## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**Міністерство охорони здоров’я України**

**Донецький національний медичний університет ім. М. Горького**

**РОДИНСЬКИЙ Олександр Георгійович**

**УДК 612.81.067:612.83.067:616.832.4-085.21.83]-092.9**

**НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ФУНКЦІОНУВАННЯ СПИННОГО МОЗКУ В УМОВАХ ОСОБЛИВО ВИСОКОЇ ЗБУДЛИВОСТІ**

**ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ КОРЕКЦІЇ**

**14.03.03 – нормальна фізіологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора медичних наук**

**Донецьк – 2007**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України

**Науковий консультант:**

Макій Євген Андрійович

доктор медичних наук, професор ,

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України,

професор кафедри фізіології

**Офіційні опоненти:**

доктор біологічних наук, старший науковий співробітник

**Василенко Дмитро Артурович**,

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України,

провідний науковий співробітник відділу фізіології рухів;

доктор медичних наук, професор

**Шандра Олексій Антонович**,

Одеський державний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри нормальної фізіології;

доктор медичних наук, професор

**Івнєв Борис Борисович**,

Донецький національний медичний університет МОЗ України,

професор кафедри фізіології.

Захист відбудеться "30" січня 2008 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.01 у Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького за адресою: 83003, Україна, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М.Горького за адресою: 83003, Україна, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16.

Автореферат розісланий "28" грудня 2007 р.

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради д.мед.н., професор Д.О.Ластков

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Розкриття механізмів зростання збудливості ЦНС у нормальних та патологічних умовах являє собою актуальне питання для сучасної теоретичної та практичної медицини (Кеннон В., Розенблют А., 1951; Scharpless S.K., 1975; Stevens F., 1991; Крыжановский Г.Н., 2001; Dedek K. et al., 2001; Комиссаров.И.В., 2004). Цей феномен лежить у основі механізмів багатьох фізіологічних процесів: пам’яті (Wolpaw J.R. et al., 1989; Крыжановский Г.Н., 1997; Никитин В.П., Судаков К.В., 1997; Солнцева Е.И. и др., 2003), умовно-рефлекторної діяльності (Гурфинкель В.С., 1994; Вергун О.В. и др., 1995), компенсації порушених рухових функцій (Сердюченко И.Я., 1986), пластичності нервової системи (Экклс Дж., 1966; Костюк П.Г., 1973; Fujita Y. et al., 1989; Carp J.S., Wolpaw J.R., 1991; Dubner R., 1992; Wall P.D., 1992; Miletic G. et al., 2000). Не менш важливими є і патологічні процеси, які асоціюються з підвищеною збудливістю нейронів ЦНС – епілепсія (Шандра А.А., Годлевский Л.С., Семенюк Н.Д., 1983; Sloviter R.S., 1999; Hochman S. et al., 1994; Demir R. et al., 1998; Dudek F.E. et al., 1998; Семьянов А.В. и др., 2001), судомні стани (Вирозуб И.Д., Чипко С.С., 1981; Лопанцев В.Э., Тараненко.В.Д., 1989; Крыжановский Г.Н., 1997), нейропатичний біль (Asada H. et al., 1988; Wall P.D., 1991; Мазитов Б.К. и др., 1993; Крыжановский Г.Н. и др., 1995; Attal.N., 1999; Serra J., 1999; Лизун Д.В. и др., 2005), каузалгії (Крыжановский Г.Н., 1997, 2001), боковий аміотрофічний склероз (Show P.J., Ince P.J., 1997; Borras-Blasco.J., Plaza-Macias I. et al., 1998; Munch C., Ludolph A.C., 2001) тощо.

Раніше були досить детально вивчені нейрофізіологічні механізми підвищення збудливості нейронів спинного мозку в умовах постденерваційної (Макий Е.А., 1981-1991; Miyata Y., Yasuda H., 1988; Vejsada R. et al., 1991) та постхордотомічної (Макій.Є.А., 1989-1999; Taylor J. et al., 1997; Bennet D.J. et al., 2001; Gorassini M.A. et al., 2004) спінальної гіперрефлексії, в умовах дії речовин, які підвищують збудливість нейронів спинного мозку (Сердюченко И.Я. и др., 1986; Al-Zamil Z.M., Bagust J., Kerkut G.A., 1989; Макий Е.А. и др., 2000-2005; Jensen J.M., Shi R., 2003). Особливістю рефлекторних реакцій у випадках гіперрефлексії зазначеного ґенезу є суттєве підвищення збудливості мотонейронів. Так, амплітуда моносинаптичних рефлекторних розрядів вентрального корінця (МР ВК), яка відбиває ступінь підвищення збудливості мотонейронів, підвищувалася у два-три рази і в абсолютних значеннях складала близько (5-6) мВ (Макий Е.А., 1993, 2002).

