

НЕЙРОПЛАСТИЧНІСТЬ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ ФАНТОМНИХ БОЛЯХ ПІСЛЯ АМПУТАЦІЇ

Анна ВОЛОЖЕНІНОВА¹,

здобувач вищої освіти першого (бакалаврського) рівня,

<https://orcid.org/00009-0008-8410-7425>,

annavolozheninova@ukr.net

Світлана БАБАК^{1,2},

кандидат біологічних наук, доцент,

<https://orcid.org/00000-0002-6985-1394>,

s.babak.s.1234@gmail.com

¹Національний університет фізичного виховання і спорту України

²Національний університет оборони України

Анотація. У статті описано сучасні погляди на сутність, види, значення та механізми нейропластичності, а також чинники, що впливають на неї. Нейропластичність відіграє ключову роль у виникненні та лікуванні фантомних болю. Наразі вчені стверджують, що фантомний біль є результатом адаптивної кортикальної пластичності, яка викликана тривалим сенсорним досвідом і змінами у мозковій організації, а не тільки наслідками неадаптивних змін або нейронної деградації, як вважалося раніше. Це змушує переосмислити, як мозок організує свої функції після ампутації, і відкриває нові можливості для лікування фантомного болю. Описано зміни після втрати кінцівки у важливих зонах кори півкуль великого мозку – моторній та соматосенсорній. Після ампутації пацієнт може відчувати, що може рухати втраченою кінцівкою. При цьому відповідна зона кори у прецентральної звивині активується. Припускають, що фантомний біль може бути результатом дисбалансу між такими моторними командами і відсутністю сенсорного зворотного зв'язку, а також сприяти виникненню фантомного болю. Після ампутації нервова система може неправильно інтерпретувати сигнали, що надходять від залишків кінцівки. Це також може викликати відчуття фантомного болю. Після ампутації зникають чутливі імпульси від втраченої кінцівки, в результаті чого відбувається реорганізація кортикальних карт, проявляється феномен «дзеркального болю» та «телескопування». Високопольова нейровізуалізація та багатовимірні методи надають нових можливостей для дослідження соматосенсорних репрезентацій у корі відсутньої кінцівки. Кортикальне картування може бути використане як потенційний орієнтир для моніторингу реабілітації після периферійних травм. Основні підходи, що використовують нейропластичність для полегшення фантомного болю, включають пропріоцептине тренування, дзеркальну терапію, терапію віртуальною реальністю, сенсорну та моторну стимуляції, когнітивно-поведінкову терапію. Глибоке розуміння рухової та сенсорної перебудови периферійної та центральної нервової системи, що відбувається після ампутації, може допомогти вдосконалити клінічні втручання для покращення якості життя людей з набутою втратою кінцівок.

Ключові слова: нейропластичність, фантомний біль, реабілітаційні методи.

NEUROPLASTICITY AND REHABILITATION FOR PHANTOM PAIN AFTER AMPUTATION

Anna VOLOZHENINOVA¹,

Higher Education Applicant of first bachelor's level,
<https://orcid.org/00009-0008-8410-7425>,
annavolozheninova@ukr.net

Svitlana BABAK^{1,2},

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
<https://orcid.org/00000-0002-6985-1394>,
s.babak.s.1234@gmail.com

¹*National University of Ukraine on Physical Education and Sport*

²*National Defense University of Ukraine*

Abstract. The article describes modern views on the essence, types, values and mechanisms of neuroplasticity, as well as the factors that affect it. Neuroplasticity plays a key role in the emergence and treatment of phantom pain. At present, scientists say that phantom pain is the result of adaptive cortical plasticity, which is caused by long sensory experience and changes in the brain organization, and not just the consequences of non-adaptive changes or neural degradation, as it was thought before. This forces one to rethink how the brain organizes its functions after amputation, and opens up new opportunities for the treatment of phantom pain. Changes after the loss of the limb in important areas of the cerebral hemisphere – motor and somatosensory – are described. After amputation, the patient may feel that he may move a lost limb. In this case, the corresponding bark zone in the precentral gyrus is activated. It is suggested that phantom pain can be the result of an imbalance between such motor commands and the absence of sensory feedback and may contribute to the occurrence of phantom pain. After amputation, the nervous system can misinterpret the signals coming from the remains of the limb. It can also cause a feeling of phantom pain. After amputation, sensitive impulses from the lost limb disappear, as a result, the reorganization of cortical maps occurs, the phenomenon of “mirror pain” and “telescoping” is manifested. High-field neuroimaging and multidimensional methods provide new opportunities for the study of somatosensory representations in the bark of the absent limb. Cortical mapping can be used as a potential landmark for rehabilitation monitoring after peripheral injuries. The main approaches that use neuroplasticity to relieve phantom pain include: proprioceptive training, mirror therapy, virtual reality, sensory and motor stimulation, cognitive-behavioral therapy, etc. A deep understanding of the motor and sensory restructuring of the peripheral and central nervous system, which occurs after amputation, can help to improve clinical interventions to improve the quality of life of people with the acquired loss of limbs.

Key words: neuroplasticity, phantom pain, rehabilitation methods.

Постановка проблеми. На тлі обмеженого нейрогенезу у постнатальному розвитку мозок людини володіє іншою дуже важливою властивістю – нейропластичністю. Нейропластичність лежить в основі адаптації організму через структурні та функціональні зміни нервової тканини. Нейропластичність – це доволі складне біологічне явище, яке забезпечується генними, молекулярними, біохімічними, структурними та фізіологічними механізмами. На пластичність впливають різні чинники, зокрема навколишнє та внутрішнє середовище, психічний стан людини, травми.

Навколишнє середовище може бути агресивним і впливати на цілісність організму людини. Це стосується передусім війн. Велика кількість

учасників бойових дій зазвичай зазнає травмувань, серед яких, на жаль, значне місце посідають втрати кінцівок. З огляду на дуже жорстоку війну, розв'язану росією проти України, проблема втрати та ампутацій кінцівок серед військовослужбовців і цивільного населення нашої країни стоїть доволі гостро.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Відомим є факт виникнення фантомного болю після втрати кінцівки (поява болю або інших відчуттів у кінцівці чи органі, яких фізично більше немає). Вчені давно прагнуть з'ясувати, що відбувається під час втрати кінцівки з нервовою системою, особливо з корою головного мозку, в якій є моторна та соматосенсорна зони

з представництвом всіх частин тіла, а також як нейропластичність пов'язана з фантомними відчуттями та болями [24; 42; 54].

Важливим є дослідження змін у руховій та соматосенсорній зонах кори півкуль великого мозку та периферійній нервовій системі, що відбуваються після ампутації кінцівок [27].

Нейропластичність – це динамічний процес, що потребує часу та послідовності. Реабілітація та лікування фантомного болю часто вимагає комплексного підходу і може включати медикаментозне лікування, фізіотерапію та психологічну підтримку, де використання нейропластичності є одним з ключових напрямів [31; 33; 53].

Метою дослідження є висвітлення проблематики нейропластичності та реабілітації під час фантомних болів після ампутації.

Методи дослідження. Здійснено аналіз сучасних наукових джерел з питань вивчення нейропластичності, фантомного болю після втрати або ампутації кінцівки, а також досліджено зв'язок між фантомним болем та структурно-функціональними змінами у мозку. Розглянуто нові підходи у реабілітації під час фантомних болів.

