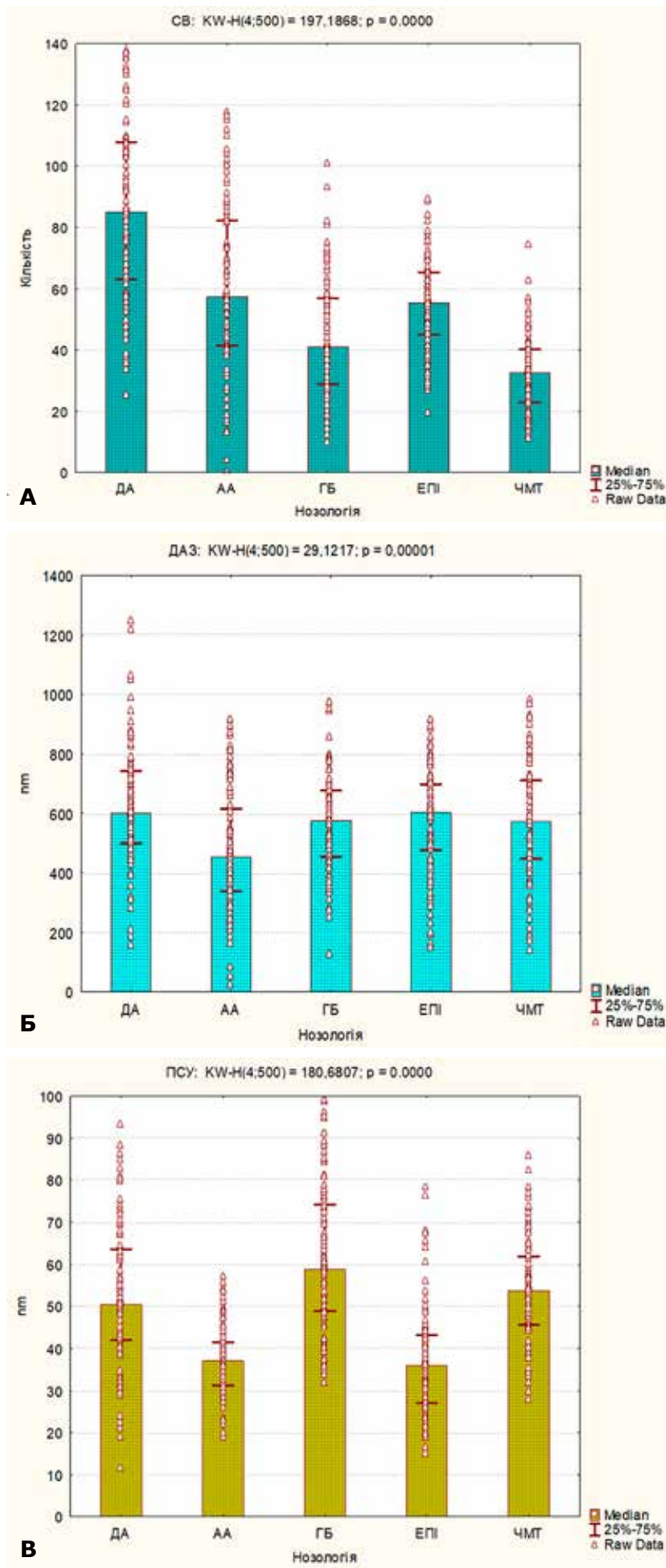
Виявлені при ВУГМ зміни пресинаптичних закінчень свідчать про дисфункцію механізмів наближення синаптичних везикул до пресинаптичної мембрани (**Рис. 2А,Б,В**), є показником змін виділення медіатора, негативно впливають на синаптичну передачу і спричиняють функціональну асинапсію: морфологічно синапс ще існує, але не функціонує (**Рис. 2Г**).