Основною концепцією нашого дослідження є вивчення нейрофізіологічних механізмів функціонування спинного мозку в умовах інтенсивного зростання його збудливості та з’ясування тези про можливість отримання рефлекторних відповідей у декілька разів більшої амплітуди, ніж при постденерваційній або постхордотомічній гіперрефлексії. Виходячи з цього потребує з’ясування принципова можливість отримання такого ступеня підвищення збудливості нейронів спинного мозку, при якому амплітуда моносинаптичних рефлекторних розрядів вентральних корінців (МР ВК) буде дуже близька або навіть перевищувати поріг збудження волокон вентрального корінця, в яких і розповсюджуються біоелектричні розряди. Потребує з’ясування і питання про те, чи можна взагалі отримати таку високу амплітуду рефлекторних відповідей. Якщо ж це буде можливо, то потребують з’ясування механізми функціонування спинного мозку в цих умовах. Так, суттєвий інтерес має вивчення процесів збудження та гальмування мотонейронів при такій особливо високій збудливості спинного мозку, міжсегментарних процесів збудження, процесів збудження та гальмування окремих нейронних елементів спинного мозку. Потребує вивчення характер супраспінальних впливів в умовах суттєвого зростання рефлекторної активності спинного мозку. Нарешті, необхідно з’ясувати, чи можна коригувати такий високий ступінь збудливості нейронів.

Ми вважаємо, що в цьому стані функціонування нейронів та рефлекторних дуг спинного мозку може кардинально змінитися і відтворювати ефекти патологічного розповсюдження збудження в ЦНС як, наприклад, при епілептичному нападі.

Зокрема, в цих умовах, на нашу думку, не виключається порушення закону ізольованого проведення збудження в нервових стовбурах. Можливість взаємодії нервових волокон в умовах нормальної збудливості ЦНС відкидають багато дослідників (Тасаки И. 1957; Маркин В.С. и др., 1981; Виноградова И.М., Матюшкин.Д.П. и др., 1979). Ті ж експерименти, в яких на думку авторів, виникла взаємодія між волокнами в нервових стовбурах (Улькин С.В. и др., 1994; Makarenko.V., Llinas R., 1998; Svirskis G., Hounsgaard J., 2003), мали ту хибу, що ланцюг подразнення та відведення не був розділений. Звичайно, в цих умовах можлива взаємодія волокон, обумовлена, наприклад, електротонічними впливами. Ми ж плануємо розділити ланцюг подразнення та відведення синапсом у моносинаптичній рефлекторній дузі. При достатньо великій амплітуді рефлекторної відповіді в нервовому стовбурі можуть проходити взаємодії волокон, не пов’язані з ланцюгом подразнення. Це, на нашу думку, зменшує ймовірність появи артефакту, який може відображувати міжволоконні взаємодії у нервових стовбурах і дозволяє створити «справжню» модель цих взаємодій та об’єктивно оцінити такі прояви.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Обрана нами тематика наукових досліджень пов’язана з галузевими планами, і виконувалась як фрагмент науково-дослідницької роботи кафедри фізіології Дніпропетровської державної медичної академії "Вивчення механізмів компенсаторно-адаптивних реакцій нервової системи при дії екстремальних факторів" (№ держреєстрації 0100U000307, 2000-2008 рр.). Дисертант був співвиконавцем роботи і визначав механізми функціонування спинного мозку в умовах особливо високої збудливості.