Виклад основного матеріалу. Нейропластичність – це процес, який включає адаптивні структурні та функціональні зміни мозку і який відбувається протягом усього онтогенезу. Нейропластичність визначається як здатність нервової системи змінювати свою активність у відповідь на внутрішні або зовнішні подразники шляхом реорганізації своєї структури, функцій або синаптичних зв'язків: у процесі навчання, отримання нового досвіду, а також після травм, зокрема інсульту або черепно-мозкових [24; 42; 54]. Оскільки мозок людини, порівняно з мозком багатьох видів тварин, доволі слабо підлягає нейрогенезу у постнатальному періоді, така його властивість, як нейропластичність, є важливою.

Нейропластичність, здатність мозку реорганізуватися шляхом формування нових нейронних зв'язків, є центральною у сучасній нейронауці. Раніше вважалося, що вона відбувається лише на ранніх стадіях розвитку, але тепер дослідження показують, що пластичність триває протягом усього життя, підтримуючи навчання, пам'ять та відновлення після травм чи хвороб. Значного прогресу досягнуто в розумінні механізмів, що лежать в основі нейропластичності, а також їх терапевтичного застосування [20; 54].

Розуміння здатності мозку змінювати нейронні мережі та функції базується на усвідомленні

біохімічних механізмів таких змін. Є дослідження вчених, які показують роль клітин нейроглії та макрофагів у регенеративних процесах нервової тканини [24; 28; 53; 57]. Також показана роль мультипотентних стовбурових клітин у нейропластичності. Нейрони, нейроглія та стовбурові клітини здатні продукувати нейротрофічні чинники, які представлені групою білків, а також впливають на проліферацію та диференціювання клітин. Нейтрофіни – це регуляторні білки, які здатні захищати клітини нервової тканини від дії нейротоксинів та діють локально, вони можуть регулювати синаптичну пластичність та модулювати ріст відростків нейронів [2; 4; 32; 38; 47; 52]. Нейрогліальні клітини обмінюються між собою інформацією за допомогою потоку міжклітинного кальцію, щільних контактів та хімічних месенджерів. За рахунок вивільнення нейротрансмітерів та інших позаклітинних сигнальних молекул нейроглія регулює збудливість нейронів і модулює активність функціонування синапсів [1; 25; 28; 47; 50; 53].

Вважається, що нейропластичність відбувається в 3 фази.

1. Перші 48 годин. У разі травми мозку частина клітин гине, і з цим втрачаються певні нервові шляхи. Мозок намагається компенсувати втрати: активує інші нейронні мережі, щоб зберегти хоча б частину функцій.

2. Наступні тижні. Підключаються клітини, що підтримують нейрони, і деякі шляхи у мозку змінюються, замість гальмування починається збудження, з'являються нові синаптичні зв'язки між нейронами.

3. Через кілька тижнів або місяців. Аксони активно проростають, навколо ушкодженої ділянки відбувається перебудова, щоб частково відновити функції.

Науковці виділяють три види нейропластичності: синаптична пластичність, конструкційна (структурна) пластичність, функціональна реорганізація.

Синаптична пластичність – це здатність нейронів змінювати силу своїх зв'язків залежно від досвіду. Синаптична пластичність, зокрема, стосується залежної від активності модифікації сили або ефективності синаптичної передачі у синапсах. Вважається, що вона відіграє центральну роль у здатності мозку включати тимчасовий досвід у стійкі сліди пам'яті. Синаптична пластичність відіграє ключову роль у ранньому розвитку нейронних ланцюгів. Накопичуються докази того, що порушення механізмів

синаптичної пластичності сприяють розвитку кількох відомих нейропсихіатричних розладів.

Сьогодні є очевидним, що синапс є динамічним утвором, нейропластичний потенціал якого лежить в основі функціональних трансформаційних змін на ультраструктурному рівні [1]. З огляду на різноманітність функцій синаптичної пластичності було описано багато її форм і механізмів. Виявлено, що синаптична передача може бути як посиленою, так і пригніченою активністю. Такі зміни можуть мати тривалість від мілісекунд до годин, днів і навіть довше.

У науковій літературі вже описані численні форми короточасної синаптичної пластичності (від мілісекунд до кількох хвилин) (Zucker and Regehr, 2002). Вважають, що вони відіграють важливу роль у короточасній адаптації до сенсорних сигналів, тимчасових змінах поведінкових станів та короточасних формах пам'яті. Короткі сполохи активності спричиняють тимчасове збільшення пресинаптичного кальцію, що, у свою чергу, викликає зміни ймовірності вивільнення нейромедіаторів [57].

Як відомо, будь-який досвід змінює певною мірою подальшу поведінку через залежні від активності тривалі модифікації синаптичних ваг. Мозок кодує зовнішні та внутрішні події як складні просторово-часові патерни активності у великих ансамблях нейронів, які можна концептуалізувати як «нейронні ланцюги». Патерн синаптичних ваг – це міра сили або інтенсивності зв'язку між нейронами. У біологічних нейронних мережах синаптичні ваги відображають ефективність передачі сигналу через синапси. Ці ваги не є статичними, вони можуть змінюватися у процесі навчання та досвіду. Про цей процес синаптичної пластичності писав ще у 1949 році D.O. Hebb (праця видана лише у 2005 році) [23].

У 1973 році дослідники Bliss & Lomo відкрили довготривале потенціювання. Вони повторно стимулювали одні й ті самі пресинаптичні волокна гіпокампу кроликів – і побачили, що постсинаптичні нейрони реагували сильніше, ніж очікувалось. Відповідь тривала доволі довго. Процес назвали довготривалим потенціюванням. Отже, коли один нейрон часто стимулює інший, він починає реагувати ефективніше. У такий спосіб постсинаптичний нейрон «вчиться» відповідати сильніше. Збільшується кількість рецепторів для нейромедіаторів, і стимуляція стає легшою, а поріг збудження знижується [9].

Сучасне розуміння клітинних механізмів та можливі функції класу явищ, які зазвичай

називають довготривалою потенціацією та довготривалою депресією, відображено у наукових пошуках Citri Ami & Malenka Robert C. (2008) [14]. Процес довгострокової депресії є протилежним довгостроковому потенціюванню. Якщо два нейрони активно взаємодіють у певний час, їх зв'язок стає сильнішим або слабшим залежно від порядку сигналів.

Додаткові форми синаптичної пластичності, виявлені нещодавно, включають гомеостатичну пластичність (Turrigiano G.G. & Nelson S.B., 2004) та метапластичність (Abraham & Bear, 1996) [3; 51].

Метапластичність – це концепція, яка розширює ідею синаптичної пластичності на більші мережі нейронів. Вона пояснює, як синапси можуть змінюватися залежно від того, як вони використовуються у контексті більшої нейронної мережі [3].

Гомеостатична пластичність забезпечується механізмами, які допомагають підтримувати стабільність і баланс у нейронних мережах у разі впливу різних чинників. Це своєрідне «самовідновлення» нейронних зв'язків для збереження нормальної функції мозку [51]. Основною формою гомеостатичної пластичності є «синаптичне масштабування», яке описує явище, за якого сила всіх синапсів на певній клітині регулюється у відповідь на тривалі зміни активності. Тривале зниження загальної активності приводить до збільшення загальної синаптичної сили, а тривале збільшення активності викликає зменшення синаптичної сили. Ця форма пластичності діє набагато повільніше, ніж довготривала пластичність [14]. Гомеостатична нейропластичність регулюється активністю рецепторів альфа-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти [1].

На нейропластичність можуть впливати різні чинники: фізичні вправи, довкілля, стрес, повторення завдань, мотивація, нейротрофіни, генна експресія, нейромодулятори, ліки [1; 17; 54]. Часто загальним результатом такого впливу є зміна соціальної поведінки людини.