Відзначене нами статистично значуще зменшення кількості синаптичних везикул у групах ЧМТ і ГБ, а також їхнє перегруповання всередині терміналей

(**Табл. 2А, Рис. 3А**) та зменшення довжини активної зони синапса в групі АА (**Табл. 2Б, Рис. 3Б**) може свідчити про порушення процесу рециркуляції синаптичних везикул і відображувати вияви синаптичної дисфункції після опосередкованого ішемічного впливу. Максимальне потовщення та дифузне розшарування ПСУ, наявне у випадках ГБ і ЧМТ (**Табл. 2В, Рис. 3В**), вказує на порушення рецепторної функції постсинаптичного компонента контактів у таких випадках.



**Рис.2.** Синапси різних конфігурацій: А – ДА. Перфорований (стрілка) плаский синапс на тлі набряку нейропіля; Б – АА. Опуклі неперфоровані синапси; В – ГБ. Зменшення кількості СВ на тлі набряку синаптичних терміналей; Г – ЕПІ. Відросток пухлинного астроцита вростає між пресинаптичною і постсинаптичною терміналями (стрілка), блокуючи синаптичну передачу. Шкала – 0,5 мкм



**Рис. 3.** Відмінності за кількісними показниками синапсів між групами дослідження (критерій Краскела-Уолліса):  
 А – кількість синаптичних везикул у пресинаптичному закінченні;  
 Б – довжина активної зони синапса, нм;  
 В – постсинаптичне ущільнення, нм

**Таблиця 2А.** Кількість синаптичних везикул у пресинаптичному закінченні

СВ	ДА 85 (63; 108)*	АА 57 (42; 82)*	ГБ 41 (29; 57)*	ЕПІ 55 (45; 65)*	ЧМТ 33 (23; 40)*
ДА		P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001
АА	P<0,0001		P<0,0001	p=1,0	P<0,0001
ГБ	p<0,0001	P<0,0001		p=0,002	p=0,002
ЕПІ	P<0,0001	p=1,0	p=0,002		P<0,0001
ЧМТ	P<0,0001	P<0,0001	p=0,002	P<0,0001	

**Таблиця 2Б.** Довжина активної зони синапса, нм

ДАЗ	ДА 601 (500; 742)*	АА 456 (338; 617)*	ГБ 576 (456; 677)*	ЕПІ 603 (476; 698)*	ЧМТ 573 (448; 711)*
ДА		p<0,0001	p=0,78	p=1,0	p=1,0
АА	p<0,0001		p=0,008	p=0,002	0,002
ГБ	p=0,78	p=0,008		p=1,0	p=1,0
ЕПІ	p=1,0	p=0,002	p=1,0		p=1,0
ЧМТ	p=1,0	p=0,002	p=1,0	p=1,0	

**Таблиця 2В.** Постсинаптичне ущільнення, нм

псу	ДА 50 (42; 64)*	АА 37 (31; 41)*	ГБ 59 (49; 74)*	ЕПІ 36 (27; 43)*	ЧМТ 54 (46; 62)*
ДА		p<0,0001	p=0,009	p<0,0001	p=1,0
АА	p<0,0001		p<0,0001	p=1,0	p<0,0001
ГБ	p=0,009	p<0,0001		p<0,0001	p=0,51
ЕПІ	p<0,0001	p=1,0	p<0,0001		p=0,0001
ЧМТ	p=1,0	p<0,0001	p=0,51	p<0,0001	

*Примітка:* \* Наведено медіану та міжквартильний діапазон; ДА - дифузна астроцитома; АА - анапластична астроцитома; ГБ - гліобластома; ЕПІ - епілепсія; ЧМТ - черепно-мозкова травма

Для дискримінантного аналізу використано 4 морфометричні показники, які характеризували пластичність синапсоархітекτονіки в зоні інвазивного поширення гліальних пухлин. Для виявлення відмінностей між групами дослідження знадобилися дві дискримінантні функції. Представлені результати аналізу дискримінантних функцій для груп дослідження залежно від ступеня злоякісності пухлини (ДА Grade II — ГБ Grade IV) (**Рис. 4**). Як засвідчив аналіз, дискримінація між групами залежно від нозології була високо значущою. Аналіз вкладу кожної змінної в загальну дискримінацію залежно від нозології в групах дослідження ДА-ГБ за лямбдой Уїлкса виявив найбільший внесок змінної «кількість синаптичних везикул у пресинаптичному закінченні» (**Табл. 3**).