**Мета дослідження.** З’ясувати нейрофізіологічні механізми функціонування спинного мозку в умовах особливо високої збудливості шляхом вивчення різних форм зростання збудливості його нейронів та нервових волокон із подальшим з’ясуванням характеру сегментарних та супраспінальних впливів на спинний мозок у цьому стані та можливостей корекції цього стану.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити механізми розвитку особливо високої збудливості спинного мозку шляхом вивчення ролі в її ґенезі зменшення імпульсного аферентного припливу до спинного мозку, блокади аксоплазматичного транспорту в аферентних волокнах нерва, надмірного аферентного припливу до спинного мозку.
2. Дослідити механізми зростання збудливості спинного мозку в умовах системного впливу блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-амінопіридину.
3. На основі отриманих даних відтворити стійкий стан особливо високої збудливості спинного мозку з можливістю супраспінальної активації нейронів спинного мозку.
4. Вивчити сегментарні впливи на нейрони спинного мозку в умовах його особливо високої збудливості, зокрема, особливості збудження та гальмування в сегментарних рефлекторних дугах, діяльності окремих нейронних елементів спинного мозку в цих умовах.
5. Вивчити супраспінальні впливи на активність сегментарних рефлекторних дуг та окремі нейрони спинного мозку з боку вестибуло-спінальних та екстрапірамідних шляхів в умовах особливо високої збудливості.
6. Оцінити можливості корекції станів високої збудливості спинного мозку за допомогою фармакологічних засобів, зокрема, блокатора глутаматних рецепторів – рилузолу.

*Об’єкт дослідження:* електрофізіологічна активність спинного мозку в умовах особливо високої збудливості.

*Предмет дослідження:* показники викликаної та фонової активності нейронів спинного мозку в умовах особливо високої збудливості.

*Методи дослідження.* У роботі використовували електрофізіологічні методи дослідження центральної та периферичної нервової системи, створення нової моделі стану надзвичайної збудливості нейронів спинного мозку. Вивчали показники викликаної активності еферентних та аферентних волоконець спинного мозку, скелетних м’язів, досліджували рефлекторну викликану активність моносинаптичних рефлекторних дуг спинного мозку в умовах його сегментарної та супраспінальної активації. Досліджували викликану та фонову імпульсну активність окремих інтер- та мотонейронів спинного мозку, його волоконець. Застосовували методи фармакологічного та статистичного аналізу.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше показано, що ефект деаферентації при денервації є найбільш ефективним при стимуляції дорсальних корінців, а не аферентних волокон центральної частини перерізаного нерва (патент UA 60906 А, МПК А61В5/00, Макій Є.А., Сердюченко І.Я., Родинський О.Г., 2003; патент UA 5652 А, МПК А61В5/00, Макій Є.А., Родинський О.Г., 2004). Новими є дані про вирішальну роль порушення аксоплазматичного транспорту в підвищенні збудження мотонейронів після денервації, про переважно постсинаптичні механізми зростання збудливості мотонейронів у цьому випадку. Встановлено, що надмірна аферентна імпульсація до мотонейронів викликає підвищення їх збудливості, але не до рівня виникнення ефаптичних взаємодій у нервових стовбурах. Доведено, що всі вищезазначені маніпуляції з аферентними волокнами самостійно не забезпечують рівень рефлекторних реакцій, достатній для таких взаємодій. Вперше з’ясовано, що дія блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-амінопіридину (4-АП) викликає підвищення збудливості практично всіх компонентів рефлекторної дуги. З’ясовано, що застосування блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП для збільшення збудливості мотонейронів та інтернейронів є основою для розвитку особливо високої збудливості спинного мозку у комбінації із іншими впливами.

Вперше розроблено засіб створення стану стійкої особливо високої збудливості спинного мозку з можливістю збереження супраспінальної активації мотонейронів (патент UA 5652 А, МПК А61В5/00, Макій Є.А., Родинський О.Г., 2004), описано критерії явища, яке ми назвали – суперрефлексією, яка була викликана шляхом поєднання денервації з дією блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП.

Наукову новизну мають дані про механізми збудження та гальмування в сегментарних рефлекторних дугах в умовах особливо високої збудливості спинного мозку, зокрема, про виникнення другого компонента моносинаптичної відповіді, відносної стійкості процесів гальмування в цих умовах. Продемонстровано підвищення збудливості окремих нейронів спинного мозку при сегментарних впливах, значне підвищення частоти фоново-імпульсної активності інтернейронів та аферентних волокон в умовах особливо високої збудливості спинного мозку.

Вперше показано зростання в декілька разів активності мотонейронів в умовах особливо високої збудливості спинного мозку у відповідь на вестибулярну та екстрапірамідну стимуляцію, гальмування сегментарних відповідей при вестибулярній та відсутність змін гальмування при екстрапірамідних впливах у цьому стані. Продемонстровано зростання в два-три рази ступеня конвергенції сегментарних та супраспінальних впливів на нейрони спинного мозку в умовах особливо високої збудливості спинного мозку. Новими є дані про коригуючий вплив блокатора глутаматних рецепторів – рилузолу на збільшену внаслідок виникнення суперрефлексії викликану активність спинного мозку. Вперше виявлено, що рилузол при системній дії найбільшою мірою блокує проведення збудження через синапси від волокон 1а, дещо меншою – по пресинаптичних терміналях, найменшою мірою – по периферичних аферентних і еферентних волокнах нерва; це стосується як інтактних тварин, так і тварин за умов особливо високої збудливості спинного мозку.