Фізичні вправи збільшують кровопостачання мозку, регулюють енергетичний і глюкозний обмін, отже, сприяють покращенню нейропластичності. Фізичні вправи розглядають і як ефективну стратегію реабілітації для покращення когнітивного і моторного відновлення [16; 43].

Середовище стимулює зміну нейронних зв'язків. Як відомо, стабільність роботи кіркових систем головного мозку забезпечується функціонуванням вставних ГАМК-нейронів. Зазвичай ці

нейрони блокують горизонтальні зв'язки. Однак під час активності вставні ГАМК-нейрони пригнічуються і внутрішньокіркові зв'язки активуються. Особливості таламо-кортикальних зв'язків та механізми, що лежать в основі швидкої зміни рівня збудливості нейронів і синапсів також втягуються у нейропластичні зміни [1].

Повторення завдань допомагає покращити зв'язки між нейронами. Високий рівень мотивації може стимулювати мозок до змін. Різні хімічні речовини, медичні препарати або наркотичні речовини у мозку можуть впливати на нейропластичність. Проте старіння та нейродегенеративні захворювання знижують рівень нейромодуляторів та зменшують здатність синаптичної пластичності, що може ускладнити процес адаптації мозку до нових умов [54].

Часто сутність реабілітації полягає у повторенні виконання певних завдань, що є стимуляцією нейропластичності, у результаті якої пригнічується напрацьований раніше стереотип руху і закріплюється інший стереотип.

Структурна пластичність – це здатність мозку змінювати свою фізичну будову залежно від того, який досвід людина отримує, які завдання виконує і як змінюється середовище. Якщо синаптична пластичність пов'язана з тим, як змінюється сила зв'язків між нейронами, то структурна пластичність стосується фізичних змін у самих нейронах. Основними компонентами структурної пластичності є дендритний ріст і модернізація, синаптогенез, синаптичне обрізання, нейрогенез, ріст і регенерація аксонів [24; 54].

Функціональна пластичність – це здатність мозку змінювати свої функції у відповідь на досвід, активність або травми. Це дає змогу різним ділянкам мозку компенсувати втрачені функції та підтримувати когнітивні й фізичні здібності. Вона важлива для реабілітації після травм мозку та освоєння нових навичок.

Основні механізми функціональної пластичності:

- адаптація нейронної мережі (якщо одна частина мозку стає менш активною, інші ділянки можуть «перехопити» функції, зміцнюючи наявні зв'язки та створюючи нові);
- компенсаторні стратегії (мозок може знаходити альтернативні шляхи для виконання завдань: якщо порушено рухову функцію, інші ділянки можуть активізуватися, щоб компенсувати втрату).

Наразі у зв'язку з тим, що є багато людей, які втратили кінцівки (в Україні здебільшого через

російсько-українську війну), доволі важливим є дослідження явища виникнення фантомного болю, особливо у контексті реорганізації структури і функцій мозку.

Фантомний біль – це явище, коли у людини наявні больові відчуття у частині тіла, якої вже немає, наприклад у відсутній кінцівці після ампутації. Він може бути різної інтенсивності і тривалості, мати різні прояви: печіння, поколювання, стискання. Розуміння і вирішення цієї проблеми впливає на якість життя людей, а також може мати психологічні та фізичні наслідки.

Дослідження вчених показують, що нейропластичність відіграє ключову роль у виникненні та, що важливо, лікуванні фантомних болів [6; 7; 13]. Раніше вважалося, що фантомний біль виникає через те, що мозок перестає отримувати сенсорні сигнали з відсутньої частини тіла, і це спричиняє порушення в організації кори головного мозку, що має назву «дезадаптивна пластичність». Однак нові дослідження показують, що фантомний біль може бути пов'язаний із збереженням нормальної структури мозку у тій частині, що раніше представляла втрачену кінцівку, а також порушенням зв'язків між різними частинами мозку. Незважаючи на відсутність сенсорних сигналів, мозок здатний підтримувати свою структуру та функціональність у цих зонах, що може сприяти розвитку фантомного болю [13; 16].

Наразі вчені вважають, що фантомний біль є результатом адаптивної кортикальної пластичності, яка викликана тривалим сенсорним досвідом і змінами у мозковій організації, а не тільки наслідками неадаптивних змін або нейронної деградації. Це змушує переосмислити, як мозок організує свої функції після ампутації, і відкриває нові можливості для лікування фантомного болю. Чим більше пацієнт відчуває фантомний біль, тим сильніше мозок зберігає репрезентацію цієї кінцівки, що пояснює хронічний характер фантомного болю.

Значний внесок у дослідження фантомних кінцівок та нейропластичності зробили Ramachandran & Hirstein (1998). Вони описали феномен «дзеркальної терапії» та зв'язок між кортикальною реорганізацією і фантомним болем. Ці вчені стверджували, що систематичне психофізичне тестування та функціональні візуалізаційні дослідження пацієнтів з фантомними кінцівками надають унікальні можливості: 1) вони дають змогу продемонструвати нейронну пластичність у мозку дорослої людини; 2) відстежуючи

перцептивні зміни та зміни в топографії кори головного мозку у пацієнтів, вчені можуть досліджувати, як активність сенсорних карт породжує свідомий досвід; 3) фантомні кінцівки також дають змогу досліджувати міжсенсорні ефекти та спосіб, у який мозок конструює та оновлює «образ тіла» протягом життя [45; 46].

Chen R. et al. (1998) вивчали місце та механізми рухової реорганізації у осіб з ампутацією нижніх кінцівок. Використовувалася стимуляція на різних рівнях ЦНС. Виявлено значно менше внутрішньокортикальне гальмування на ампутованій стороні. Результати свідчать про те, що рухова реорганізація після ампутації нижніх кінцівок відбувається переважно на кортикальному рівні. Автори дійшли висновку, що задіяні механізми, ймовірно, включають зниження ГАМКергічного гальмування [13].

Кортикальна репрезентація – це те, як мозок «показує» різні частини тіла. У разі втрати певної частини тіла, наприклад після ампутації руки, мозок не отримує сигналів від цієї частини, але його зона, яка раніше відповідала за руку, все ще є. Що з цим відбувається? Одна з можливих реакцій – це те, що ця зона може почати реагувати на сигнали від інших частин тіла, наприклад від обличчя. Це називається ремапінгом. Це є важливим для розуміння того, як мозок адаптується після травм або ампутацій, а також дає підказки для лікування фантомного болю та для реабілітації.

Andoh J et al. (2018) припустили, що коркова реорганізація, збережена функція кінцівки та периферійні чинники взаємодіють, створюючи різні больові аспекти фантомного болю в кінцівках. Крім того, тип завдання, взаємодія пластичності, залежної від травми, тип аналізу даних, контекстуальні чинники, як-от репрезентація тіла та психологічні змінні, визначають результат і повинні враховуватися в моделях фантомного болю в кінцівках [5; 6].