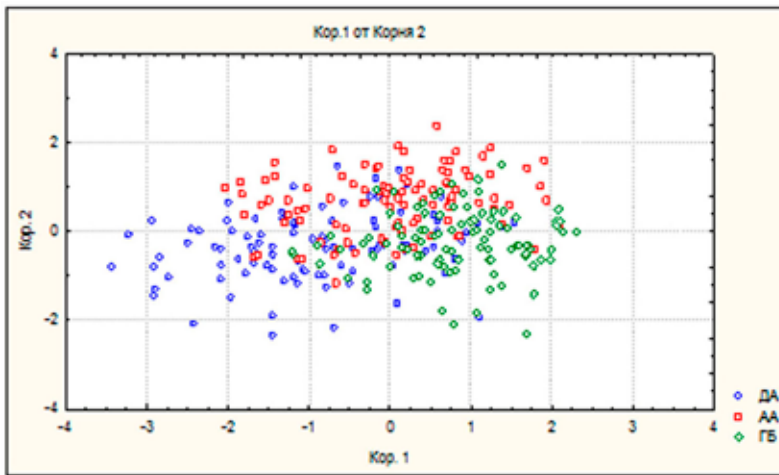
Нам вдалося за морфологічними критеріями зміни будови синапсів статистично значуще розмежувати ГБ і ДА, вилучивши з дискримінантної моделі нозологію АА з невисокою чутливістю дискримінації (**Табл. 4**), шляхом застосування мультифакторного дискримінантного аналізу з використанням двох груп дослідження і трьох морфометричних показників у зоні пухлинної інвазії. Розподіл даних проведено з чутливістю статистичної моделі на рівні 80% (p<0,0001).

Розраховано ймовірність деструктивно-дегенеративних змін будови синаптичного апарату при гліомах у ранній післяопераційний період залежно від ступеня злоякісності пухлини (ДА та

ГБ) шляхом застосування логістичного регресійного аналізу з чутливістю 81,0% (95% ДІ – 72,2–87,5%) і специфічністю 76,0% (95% ДІ – 66,8–83,3%) (**Табл. 5**). Це дає змогу розглядати структурні зміни синапсів як прогностичний критерій перебігу — виразності деструктивного впливу гліом та локальної асинапсії.

Проведено відбір ознак, значуще пов'язаних з ризиком формування структурних ознак деструктивно-дегенеративних змін синаптичного апарату при ВУГМ, шляхом застосування методу побудови багатфакторних моделей логістичної регресії. Виділено 1 значущу ознаку – кількість синаптичних везикул у пресинаптичних терміналях (**Табл. 6**).

Отже, ризик деструктивно-дегенеративних змін синаптичного апарату при ДА статистично значуще в 7,64 разу вище порівняно з випадками епілепсії, при ГБ – у 3,17 разу, при ЧМТ – в 17,31 разу, при ГБ порівняно з ДА – у 13,5 разу (**Табл. 7**). Отримані нами морфометричні дані доводять, що при оцінці структурних особливостей нейропластичності слід враховувати патогенез патологічного процесу, специфічність зони ураження головного мозку, дію екзогенних та ендогенних впливів у зіставленні з персоніфікованими клінічними даними щодо ризиків домінування компенсаторно-приспосувальних та деструктивно-дегенеративних процесів у центральній нервовій системі (ЦНС) і динаміки відновлення функціональної спроможності.