Вперше на основі отриманих даних сформульовано положення про можливість порушення закону ізольованого проведення збудження в нервовому стовбурі при надмірно підвищеній збудливості нервової системи, зокрема, спинного мозку.

**Практичне значення одержаних результатів.** Практичне значення роботи полягає в розкритті механізмів надзвичайно підвищеної збудливості центральної та периферичної нервової системи в ґенезі розвитку патологічних станів в умовах особливо високої збудливості спинного мозку. Результати дослідження дозволять здійснити цілеспрямований пошук шляхів та засобів корекції рухових розладів, які виникають в умовах особливо високої збудливості спинного мозку, наприклад, нейропатичного болю, судомних станів при спінальній епілепсії.

Результати дослідження впроваджені в навчальні курси кафедр фармакології та технології лікарських засобів (23.03.2006 р.), нормальної фізіології (05.04.2006 р.), патологічної фізіології (06.04.2006 р.), неврології (20.04.2006 р.) Дніпропетровської державної медичної академії; кафедр нормальної фізіології Української державної медичної стоматологічної академії (06.04.2006 р.); Київського національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (17.04.2006 р.); Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (18.04.2006 р.); Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського (20.04.2006 р.); Вінницького національного університету ім. М.І.Пирогова (21.04.2006 р.); Запорізького державного медичного університету (26.04.2006 р.); Одеського державного медичного університету (26.04.2006 р.); Кримського державного медичного університету ім.С.І.Георгієвського (10.05.2006 р.); кафедри фізіології Донецького державного медичного університету ім. М.Горького (04.04.2006.р.); кафедри фізіології людини і тварин Дніпропетровського національного університету (10.04.2006 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведені електрофізіологічні експерименти зі створення стану надзвичайно високої збудливості спинного мозку та вивчені, на основі завдань роботи, характер сегментарних та супраспінальних впливів на спинний мозок в умовах суттєвого зростання його рефлекторної активності, з’ясовані можливості корекції цього стану, проведено аналіз і узагальнення отриманих результатів та сформульовані головні висновки дисертації. Особистий внесок дисертанта також полягає у написанні роботи, підготовці та впровадженні одержаних результатів. У дисертації не використані ідеї та розробки, що належать співавторам опублікованих наукових праць.

**Апробація результатів дисертації.** Головні положення дисертації викладені та обговорені на Міжнародній конференції «Центральні та периферичні механізми вегетативної нервової системи», присвяченій пам’яті академіка О.Г.Баклаваджяна (Донецьк, 2003); І та ІІ-й науковій конференції «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (Партеніт, 2003; 2006); IV та V Українській конференції молодих вчених, присвяченій пам’яті академіка В.В.Фролькіса (Київ, 2003; 2004); Міжнародних науково-практичних конференціях «Динаміка наукових досліджень 2003, 2004» (Дніпропетровськ, Луганськ, Чернівці, 2003; 2004); ІV Міжнародній конференції молодих вчених «Медицина-здоровґя ХХІ сторіччя» (Дніпропетровськ, 2003); IV Національному конгресі патофізіологів України (Чернівці, 2004); ХІХ Російському з’їзді фізіологічного товариства ім. І.П.Павлова (Катеринбург, 2004); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2004); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 175-річчю з дня народження І.М.Сеченова (Одеса, 2004); Першій Всеукраїнській науковій конференції «Карповські читання» – Фундаментальні питання сучасної медицини, морфологічні і фізіологічні аспекти теоретичної медицини (Дніпропетровськ, 2004); ІІІ конференції Українського товариства нейронаук, присвяченій 75-річчю Донецького державного медичного університету ім. М.Горького (Донецьк-Слов’янськ, 2005); IV Національному конгресі геронтологів і геріатрів України (Київ, 2005); Науковій конференції молодих вчених «Актуальні проблеми старіння», присвяченій пам’яті академіка В.В.Фролькіса (Київ, 2005); VІІІ та IX Міжнародній науково-практичній конференції «Наука і освіта 2005; 2006» (Дніпропетровськ, 2005; 2006); Міжнародному молодіжному медичному Конгресі «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2005); ІІ Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні наукові дослідження – 2006» (Дніпропетровськ, 2006); XVII з’їзді Українського фізіологічного товариства (Чернівці, 2006), IV з’їзді Українського біофізичного товариства (Донецьк, 2006); Міжнародній конференції «Центральні та периферичні механізми вегетативної нервової системи», присвяченій 75-річчю кафедри фізіології Донецького державного медичного університету ім. М.Горького (Донецьк-Слов’янськ, 2007).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані в 27 статтях у наукових фахових виданнях, у 3 патентах, у 22 матеріалах і тезах конференцій.

