

Г.Г. Скибо, Т.Н. Коваленко, И.А. Осадченко, А.Г. Никоненко

## Перестройки в синаптическом аппарате гиппокампа при кратковременной ишемии головного мозга

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, отдел цитологии, Киев, Украина

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга, гиппокамп, асимметричные синапсы, адаптивная пластичность

**И**шемия головного мозга является одной из основных причин смертности и инвалидизации взрослого населения в цивилизованных странах. Длительные нарушения общего или фокального кровоснабжения ткани мозга ведут к развитию необратимых нарушений нервных клеток с последующей дегенерацией нервной ткани. Однако в тех случаях, когда ишемическое воздействие является кратковременным, в пораженных участках мозга может выявляться адаптивная пластичность. Общие закономерности и механизмы гибели нейронов при ишемии-реперфузии изучены достаточно широко, в то время как исследованию пластических изменений межнейронных синаптических связей, которые могут оказать значительное влияние на функцию и выживание ишемизированных клеток, уделялось недостаточно внимания.

**Цель работы** – изучение изменений ультраструктурных характеристик синаптических терминалей в stratum radiatum CA1 гиппокампа в ранние сроки после кратковременного эпизода ишемии головного мозга.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на взрослых самцах крыс линии Вистар, глобальная ишемия мозга у которых моделировалась с помощью 4-сосудистой окклюзии по Pulsinelli W.A. Окклюзия длилась 15 минут, после чего кровотоки в сонных артериях возобновлялись; время реперфузии составляло 15 минут, 2 часа, 1, 3 или 7 дней. По завершению этих сроков животных анестезировали, а их мозг фиксировали путем транскардиальной перфузии и обрабатывали для электронно-микроскопических исследований. Изображения синаптических терминалей с асимметричными синаптическими контактами в stratum radiatum зоны CA1 гиппокампа получали с помощью электронного микроскопа JEM 100СХ и анализировали, используя методы компьютерного анализа изображений.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенный анализ выявил отсроченную гибель нейронов в зоне CA1 гиппокампа, которая зависела как от длительности окклюзии сонных артерий, так и от периода реперфузии. Однако, еще задолго до появления морфологических признаков поражения нейронов, были обнаружены ультраструктурные изменения синаптических терминалей. Плотность асимметричных синапсов в stratum radiatum зоны CA1 гиппокампа начинала уменьшаться сразу после ишемического эпизода. Это уменьшение прогрессировало и достигало 3-кратного максимума спустя 7 дней после ишемии, причем около 40% оставшихся синапсов демонстрировали структурные признаки повреждения. Существенные изменения происходили в пост- и пресинаптических отделах анализируемых синаптических терминалей. Толщина постсинаптической плотности (ПСП) – молекулярного каркаса, несущего многочисленные комплексы рецепторов, которые принимают прямое

участие в синаптической передаче – претерпевала существенные изменения. Она увеличивалась на 24% уже через 15 минут, и демонстрировала 2,7-кратное увеличение через 7 дней после ишемического эпизода. Кроме того, происходило перераспределение количественного соотношения терминалей в пользу увеличения числа перфорированных и множественных синапсов.

Используя оригинальную компьютерную программу анализировали пространственное распределение синаптических везикул (СВ) в терминалях: расстояние центров СВ друг от друга, расстояние их от пресинаптической мембраны и количество СВ в области 100 нм от пресинаптической мембраны-месте, где сосредотачиваются СВ, готовые к выделению медиатора (предположительно глутамата) в синаптическую щель. Спустя 15 мин после ишемического воздействия количество СВ в терминалях не изменялось, однако наблюдалось их перераспределение, везикулы находились на большем расстоянии как друг от друга, так и от пресинаптической мембраны. Количество СВ, которые находились в пределах 100 нм от активных зон, было на 27% меньше такового у контрольных животных. Через один день после ишемического эпизода число СВ в пресинаптических терминалях уменьшалось на 20%. При этом доля СВ, расположенных близко к активным зонам, также была ниже контрольной. Спустя 7 дней после ишемического воздействия количество СВ в терминалях упало на 44%.

Потенциально патологические ультраструктурные изменения в синаптических терминалях, возникающие в ранние сроки после ишемического воздействия (набухание синаптических элементов, опустошение и реорганизация пулов СВ) сопровождалась также их адаптивными модификациями: увеличением размера ПСП, изменением геометрии синаптических контактов и возникновением перфораций ПСП, что может в определенной мере отражать усиление функции уцелевших синапсов, а также подразумевать реактивный постишемический синаптогенез.

**Выводы.** 1. Структурные изменения синаптических терминалей являются одним из наиболее ранних эффектов кратковременной ишемии головного мозга.

2. Выявленные структурные изменения синаптических терминалей, включающие увеличение размера ПСП, возникновение ее перфораций, пространственную реорганизацию пулов СВ, несомненно связаны с нарушением функции синаптической передачи в данной области.

3. Эпизод кратковременной ишемии может инициировать цепь событий, которые в конце концов приводят к отсроченной гибели нервных клеток и существенным патологическим изменениям структурных характеристик нервной ткани.