**Рис. 4.** Діаграма розсіювання дискримінантних функцій у підгрупі гліом залежно від ступеня злоякісності пухлини (ДА Grade II – ГБ Grade IV)

**Таблиця 3.** Результати аналізу дискримінантних функцій для морфометричних показників синаптичної пластичності (MANOVA) (змінних у моделі – 3,  $\lambda$  – 0,57, Approx. F (2,19)=73,4,  $p < 0,0001$ )

	Лямбда Уїлкса	F-вickl. (2,295)	Рівень статистичної значущості, p
Кількість СВ	0,78	64,37	<0,0001
ПСУ, нм	0,621	20,94	<0,0001
АЗС, нм	0,59	12,6	<0,0001

**Таблиця 6.** Критерії прогнозування ризику формування деструктивно-дегенеративних змін синаптичного апарату при вогнищевих ураженнях головного мозку методом мультифакторних моделей логістичної регресії

	Beta	Std.Err.	Рівень статистичної значущості, p
ПСП ДА	-0,023	0,037	0,542
ДАЗ ДА	0,036	0,037	0,336
Кількість СВ	-0,568	0,037	<0,0001

**Таблиця 4.** Класифікаційна матриця мультифакторного аналізу міжгрупових відмінностей за показниками будови синапсів між дифузними астроцитомами і гліобластомами (дискримінантна функція)

	Відсоток правильних класифікацій	ДА	ГБ
ДА	74	74	26
ГБ	85	15	85
Усього	80	89	111

\* Чутливість дискримінантної моделі – 85% (95% ДІ – 76,7–90,7%), специфічність – 74% (95% ДІ – 64,6–81,6%). Загальна прогностична значущість – 80%.

**Таблиця 5.** Матриця класифікації логістичного регресійного аналізу міжгрупових відмінностей за показниками синапсів між дифузними астроцитомам і гліобластомами

	Відсоток правильних класифікацій	ДА	ГБ
ДА	76	74	26
ГБ	81	15	85

**Таблиця 7.** Чинники ризику деструктивно-дегенеративних змін синаптичного апарату при вогнищевих ураженнях головного мозку

Основна група дослідження / факторна ознака «Кількість СВ»	Відношення шансів (95% ДІ)	Рівень статистичної значущості, p
ДА	7,64 (4,041–14,44)	< 0,0001
АА	1,22 (0,701–2,13)	0,045
ГБ	3,17 (1,78–5,65)	< 0,0001
ЧМТ	17,31 (8,559–35,01)	< 0,0001
ЕПІ	1	
ДА	1	
ГБ	13,5(6,85–26,60)	<0,0001

Нейропластичність передбачає закріплення змін, які виникли та є патогенетичним механізмом компенсаторного функціонування нервової системи щодо консолідації порушених і набуття функціонально спроможних міжклітинних зв'язків індивідуальної системи [10]. У ЦНС процеси нейропластичності постійні та різноманітні із залученням функціонально спеціалізованих нейрональних модулів у різних відділах ЦНС. Неприятливі та патологічні умови спотворюють компенсаторність і пластичність та зумовлюють виникнення і закріплення патологічних змін, а отже, мають морфогенетичну складову. Різні відділи ЦНС мають різний нейропластичний потенціал. Доведено, що найпластичнішою є кора головного мозку із різноманітним клітинним модулем. Певне значення мають організація вищих спеціалізованих функціональних кіркових представництв і колатеральні паралельні та реципрокні нейронні мережі зон функціонального переключення (когнітивні, складні рухові акти, мовлення) [11].

Вважають, що в основі клінічних виявів ЧМТ, зокрема струсу головного мозку, лежить асинапсія, переважно функціональна. Морфологічним субстратом струсу мозку є порушення колоїдної рівноваги в нейронах, що призводить до набряку синапсів та блокади аферентних і еферентних нервових імпульсів. У тяжких випадках приєднується порушення ультраструктури осевих циліндрів нейронів, що спричиняє дислокаційні зміни із аксонотомією та формуванням незворотних змін у провідних шляхах на різних рівнях: рефракція і розрив аксонів із виходом аксоплазми із нейрона з формуванням мікрогліоцитарних вузликів і аксонів із фокальною демієлінізацією (аксональне ушкодження) [12]. У разі прогресування та інвазивного поширення гліом такі структурні зміни триваліші та мають, на нашу думку, метаболічні індивідуальні особливості.