**Структура і обсяг роботи.** Дисертаційна робота викладена на \_\_\_ сторінці машинописного тексту і складається з вступу, 9 розділів, висновків і додатків. Робота ілюстрована 52 рисунками на \_\_ сторінках, 5 таблицями на \_ сторінках. Список вітчизняних та іноземних використаних джерел містить 503 найменування і викладений на 68 сторінках. Додатки викладені на 34 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Матеріал та методи дослідження.** Експерименти проведені на 564 статевозрілих білих щурах лабораторної лінії «Вістар» обох статей масою 190-240 г.

Застосовували наступні методи підвищення збудливості нейронів: 1) фізіологічні *–* тривалий вплив (до 10-30 хв) подразнення аферентних волокон різної частоти (1-500 сек -1); 2) хірургічні: а) пошкодження сідничного нерва (СН) шляхом перев’язування (профілактика ектопічної імпульсації) та наступного перерізу його нижче місця перев’язування. У гострий дослід тварину брали через 3-5 діб з моменту перерізу СН, оскільки у цей строк виникають найбільш виразні явища постденерваційної спінальної гіперрефлексії (ПДСГ), б) спіналізація тварини - її проводили після ламінектомії L1 хребця шляхом повного поперекового перерізу СМ на рівні цього ж сегмента. Тварину брали в гострий експеримент через 3-5 діб після хордотомії (в цей строк явища постхордотомічної спінальної гіперрефлексії (ПХСГ), як і у випадку ПДСГ, досить виразні). Усі хірургічні втручання проводили в умовах ефірного наркозу; дотримувалися правил асептики та антисептики. Це попереджало появу гнійних ускладнень; 3) хімічні – вплив речовин, які підвищують або коригують підвищену збудливість СМ. Використовували наступні препарати: а) тироксин (“Berlin-Chemie AG”, Німеччина). Для підвищення збудливості спинномозкових рефлекторних дуг проводили годування тварин протягом 2-х тижнів перемеленими таблетками L-тироксину зростаючими дозами (10-140 мкг/добу); б) 4-амінопіридин (4-АП) (“Reanal”, Угорщина). Його застосовували внутрішньоочеревинно, одномоментно дозою 0,075-0,15 мг/100 г (залежно від умов досліду); відведення біоелектричної активності починали через 45 хв після введення цього препарату; в) колхіцин (КЦ) (“Merck”, Німеччина). Його застосовували як блокатор аксотоку (АТ) шляхом аплікації на сідничний нерв 0,5% розчину КЦ; у ньому змочували ватний тампон, який прикладали до нерва на 10 хв. У гострий експеримент тварин брали через 3-5 діб після застосування КЦ; г) прозерин (ДНЦЛЗ, м. Харків). Його застосовували як блокатор ацетилхолінестерази та вводили внутрішньоочеревинно дозою 0,05мг/100 г, в гострому досліді, і через 45 хв вивчали характер антидромних відповідей вентральних корінців; д) рилузол (рилутек, “Aventis-Pharma”, Франція). Цю речовину застосовували в гострому досліді як блокатор глутаматних рецепторів та вводили в вигляді 0,5% розчину, дозою 5 мг/кг, внутрішньоочеревинно. Нею користувалися з метою зменшення стану підвищеної збудливості СМ.