Дослідження Makin & Flor (2020), Aternali & Katz (2019), Andoh J., et al. (2017), Barbin J. et al. (2016) показали, що після ампутації кінцівки ділянка, яка її представляла у первинній соматосенсорній корі (S1), позбавляється свого первинного вхідного сигналу, що призводить до зміни меж карти тіла S1. Цей процес перерозподілу був названий реорганізацією і пояснюється кількома механізмами, включно з посиленою експресією раніше замаскованих вхідних сигналів. Автори розглядають деякі з найновіших доказів потенційних рушійних сил та наслідків реорганізації мозку

після ампутації, що засновані на нейровізуалізації людини, а також наголошують на інших перцептивних і поведінкових чинниках, що виникають внаслідок ампутації, таких як неbolісні фантомні відчуття, сприйняття володіння кінцівкою, компенсаторна поведінка з неушкодженою кінцівкою або використання протеза, які також були пов'язані як зі змінами кори, так і з фантомним болем кінцівки. Обговорюються втручання для зміни репрезентації фантомної кінцівки у мозку, включно з програмами доповненої/віртуальної реальності та інтерфейсами «мозок – комп'ютер». Існує тісна взаємодія сенсорних змін та змін у ділянках мозку, що беруть участь у репрезентації тіла, болю та керуванні рухом. Високопольова нейровізуалізація, багатовимірні методи надають нові можливості для дослідження соматосенсорних репрезентацій у корі відсутньої кінцівки [5; 7; 8; 21; 35; 36].

Фантомний біль у кінцівках є поширеним наслідком ампутації (зустрічається у 80% випадків). Його слід диференціювати від неbolісних фантомних явищ, болю та неbolісних явищ залишкових кінцівок. Центральні зміни є основним чинником, що визначає біль у фантомних кінцівках. Однак периферійні та психологічні чинники можуть сприяти його розвитку [18].

Нейропатичні больові синдроми характеризуються виникненням спонтанного постійного та індукованого стимулом болю. Біль, індукований стимулом (гіпералгезія та алодинія), може бути результатом процесів сенсibiliзації у периферійній (первинна гіпералгезія) або центральній (вторинна гіпералгезія) нервовій системі. Вивчаються патофізіологічні механізми у самому ноцицепторі та спинномозкових синапсах. Однак церебральна обробка гіпералгезії та алодинії все ще є предметом суперечливих дискусій. Останніми роками методи нейровізуалізації (функціональна магнітно-резонансна томографія, магнітоенцефалографія, позитронно-емісійна томографія) дали нове розуміння церебральної обробки нейропатичного болю. Maihöfner C. et al. (2010) розглядають різні церебральні механізми, що сприяють процесам хронізації за нейропатичних больових синдромів. Ці механізми включають реорганізацію кортикальних соматотопічних карт у сенсорних або моторних ділянках, підвищену активність у первинних ноцицептивних ділянках, залучення нових кортикальних областей, які зазвичай не активуються ноцицептивними стимулами, та аберантну активність у ділянках мозку, які зазвичай беруть участь у низхідних гальмівних больових

мережах. Показано зміни збуджуючих та гальмівних систем передавачів за наявності фантомного болю. Хронічні больові синдроми можуть бути пов'язані з нейродегенерацією [10; 34].

Зміни у периферійній та центральній частинах нервової системи після ампутації не слід розглядати як окремі патології, а радше, як два взаємозалежні механізми, що лежать в основі розвитку патологічного болю [25].

Традиційна теорія специфічності сприйняття болю стверджує, що біль включає пряму систему передачі від соматичних рецепторів до мозку. Окрім того, вважається, що величина сприйнятого болю прямо пропорційна ступеню пошкодження. Однак останні дослідження вказують на набагато складніші механізми: шкідливі подразники можуть сенсibilізувати центральні нервові структури, що беруть участь у сприйнятті болю. Описано процеси розвитку сенсibilізації, збудження або розширення рецептивних полів нейронів ЦНС, а також посилення згинальних рефлексів та збереження болю або гіпералгезії після блокування вхідних сигналів від пошкоджених тканин. Сприйняття болю не просто передбачає миттєвий аналіз аферентних шкідливих сигналів, а ймовірно, включає динамічний процес, на який впливає минулий досвід [39].

Після ампутації нервова система «перебудовується», в результаті чого іноді неправильно інтерпретує сигнали, що надходять від спинного мозку або залишків кінцівки до соматосенсорної кори. Нервові закінчення волокон у залишку кінцівки можуть «заплутуватись» або надсилати сигнали у неправильному напрямку, що викликає відчуття фантомного болю. Посилювати відчуття фантомного болю можуть і психологічні чинники: стрес, страх тощо.

Прецентрально (рухова) та постцентрально (соматосенсорна) звивини кори півкуль великого мозку є дуже важливими, оскільки є представництвом свідомої рухової активності та свідомої обробки загальної та пропріоцептивної сенсорики. Безумовно, вчених цікавлять саме ті зони, де має свою проєкцію втрачена кінцівка. Після ампутації зникають чутливі імпульси від втраченої кінцівки, у результаті чого у корі постцентральної звивини відбуваються зміни. По-перше, відбувається реорганізація кортикальних карт. Нейрони, які раніше отримували сигнали від ампутованої кінцівки, більше не можуть активуватись через відсутність інформації, а сусідні ділянки цієї звивини, які зазвичай отримують інформацію від інших частин тіла, змінюють свою діяльність:

починають «захоплювати» або іннервувати «не зайняті» нейронні зони. Отже, відбувається зменшення або деформація представництва втраченої кінцівки, а також розширення представництва сусідніх частин тіла. По-друге, проявляється феномен «дзеркального болю» та «телескопування». Феномен полягає у тому, що стимуляція іншої частини тіла (обличчя, кукси тощо) може викликати відчуття в ампутованій кінцівці. Вчені пояснюють це тим, що в результаті формування нових синаптичних зв'язків, мозок хибно інтерпретує сигнали від наявних частин тіла як такі, що надходять від відсутньої кінцівки. Телескопування полягає у тому, що людина з ампутованою кінцівкою хибно сприймає її розташування ближчим до тіла. По-третє, реорганізація у соматосенсорній зоні відіграє значну роль у розвитку фантомного болю.

Зміни у прецентральної звивині полягають у такому. Після ампутації відбуваються зміни в рухових картах. Пацієнт може відчувати, що може рухати втраченою кінцівкою (це фантомні рухи). При цьому відповідна зона кори у прецентральної звивині активується. Деякі дослідники вважають, що фантомний біль може бути результатом дисбалансу між моторними командами, що спрямовані на відсутню кінцівку, і відсутністю сенсорного зворотного зв'язку.

Отже, після ампутації, мозок змінюється, адаптується до нового стану організму. Він перерозподіляє функції «звільнених» кортикальних зон. Це і є свідченням нейропластичності. Однак у цьому разі вона може бути як корисною, так і викликати фантомний біль.

За втрати кінцівки відбуваються зміни і в периферійній нервовій системі. Зокрема, можливим є утворення невроми (патологічне розростання нервових закінчень) на культі, що посилює фантомні відчуття і біль, оскільки відбувається генерація патологічних імпульсів, які надходять до мозку. Мозок ці імпульси інтерпретує як такі, що надходять від відсутньої кінцівки.

Цільова реіннервація (хірургічна техніка) може впливати на відновлення нормальних кортикальних рухових представництв після ампутації кінцівки. Chen A. et al. (2013) надали унікальні докази перерозподілу рухових репрезентацій відсутньої кінцівки ближче до їх початкового розташування після цільової реіннервації, що свідчить про те, що ефективне відновлення периферійної функції після травми кінцівки може бути пов'язане з поверненням більш нормальної кортикальної експресії відсутньої кінцівки.

Таким чином, кортикальне картування може бути використане як потенційний орієнтир для моніторингу реабілітації після периферійних травм [12; 13].