Доведено, що найбільший потенціал пластичності мають лімбічна система і моторна кора півкуль великого мозку [13–15]. Методами вивчення нейропластичності є МРТ, позитронно-емісійна та однофотонна емісійна томографія, електрофізіологічні дослідження, транскраніальна магнітна стимуляція, морфологічні (гістологічні та ультраструктурні) методи [16, 17]. У клінічній практиці для оцінки нейропластичності застосовують електроенцефалографію, метод викликаних потенціалів, зокрема когнітивні викликані потенціали, сомато-сенсорні викликані потенціали, функціональну МРТ [18, 19]. У кожного із методів є переваги та недоліки, вони доповнюють результати один одного і дають змогу оцінити стан пацієнта в цілому. Високочастотна електрична стимуляція глибоких ядер сірої речовини головного мозку здатна модулювати функцію кірково-підкіркових трактів, поліпшуючи рухову, когнітивну і поведінкову функції при хворобі Паркінсона, дистонії, есенціальному треморі, фармакорезистентній епілепсії тощо [20].

Як засвідчує клінічний досвід, у разі ВУГМ значного об'єму відновлення функціонування лише за рахунок активізації «запасних» представництв недостатньо. Доведено, що у різних відділах головного мозку нейропластичний потенціал неоднаковий: кора головного мозку – найпластичніша зона за рахунок гетерогенності клітинної популяції та особливостей міжклітинних контактів і зв'язків [21]. Отже, вивчення можливої активації та залучення різних зон персоналізованої функціональної нейронної мережі як навколо патологічного вогнища (перифокальна

зона), так і у віддалених зонах, є актуальною, але надскладною проблемою. Лікування пацієнтів з цереброваскулярними і посттравматичними афазіями пов'язане з труднощами [13, 22]. Припускають імовірність обмеженої спроможності нейропластичності у цих випадках особливих модально-специфічних функцій. Морфологічні дослідження дають змогу розрахувати і прогнозувати ризик втрати функцій та обмеження феномену нейропластичності. Це принципово важливо для обґрунтування реабілітаційних заходів і соціальних програм адаптації таких пацієнтів.

Згідно із сучасними уявленнями в основі як істинного відновлення, так і компенсації порушених функцій при ураженнях головного мозку лежать механізми нейропластичності. Як наголошують клініцисти, реабілітаційний потенціал відновлення вищих психічних функцій визначається особливостями розвитку і перебігу захворювання, структурно-функціональними характеристиками речовини головного мозку та судинної системи, особливостями саногенезу, можливостями компенсації. Суттєву роль відіграє індивідуальний ресурс пластичності [23]. Вивчаючи морфологічні зміни щодо реалізації механізмів, які лежать в основі нейропластичності, на макро-, мікро- та ультраструктурному рівнях, можна виділити несприятливі чинники незворотних деструктивних змін і оцінити імовірність активності та швидкості відновлення втрачених функцій як феномену нейропластичності. Методи оцінки морфогенезу нейропластичності (клінічні, нейровізуалізаційні, електрофізіологічні, біохімічні) потребують динамічної оцінки, а морфологічні методи – обов'язкового клінічно-інструментального зіставлення.