Sator-Katzenschlager Sabine (2014) у статті показує, що пластичність, індукована захворюванням, може виникати як на структурному, так і на функціональному рівнях. Клінічні та експериментальні дослідження показують, що шкідливі подразники здатні сенсibilізувати центральні нервові структури, що беруть участь у сприйнятті болю. Сенсорні подразники діють на нервову систему, яка була модифікована минулими впливами, і на поведінковий результат, що значно впливає на «пам'ять» про ці попередні події [48; 53].

Makin Tamar R. (2021) у своїх працях також розглядає механізми фантомного болю, включно з роллю кортикальної реорганізації та новими підходами до лікування, як-от використання віртуальної реальності [35].

Duarte D. et al. (2022) використовували функціональну MPT для вивчення нейронних корелятив фантомного болю та кортикальної пластичності. Виявлено значне підвищення активності у моторній та соматосенсорній корі, а також зсув репрезентації моторної кори, який не був пов'язаний з інтенсивністю фантомного болю кінцівки. Ампутації призводять до компенсаторних змін у сенсомоторних ділянках, а свербіж, здається, є захисним маркером менших змін сигналу. Вчені підтвердили, що інтенсивність фантомного болю кінцівки пов'язана зі змінами сигналу не тільки у M1 та S1, але й у зоровій корі [16; 41].

Sparling Tawnee et al. (2024) провели сучасний огляд, що узагальнює знання про моторне та сенсорне ремоделювання центральної та периферійної нервової системи після ампутації. Вчені у огляді намагаються поєднати базову науку з клінічними втручаннями [49].

Метою лікування фантомного болю є «перенавчання» мозку, щоб він адаптувався до відсутності кінцівки та зменшив або усунув больові відчуття [37]. Основні підходи, що використовують нейропластичність для полегшення фантомного болю, включають пропріоцептине тренування, дзеркальну терапію, терапію віртуальною реальністю (VR-терапія), сенсорну та моторну стимуляцію, когнітивно-поведінкову терапію [19].

Ще у XX ст. один з лікарів описав випадок, коли пацієнт з ампутованою рукою жалівся на фантомний біль, тоді лікар випадково погладив свою руку (з того самого боку, що ампутована

рука у пацієнта). Пацієнт відзначив, що йому стало легше. Скоріше за все, саме такий випадок з поведінкою лікаря базувався на активації дзеркальних нейронів у контексті «лікар – пацієнт».

Наприкінці XX ст. європейські науковці (зокрема, італійський нейробіолог Джакомо Ріоццолатті) відкрили у структурах головного мозку людини і тварин дзеркальні нейрони. Дзеркальні нейрони – це спеціалізовані нейрони головного мозку, які активізуються як під час виконання певної дії, так і в ході спостереження за виконанням цих дій іншими.

Накопичилась низка наукових досліджень, які присвячені дзеркальній терапії під час фантомних болів. Дані не є однозначними.

Сутність методу дзеркальної терапії така: пацієнт поміщає здорову кінцівку у дзеркало, а ампутовану кінцівку ховає за дзеркалом. Дивлячись у дзеркало, пацієнт бачить віддзеркалення здорової кінцівки і створює ілюзію руху відсутньої кінцівки, що може зменшити біль.

Sam Ol Ha et al. (2018) проводили дослідження, метою якого було вивчення впливу дзеркальної та тактильної терапії на фантомний біль та біль у куксах у пацієнтів з травматичними ампутаціями. Вибірка (45 жертв мін з транстібіальними ампутаціями) була розподілена на такі три групи лікування: дзеркальна терапія, тактильна терапія та комбінована дзеркально-тактильна терапія. Втручання включало 5-хвилинну процедуру щоранку та щовечора протягом 4 тижнів. Кінцеві оцінки фантомного болю в кінцівці, болю в куксі та фізичної функції були зареєстровані через 3 місяці після лікування. Засвідчили такі результати: всі три втручання були пов'язані зі зниженням болю в фантомній кінцівці та куксі за візуальною аналоговою шкалою більш ніж на 50%. Відзначено, що комбіноване дзеркально-тактильне лікування мало значно кращий вплив на фантомний біль у кінцівці та біль у куксі, ніж лише дзеркальна або тактильна терапія [40].

Külünkoğlu Bahar Anaforoğlu et al. (2019) описали результати своїх досліджень, у яких взяли участь 40 осіб з односторонньою транстібіальною ампутацією (віком 18–45 років). Виявили, що дзеркальна терапія покращила якість життя та фізичний стан [30]. Продовжили таке дослідження Campo-Prieto P et al. (2022), які провели огляд літератури публікацій, зареєстрованих з 2012 по 2017 роки у інтернет-базах. Аналіз 115 публікацій, що стосуються дзеркальної терапії під час фантомних болів показав, що дзеркальна терапія ефективна для полегшення фантомного болю,

зменшення інтенсивності та тривалості щоденних епізодів болю. Це дієвий, простий та недорогий метод лікування фантомних болів. Водночас автори зазначили, що методологічна якість більшості публікацій у цій галузі дуже обмежена, тому необхідні додаткові високоякісні дослідження для розроблення клінічних протоколів, які могли б максимізувати переваги дзеркальної терапії під час фантомних болів [11].

Xie Hui-Min et al. (2022) проаналізували дані 2 094 статей, які відображали результати застосування дзеркальної терапії. Автори метааналізу дійшли висновку, що дзеркальна терапія має позитивний вплив на пацієнтів з фантомними болями у короткостроковій перспективі, про що свідчить покращення показників болю. Водночас не було жодних доказів того, що дзеркальна терапія має довгостроковий ефект, але це може бути результатом обмежених даних. Для пацієнтів з тривалим фантомними болями дзеркальна терапія може бути ефективним методом лікування [55].

Rajendram Christopher et al. (2022) провели систематичний літературний огляд досліджень ролі не тільки дзеркальної терапії, але й віртуальної реальності у зниженні рівня фантомного болю. Вчені дійшли висновку, що дзеркальна терапія та віртуальна реальність однаково ефективні для полегшення фантомних болів, але не можна стверджувати, що одна з них є ефективнішою за іншу. Однак, це не є остаточними висновками [44].

Іншу думку продемонстрували Guémann Matthieu et al. (2023). Вони вважають, що наразі ще не можна стверджувати, що дзеркальна терапія зменшує фантомні болі. Причина – низька методологічна якість включених досліджень та відсутність достатньої статистичної бази [22].

Дзеркальна терапія є одним з прикладів пропріоцептивного тренування за фантомного болю. Як вважають фахівці, пропріоцептивне тренування може допомогти відновити нейронну пластичність, покращити обізнаність про кінцівку. Таке тренування допомагає мозку краще відчувати положення та рух кінцівки, навіть якщо вона

втрачена, що може зменшити відчуття фантомного болю. Пропріоцептивне тренування сприяє зменшенню психологічного дискомфорту після ампутації. До пропріоцептивного тренування відносять і вправи на рівновагу. Зокрема, такі вправи, як стояння на одній нозі, допомагають покращити пропріоцепцію та координацію рухів.

Пропріоцептивне тренування передбачає вправи з використанням обладнання: різні тренажери, особливо стабілоплатформи та балансири, допомагають покращити відчуття положення тіла у просторі.

Крім пропріоцептивного тренування, для лікування фантомного болю можуть використовуватись інші методи, такі як медикаментозна терапія, психотерапія та інші види реабілітації.

Висновки. Нейропластичність мозку людини – складний динамічний процес, здатність мозку проявляти адаптаційні зміни у відповідь на вплив оточуючого та внутрішнього середовища, а також на психологічні чинники, навчання, досвід та інші чинники впродовж онтогенезу. Вивчаються різні види нейропластичності, розширюються знання про механізми, що забезпечують нейропластичність.