Установлено, що важливим чинником когнітивних порушень є ЧМТ. Метааналіз за 10 років продемонстрував на значному клінічному масиві даних, що після ЧМТ ризик розвитку хвороби Альцгеймера на 60% вищий [24]. Фундаментальне дослідження пацієнтів підтвердило значення ЧМТ як чинника ризику розвитку хвороби Альцгеймера [25]. Окремі дослідження свідчать про ймовірність ЧМТ легкого ступеня тяжкості як чинника ризику розвитку нейродегенеративних змін головного мозку [26]. Отже, при дослідженні структурних характеристик і морфогенезу нейропластичності слід урахувати вид патології, специфічність функціональної зони головного мозку, домінантність півкуль, ефективність фізичного та ментального стану з комплексним діагностичним динамічним підходом для виділення статистично значущих критеріїв прогнозу перебігу захворювання та можливості функціонального відновлення. Концепція нейропластичності та стану синаптичного гомеостазу потребує подальшого розвитку і мультидисциплінарної злагодженої синтонної взаємодії.

Таким чином, вивчення ланок морфогенезу та патогенезу щодо механізмів нейропластичності сприятиме вдосконаленню лікувальних стратегій і обґрунтуванню доцільності застосування новітніх інтраопераційних моніторингових технологій щодо відновлення втрачених функцій у пацієнтів із ВУГМ. Концепція нейропластичності за рахунок адаптативної трансформації системи синапсів відіграє ключову роль у прогнозі щодо функціонального відновлення і гідної якості життя при ВУГМ з огляду на поліфункціональний механізм нейропластичності за умови ретельного доопераційного планування обсягів і методів впливу при хірургічному лікуванні внутрішньомозкових патологічних процесів.



**Висновки**

1. Аксо-дендритні та аксо-шипкові асиметричні синапси нейронів у зонах інвазивного поширення гліальних пухлин різного ступеня злоякісності при ЧМТ і епілепсії статистично значуще відрізняються.
2. Щільність розміщення синапсів на площі 100 мкм<sup>2</sup> нейропіля статистично значуще відрізняється при гліомах IV ступеня злоякісності і ЧМТ. Гліоми II і III ступеня злоякісності за морфометричними показниками майже однакові.
3. Ризик деструктивно-дегенеративних змін синаптичного апарату значуще зростає при ДА в 7,64 разу вище порівняно з випадками епілепсії, при ГБ – у 3,17 разу, при ЧМТ – в 17,31 разу, при ГБ порівняно з ДА – у 13,5 разу.
4. Методом логістичного регресійного аналізу оцінено ймовірність наростання і виразність деструктивно-дегенеративних змін синаптичного апарату за кількістю синаптичних везикул у претерміналях синапса при інтракраніальних патологіях у ранній післяопераційний період залежно від ступеня диференціювання гліоми (ДА/ГБ) з чутливістю 81,0% (95% ДІ – 72,2– 87,5%) і специфічністю 76,0% (95% ДІ – 66,8–83,3%).
5. За структурними змінами міжклітинних синаптичних зв'язків у зоні інвазивного поширення пухлин доведено статистично значущі відмінності між варіантами гліом (гліобластомами та дифузними астроцитомами) за допомогою мультифакторного дискримінантного аналізу (чутливість дискримінантної моделі – 85,0% (95% ДІ – 76,7–90,7%), специфічність – 74,0% (95% ДІ – 64,6–81,6%)), що опосередковано є свідченням темпу наростання пухлинної маси та її деструктивного впливу на оточуючу мозкову речовину.

**Розкриття інформації***Конфлікт інтересів*

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

*Етичні норми*

Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного та національного комітетів з етики і Гельсінської декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам.

*Інформована згода*

Від кожного із пацієнтів отримано інформовану згоду.