Втрата кінцівки часто супроводжується виникненням фантомних відчуттів та фантомного болю. Фантомний біль є складним явищем. Наукові праці вчених показують зв'язок між фантомним болем у відсутній кінцівці та нейропластичністю, змінами у нервовій системі та психологічним станом людини.

Глибоке розуміння рухової та сенсорної перебудови периферійної та центральної нервової системи, що відбувається після ампутації, може допомогти вдосконалити клінічні втручання для покращення якості життя людей з набутою втратою кінцівок. Існують різні методи реабілітації пацієнтів з фантомним болем. Незважаючи на неоднomanітність поглядів, реабілітаційні методи – пропріоцептивне тренування, дзеркальна терапія, терапія віртуальною реальністю (VR-терапія), сенсорна та моторна стимуляції, когнітивно-поведінкова терапія – активно застосовуються і мають подальшу перспективу.

Список використаних джерел

1. Матвієнко Ю.О., Матвієнко Я.В. Нейропластичність (Огляд проблеми). Феномен людини. *Здоровий спосіб життя*. 2022. Вип. 105 (171). С. 31–40.
2. Невмержицька Н.М., Яременко Л.М., Грабовий О.М. Роль мезенхімальних стовбурових клітин у регенерації периферичного нерва. *Pathologia*. 2024. Vol. 21. № 2. С. 170–176.
3. Abraham W.C., Bear M.F. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosciences*. 1996. Volume 19. № 4. Р. 126–130.

4. Alvites R.D., Branquinho M.V., Sousa A.C., Amorim I., Magalhães R., João F. et al. Combined Use of Chitosan and Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem/Stromal Cells to Promote Peripheral Nerve Regeneration In Vivo. *Stem Cells Int.* 2021. 2021:6613029.
5. Andoh J., Diers M., Milde C., Frobel C., Kleinbohl D., Flor H. Neural correlates of evoked phantom limb sensations. *Biol. Psychol.* 2017. 126. P. 89–97.
6. Andoh J., Milde C., Tsao J.W., Flor H. Cortical plasticity as a basis of phantom limb pain: Fact or fiction? *Neuroscience.* 2018. № 387. P. 85–91.
7. Aternali A., Katz J. Recent advances in understanding and managing phantom limb pain. *F1000Research.* 2019. № 8. P. 1167.
8. Barbin J., Seetha V., Casillas J.M., Paysant J., Pérennou D. The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016. № 59. P. 270–275.
9. Bliss T.V.P., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant 1 path. *Journal of Physiology.* 1973. № 232 (2). P. 331–356.
10. Blume K.R., Dietrich C., Huonker R., Götz T., Sens E., Friedel R. et al. Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain.* 2014. № 137. P. 757–769.
11. Campo-Prieto P., Rodríguez-Fuentes G. Effectiveness of mirror therapy in phantom limb pain: a literature review. *Neurologia (Engl Ed).* 2022. № 37 (8). P. 668–681.
12. Chen A., Yao J., Kuiken T., Dewald J.P.A. Cortical motor activity and reorganization following upper-limb amputation and subsequent targeted reinnervation. *Neuroimage Clin.* 2013. № 3. P. 498–506.
13. Chen R., Corwell B., Yaseen Z., Hallett M., Cohen L.G. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci.* 1998. № 18 (9). P. 3443–3450.
14. Citri A., Malenka R.C. Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008. № 33. P. 18–41.
15. de Sousa F.M.S., Ordônio T.F., Santos G.C.J., Santos L.E.R., Calazans C.T., Gomes D.A., Meireles S.T. Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural Plast.* 2020. 8856621.
16. Duarte D., Bauer C.C.C., Pinto C.B., Velez F.G.S., Estudillo-Guerra M.A., Pacheco-Barrios K. et al. Cortical plasticity in phantom limb pain: A fMRI study on the neural correlates of behavioral clinical manifestations. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2020. № 304. 111151.
17. Fernandes D., Carvalho A.L. Mechanisms of homeostatic plasticity in the excitatory synapse. *J Neurochem.* 2016. № 139 (6). P. 973–996.
18. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol.* 2002. № 1 (3). P. 182–189.
19. Foell J., Bekrater-Bodmann R., Diers M., Flor H. Mirror therapy for phantom limb pain. *EJP.* 2014. № 18. P. 729–739.
20. Gazerani P. The neuroplastic brain: current breakthroughs and emerging frontiers. *Brain research.* 2025. № 1858. 149643.
21. Grüsser S.M., Diers M., Flor H. Phantom limb pain: aspects of neuroplasticity and intervention. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003. № 38 (12). P. 762–766.
22. Guémann M., Olié E., Raquin L., Courtet P., Nathan R. Effect of mirror therapy in the treatment of phantom limb pain in amputees: A systematic review of randomized placebo-controlled trials does not find any evidence of efficacy. *Eur J Pain.* 2023. № 27 (1). P. 3–13.
23. Hebb D.O. The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory. New York: Psychology Press, 2005. 279 p.
24. Huber D., Gutnisky D.A., Peron S., O'Connor D.H., Wiegert J.S., Tian L. Multiple dynamic representations in the motor cortex during sensorimotor learning. *Nature.* 2012. № 484. P. 473–478.
25. Ismail F.Y., Fatemi A., Johnston M.V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017. № 21 (1). P. 23–48.
26. Issa C.J., Svientek S.R., Dehdashtian A., Cederna P.S., Kemp S.W.P. Pathophysiological and Neuroplastic Changes in Postamputation and Neuropathic Pain: Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022. № 10 (9). e4549.
27. Kikkert S., Johansen-Berg H., Tracey I., Makin T.R. Reaffirming the link between chronic phantom limb pain and maintained missing hand representation. *Cortex.* 2018. 106. P. 174–184.
28. Knobloch M., Jessberger S. Metabolism and neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol.* 2017. № 42. P. 45–52.
29. Kubiak C.A., Grochmal J., Kung T.A., Cederna P.S., Midha R., Kemp S.W.P. Stem-cell-based therapies to enhance peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve.* 2020. № 61 (4). P. 449–459.
30. Külünköğlu B.A., Erbahçeci F., Alkan A. A comparison of the effects of mirror therapy and phantom exercises on phantom limb pain. *Türk J Med Sci.* 2019. № 49 (1). P. 101–109. doi: 10.3906/sag-1712-166.
31. Langer N., Hanggi J., Muller N.A., Simmen H.P., Jancke L. Effects of limb immobilization on brain plasticity. *Neurology.* 2012. № 78. P. 182–188.
32. Lavorato A., Raimondo S., Boido M., Muratori L., Durante G., Cofano F. et al. Mesenchymal Stem Cell Treatment Perspectives in Peripheral Nerve Regeneration: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021. № 22 (2). P. 572.
33. Lyu Y., Guo X., Bekrater-Bodmann R., Flor H., Tong S. Phantom limb perception interferes with motor imagery after unilateral upper-limb amputation. *Sci Rep.* 2016. № 6. 21100.
34. Maihöfner C., Nickel F.T., Seifert F. Neuropathic pain and neuroplasticity in functional imaging studies. *Schmerz.* 2010. № 24 (2). P. 137–145.

35. Makin T.R. Phantom limb pain: thinking outside the (mirror) box. *Brain*. 2021. № 144 (7). P. 1929–1932.
36. Makin T.R., Flor H. Brain (re)organization following amputation: Implications for phantom limb pain. *Neuroimage*. 2020. № 218. P. 116943.
37. Makino H., Hwang E.J., Hedrick N.G., Komiyama T. Circuit mechanisms of sensorimotor learning. *Neuron*. 2016. № 92. P. 705–721.
38. Mathot F., Shin A.Y., Van Wijnen A.J. Targeted stimulation of MSCs in peripheral nerve repair. *Gene*. 2019. № 710. P. 17–23.
39. Melzack R.,Coderre T.J., Katz J., Vaccarino A.L. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci*. 2001. № 933. P. 157–174.
40. Ol H.S., Heng Y.V., Danielsson L., Husum H. Mirror therapy for phantom limb and stump pain: a randomized controlled clinical trial in landmine amputees in Cambodia. *Scand J Pain*. 2018. № 18 (4). P. 603–610.
41. Preissler S., Dietrich C., Blume K.R., Hofmann G.O., Miltner W.H.R., Weiss T. Plasticity in the visual system is associated with prosthesis use in phantom limb pain. *Front. Hum. Neurosci*. 2013. № 7. P. 311.
42. Puderbaugh M., Emmady P.D. Neuroplasticity. National Library of Medicine. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811>.
43. Raffin E., Mattout J., Reilly K.T., Giraux P. Disentangling motor execution from motor imagery with the phantom limb. *Brain*. 2012. № 135. P. 582–595.
44. Rajendram C., Ken-Dror G., Han T., Sharma P. Efficacy of mirror therapy and virtual reality therapy in alleviating phantom limb pain: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Mil Health*. 2022. № 168 (2). P. 173–177.
45. Ramachandran V.S., Hirstein W. The perception of phantom limbs. The D.O. Hebb lecture. *Brain*. 1998. Vol. 121. № 9. P. 1603–1630.
46. Ramachandran V.S., Rogers-Ramachandran D. Phantom limbs and neural plasticity. *Arch Neurol*. 2000. № 57 (3). P. 317–320.
47. Sampaio-Baptista C., Johansen-Berg H. White matter plasticity in the adult brain. *Neuron*. 2017. № 96. P. 1239–1251.
48. Sator-Katzenschlager S. Pain and neuroplasticity. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2014. Vol. 25. № 4. P. 699–706.
49. Sparling T., Iyer L., Pasquina P., Petrus E. Cortical Reorganization after Limb Loss: Bridging the Gap between Basic Science and Clinical Recovery. *J Neurosci*. 2024. № 44 (1). e1051232024.
50. Sweatt J.D. Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances. *J Neurochem*. 2016. № 2. P. 179–199.
51. Turrigiano G.G., Nelson S.B. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2004. № 5 (2). P. 97–107.
52. Uz M., Das S.R., Ding S., Sakaguchi D.S., Claussen J.C., Mallapragada S.K. Advances in Controlling Differentiation of Adult Stem Cells for Peripheral Nerve Regeneration. *Adv Healthc Mater*. 2018. № 7 (14). e1701046.
53. Wefelmeyer W., Puhl C. J., Burrone J. Homeostatic Plasticity of Subcellular Neuronal Structures: From Inputs to Outputs. *Trends Neurosci*. 2016. № 39 (10). P. 656–667.
54. Wulf G., Lewthwaite R. Optimizing performance through intrinsic motivation and attention for learning: The OPTIMAL theory of motor learning. *Psychonomic bulletin & review*. 2016. № 23. P. 1382–414.
55. Xie H.M., Zhang K.X., Wang S., Wang N., Wang N., Li X., Huang L.P. Effectiveness of Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022. № 103 (5). P. 988–997.
56. Ye Z., Wei J., Zhan C., Hou J. Role of Transforming Growth Factor Beta in Peripheral Nerve Regeneration: Cellular and Molecular Mechanisms. *Front Neurosci*. 2022. № 16. 917587.
57. Zucker R.S., Regehr W.G. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol*. 2002. № 64. P. 355–405.

References

1. Matviienko, Yu.O., Matviienko, Ya.V. (2022). Neuroplastychnist (Ohliad problemy). Fenomen liudyny [Neuroplasticity (Overview of the problem). A human phenomenon]. *Zdorovy sposib zhyttia*. 105 (171), pp. 31–40 [in Ukrainian].
2. Nevmerzhytska, N.M., Yaremenko, L.M., Hrabovyi, O.M. (2024). Rol mezenkhymalnykh stovburovykh klityn u reheneratsii peryferychnoho nerva [The role of mesenchymal stem cells in peripheral nerve regeneration]. *Pathologia*. 21 (2), pp. 170–176 [in Ukrainian].
3. Abraham, W.C., Bear, M.F. (1996). Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosciences*. 19. 4, pp. 126–130.
4. Alvites, R.D., Branquinho, M.V., Sousa, A.C., Amorim, I., Magalhães, R., João, F. et al. (2021). Combined Use of Chitosan and Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem/Stromal Cells to Promote Peripheral Nerve Regeneration in Vivo. *Stem Cells Int*. 2021. 6613029.
5. Andoh, J., Milde, C., Tsao, J. W., Flor, H. (2018). Cortical plasticity as a basis of phantom limb pain: Fact or fiction? *Neuroscience*. 387, pp. 85–91.
6. Andoh, J., Diers, M., Milde, C., Frobel, C., Kleinbohl, D., Flor, H. (2017). Neural correlates of evoked phantom limb sensations. *Biol. Psychol*. 126, pp. 89–97.
7. Aternali, A., Katz, J. (2019). Recent advances in understanding and managing phantom limb pain. *F1000Research*. 8. 1167.