*Фінансування*

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

**Список літератури**

1. Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2004 Feb;5(2):97-107. doi: 10.1038/nrn1327
2. Manto M, Oulad ben Taib N, Luft AR. Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex. *J Neurosci Res.* 2006 Feb 1;83(2):177-80. doi: 10.1002/jnr.20733
3. Horner PJ, Gage FH. Regenerating the damaged central nervous system. *Nature.* 2000 Oct 26;407(6807):963-70. doi: 10.1038/35039559
4. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience.* 2002;111(4):761-73. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00025-8
5. Delpech JC, Madore C, Nadjar A, Joffre C, Wohleb ES, Layé S. Microglia in neuronal plasticity: Influence of stress. *Neuropharmacology.* 2015 Sep;96(Pt A):19-28. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.034
6. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma.* 1998 Aug;15(8):573-85. doi: 10.1089/neu.1998.15.573
7. Kovalenko T, Osadchenko I, Nikonenko A, Lushnikova I, Voronin K, Nikonenko I, Muller D, Skibo G. Ischemia-induced modifications in hippocampal CA1 stratum radiatum excitatory synapses. *Hippocampus.* 2006;16(10):814-25. doi: 10.1002/hipo.20211
8. Шабанов ДА, Кравченко МА. Статистический анализ данных в зоологии и экологии [Internet]. *Batrachos;* 2011. [cited 2022 April 17]. Available from: [https://batrachos.com/BioStatistica\\_Basis](https://batrachos.com/BioStatistica_Basis)
9. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера. 2002.
10. Гусев ЕИ, Крыжановский ГН. Дисрегуляционная патология нервной системы. Москва: ООО «МИА», 2009.
11. Боголепова АН, Цуканова ЕИ. Проблема нейропластичности в неврологии. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2010;(8):69-72.
12. Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain.* 2002 Dec;125(Pt 12):2731-42. doi: 10.1093/brain/awf282
13. Dietz V. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: positive and negative effects. *Exp Neurol.* 2012 May;235(1):110-5. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.04.007
14. Hübener M, Bonhoeffer T. Neuronal plasticity: beyond the critical period. *Cell.* 2014 Nov 6;159(4):727-37. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.035
15. Delpech JC, Madore C, Nadjar A, Joffre C, Wohleb ES, Layé S. Microglia in neuronal plasticity: Influence of stress. *Neuropharmacology.* 2015 Sep;96(Pt A):19-28. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.034
16. Froemke RC. Plasticity of cortical excitatory-inhibitory balance. *Annu Rev Neurosci.* 2015 Jul 8;38:195-219. doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-034002
17. Griesbach GS, Hovda DA. Cellular and molecular neuronal plasticity. *Handb Clin Neurol.* 2015;128:681-90. doi: 10.1016/B978-0-444-63521-1.00042-X
18. Khan F, Amatya B, Galea MP, Gonzenbach R, Kesselring J. Neurorehabilitation: applied neuroplasticity. *J Neurol.* 2017 Mar;264(3):603-615. doi: 10.1007/s00415-016-8307-9
19. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Provenzale JM, Krishnan RR. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiatry Res.* 2005 May 30;139(1):1-7. doi: 10.1016/j.psychres.2004.08.004
20. Stogsdill JA, Eroglu C. The interplay between neurons and glia in synapse development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2017 Feb;42:1-8. doi: 10.1016/j.conb.2016.09.016
21. Weiller C, Rijntjes M. Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Exp Brain Res.* 1999 Sep;128(1-2):134-8. doi: 10.1007/s002210050828
22. Gustin SM, Peck CC, Cheney LB, Macey PM, Murray GM, Henderson LA. Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosensory cortex activity and reorganization? *J Neurosci.* 2012 Oct 24;32(43):14874-84. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1733-12.2012
23. Дзяк ЛА. Когнітивний та нейросенсорний дефіцит різного генезу: як не пропустити головне. *Український медичний часопис.* 2021;(4):8-13. doi: 10.32471/umj.1680-3051.144.214545
24. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jul;74(7):857-62. doi: 10.1136/jnnp.74.7.857
25. Mendez MF, Paholpak P, Lin A, Zhang JY, Teng E. Prevalence of Traumatic Brain Injury in Early Versus Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(4):985-93. doi: 10.3233/JAD-143207
26. Gavett BE, Stern RA, Cantu RC, Nowinski CJ, McKee AC. Mild traumatic brain injury: a risk factor for neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther.* 2010 Jun 25;2(3):18. doi: 10.1186/alzrt42