8. Barbin, J., Seetha, V., Casillas, J.M., Paysant, J., Pérennou, D. (2016). The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* 59, pp. 270–275.
9. Bliss, T.V.P., Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant 1 path. *Journal of Physiology.* 232 (2), pp. 331–356.
10. Blume, K.R., Dietrich, C., Huonker, R., Götz, T., Sens, E., Friedel, R. et al. (2014). Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain.* 137, pp. 757–769.
11. Campo-Prieto, P., Rodríguez-Fuentes, G. (2022). Effectiveness of mirror therapy in phantom limb pain: a literature review. *Neurologia (Engl Ed).* 37 (8), pp. 668–681.
12. Chen, A., Yao, J., Kuiken, T., Dewald, J.P.A. (2013). Cortical motor activity and reorganization following upper-limb amputation and subsequent targeted reinnervation. *Neuroimage Clin.* 3, pp. 498–506.
13. Chen, R., Corwell, B., Yaseen, Z., Hallett, M., Cohen, L. G. (1998). Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci.* 18 (9), pp. 3443–3450.
14. Citri, A., Malenka, R.C. (2008). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 33, pp. 18–41.
15. de Sousa, F.M.S., Ordônio, T.F., Santos, G.C.J., Santos, L.E.R., Calazans C.T., Gomes, D.A., Meireles, S.T. (2020). Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural Plast.* 2020. 8856621.
16. Duarte, D., Bauer, C.C.C., Pinto, C.B., Velez, F.G.S., Estudillo-Guerra, M.A., Pacheco-Barrios, K. et al. (2020). Cortical plasticity in phantom limb pain: A fMRI study on the neural correlates of behavioral clinical manifestations. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 304. 111151.
17. Fernandes, D., Carvalho, A.L. (2016). Mechanisms of homeostatic plasticity in the excitatory synapse. *J Neurochem.* 139 (6), pp. 973–996.
18. Flor, H. (2002). Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol.* 1 (3), pp. 182–189.
19. Foell, J., Bekrater-Bodmann, R., Diers, M., Flor, H. (2014). Mirror therapy for phantom limb pain. *EJP.* 18, pp. 729–739.
20. Gazerani, P. (2025). The neuroplastic brain: current breakthroughs and emerging frontiers. *Brain research,* 1858. 149643.
21. Grüsser, S. M., Diers, M., Flor, H. (2003). Phantom limb pain: aspects of neuroplasticity and intervention. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 38 (12), pp. 762–766.
22. Guémann, M., Olié, E., Raquin, L., Courtet, P., Nathan, Risch. (2023). Effect of mirror therapy in the treatment of phantom limb pain in amputees: A systematic review of randomized placebo-controlled trials does not find any evidence of efficacy. *Eur J Pain.* 27 (1), pp. 3–13.
23. Hebb, D.O. (2005). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory.* New York: Psychology Press. 279 p.
24. Huber, D., Gutnisky, D. A., Peron, S., O'Connor, D. H., Wiegert, J.S., Tian, L. (2012). Multiple dynamic representations in the motor cortex during sensorimotor learning. *Nature.* 484, pp. 473–478.
25. Ismail, F.Y., Fatemi, A., Johnston, M.V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol.* 21 (1), pp. 23–48.
26. Issa, C.J., Svientek, S.R., Dehdashtian, A., Cederna, P.S., Kemp, S.W.P. (2022). Pathophysiological and Neuroplastic Changes in Postamputation and Neuropathic Pain: Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 10 (9). e4549.
27. Kikkert, S., Johansen-Berg, H., Tracey, I., Makin, T.R. (2018). Reaffirming the link between chronic phantom limb pain and maintained missing hand representation. *Cortex.* 106, pp. 174–184.
28. Knobloch, M., Jessberger, S. (2017). Metabolism and neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol.* 42, pp. 45–52.
29. Kubiak, C.A., Grochmal, J., Kung, T.A., Cederna, P.S., Midha, R., Kemp, S.W.P. (2020). Stem-cell-based therapies to enhance peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve.* 61 (4), pp. 449–459.
30. Külünkoğlu, B.A., Erbahçeci, F., Alkan, A. (2019). A comparison of the effects of mirror therapy and phantom exercises on phantom limb pain. *Türk J Med Sci.* 49 (1), pp. 101–109.
31. Langer, N., Hanggi, J., Muller, N.A., Simmen, H.P., Jancke, L. (2012). Effects of limb immobilization on brain plasticity. *Neurology.* 78, pp. 182–188.
32. Lavorato, A., Raimondo, S., Boido, M., Muratori, L., Durante, G., Cofano, F. et al. (2021). Mesenchymal Stem Cell Treatment Perspectives in Peripheral Nerve Regeneration: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 22 (2), p. 572.
33. Lyu, Y., Guo, X., Bekrater-Bodmann, R., Flor, H., Tong, S. (2016). Phantom limb perception interferes with motor imagery after unilateral upper-limb amputation. *Sci Rep.* 6. 21100.
34. Maihöfner, C., Nickel, F.T., Seifert, F. (2010). Neuropathic pain and neuroplasticity in functional imaging studies. *Schmerz.* 24 (2), pp. 137–145.
35. Makin, T.R. (2021). Phantom limb pain: thinking outside the (mirror) box. *Brain.* 144 (7), pp. 1929–1932.
36. Makin, T.R., Flor, H. (2020). Brain (re)organization following amputation: Implications for phantom limb pain. *Neuroimage.* 218. 116943.
37. Makino, H., Hwang, E.J., Hedrick, N.G., Komiyama, T. (2016). Circuit mechanisms of sensorimotor learning. *Neuron.* 92, pp. 705–721.
38. Mathot, F., Shin, A.Y., Van Wijnen, A.J. (2019). Targeted stimulation of MSCs in peripheral nerve repair. *Gene.* 710, pp. 17–23.

39. Melzack, R., Coderre, T.J., Katz, J., Vaccarino, A.L. (2001). Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci.* 933, pp. 157–174.
40. Ol, H.S., Heng, Y.V., Danielsson, L., Husum, H. (2018). Mirror therapy for phantom limb and stump pain: a randomized controlled clinical trial in landmine amputees in Cambodia. *Scand J Pain.* 18 (4), pp. 603–610.
41. Preissler, S., Dietrich, C., Blume, K.R., Hofmann, G.O., Miltner, W.H.R., Weiss, T. (2013). Plasticity in the visual system is associated with prosthesis use in phantom limb pain. *Front. Hum. Neurosci.* 7, p. 311.
42. Puderbaugh, M., Emmady, P.D. (2023). Neuroplasticity. National Library of Medicine. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811>.
43. Raffin, E., Mattout, J., Reilly, K.T., Giroux, P. (2012). Disentangling motor execution from motor imagery with the phantom limb. *Brain.* 135, pp. 582–595.
44. Rajendram, C., Ken-Dror, G., Han, T., Sharma, P. (2022). Efficacy of mirror therapy and virtual reality therapy in alleviating phantom limb pain: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Mil Health.* 168 (2), pp. 173–177.
45. Ramachandran, V.S., Hirstein, W. (1998). The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain.* Volume 121. 9, pp. 1603–1630.
46. Ramachandran, V.S., Rogers-Ramachandran, D. (2000). Phantom limbs and neural plasticity. *Arch Neurol.* 57 (3), pp. 317–320.
47. Sampaio-Baptista, C., Johansen-Berg, H. (2017). White matter plasticity in the adult brain. *Neuron.* 96, pp. 1239–1251.
48. Sator-Katzenschlager, S. (2014). Pain and neuroplasticity. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 25 (4), pp. 699–706.
49. Sparling, T., Iyer, L., Pasquina, P., Petrus, E. (2024). Cortical Reorganization after Limb Loss: Bridging the Gap between Basic Science and Clinical Recovery. *J Neurosci.* 44 (1). e1051232024.
50. Sweatt, J.D. (2016). Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances. *J Neurochem.* 2, pp. 179–199.
51. Turrigiano, G.G., Nelson, S.B. (2004). Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 5 (2), pp. 97–107.
52. Uz, M., Das, S. R., Ding, S., Sakaguchi, D.S., Claussen, J.C., Mallapragada, S.K. (2018). Advances in Controlling Differentiation of Adult Stem Cells for Peripheral Nerve Regeneration. *Adv Healthc Mater.* 7 (14). e1701046.
53. Wefelmeyer, W., Puhl, C. J., Burrone, J. (2016). Homeostatic Plasticity of Subcellular Neuronal Structures: From Inputs to Outputs. *Trends Neurosci.* 39 (10), pp. 656–667.
54. Wulf, G., Lewthwaite, R. (2016). Optimizing performance through intrinsic motivation and attention for learning: The OPTIMAL theory of motor learning. *Psychonomic bulletin & review.* 23, pp. 1382–414.
55. Xie, H.M., Zhang, K.X., Wang, S., Wang, N., Wang, N., Li X., Huang, L.P. (2022). Effectiveness of Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 103 (5), pp. 988–997.
56. Ye, Z., Wei, J., Zhan, C., Hou, J. (2022). Role of Transforming Growth Factor Beta in Peripheral Nerve Regeneration: Cellular and Molecular Mechanisms. *Front Neurosci.* 16. 917587.
57. Zucker, R.S., Regehr, W.G. (2002). Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol.* 64, pp. 355–405.

Дата надходження статті: 25.09.2025

Дата прийняття статті: 24.10.2025