В гострому досліді проводили хірургічні втручання та підготовку до реєстрації біоелектричної активності.Наркотизацію при оперативному втручанні проводили з використанням внутрішньочеревинного введення тіопенталу-натрію (5 мг / 100 г маси). Для збільшення глибини наркозу, за необхідності, використали ефір. Після цього тварині накладали трахеостому з метою з’єднання дихальних шляхів із апаратом штучного дихання. Далі виділяли СН або їх гілки в місцях входження у м’яз, проводили ламінектомію в сегментах L1-L6 СМ, розтинали тверду мозкову оболонку. За необхідності проводили хордотомію на рівні сегмента L1 СМ. Після цих маніпуляцій тварину фіксували в стереотаксичному пристрої СЕЖ-5. В такому стані вона знаходилася 3-4 години, доки не минали явища спінального або травматичного шоку. За годину до початку відведення біоелектричних відповідей щурів переводили на кероване дихання з використанням апарата штучного дихання оригінальної конструкції (Макій Є.А., Родинський О.Г., 2004). Для зменшення дихальних рухів при мікроелектродних відведеннях відтворювали пневмоторакс. Знерухомлення тварин проводили за допомогою міорелаксантів: деполяризуючого - йодистого сукцинілхоліну (1,5 мг/100 г маси, внутрішньоочеревинно) або недеполяризуючого типу – ардуану (0,5 мг/100 г маси, внутрішньоочеревинно).

Особливості виділення та перерізок дорсальних (ДК), вентральних корінців (ВК) та нервів варіювали в залежності від завдання експерименту. Звичайно використовували корінці L4-L5 сегментів СМ. Їх перерізали в місці входження у міжхребцевий отвір, а центральні ділянки укладали на подразнюючі та відводячі електроди; робилися відведення і від дистальних частин ДК та ВК. СН розташовували на подразнювальних електродах; у цьому разі ДК не перерізали.

Виходячи з того, що у щурів пірамідний тракт значною мірою заміщений екстрапірамідними кортико-стовбурово-спінальними проекціями, з метою вивчення тільки екстрапірамідних впливів здійснювали двобічну пірамідотомію.

З метою подразнення використовувався електростимулятор типу ЕСУ-2. У процесі гострого експерименту, в залежності від завдання дослідження, подразнювали ДК, ВК, СН, литковий м’яз, кругле вікно лабіринту, кору головного мозку (КГМ) в моторній зоні з проекцією на контралатеральну задню кінцівку. Абсолютну силу подразнення визначали як за струмом, так і за напругою. Визначали величини подразнення і в порогах (П), особливо при аферентних подразненнях.

Звичайно використовували поодинокі прямокутні стимули тривалістю 0,3 мс. При необхідності застосовували як подвійні подразнення, так і тривале подразнення пачкою імпульсів різної частоти (тетанізація). ДК, ВК, СН подразнювали через біполярні срібні хлоровані електроди з міжелектродною відстанню 0,5 см. Литкові м’язи подразнювали через голкові електроди. При подразненні КГМ використовували коаксіальні металеві електроди з зовнішнім діаметром 2 мм та центральним електродом, ізольованим по всій довжині, за винятком кінчика (діаметр 70-100 мкм). Кору подразнювали пачкою електричних імпульсів (3-5 стимулів) та частотою 300-500 с-1; такий залп стимулів забезпечує виразну відповідь мотонейронів. Тривалість кожного імпульсу складала 0,1 мс, сила подразнення КГМ – 100-150 мкА. Місце введення подразнюючого електрода визначали в зоні моторного представництва задньої кінцівки (Вольнова А.Б., 1982). Глибина занурення подразнюючого електроду становила 1,8-2,0 мм. Стимуляція круглого вікна вулитки здійснювалася за допомогою металевого коаксіального електрода з нержавіючої сталі із зовнішнім діаметром 2 мм. Діаметр кінчика центрального електрода не перевищував 70-100 мкм. Відомо, що електричне подразнення круглого вікна лабіринту викликає активацію ядра Дейтерса і, в свою чергу, вестибуло-спінального шляху. В наших експериментах ми проводили стимуляцію круглого вікна лабіринту пачкою стимулів (2-3 імпульси) з частотою 300.с-1; тривалість стимулу – 1,0 мс. Сила току стимуляції була в межах 150-200 мкА.

У наведеному дослідженні ми вивчали різноманітні відповіді при відведенні від структур периферичної та центральної нервової системи, серед яких головними були: а) відведення від вентральних корінців, яке здійснювалося звичайно від центральної частини перерізаного корінця сегмента L5 (RVL5) через біполярні срібні хлоровані електроди з міжелектродною відстанню 0,5 см. При необхідності відводили активність із периферичного відділу перерізаних RVL5 та RDL5 (антидромне подразнення, вивчення провідності окремо по аферентних та еферентних волокнах); б) відведення від дорсальної поверхні спинного мозку (ПДП СМ) проводили хлорованим кульковим електродом із срібної проволоки діаметром 0,3 мм. Відведення звичайно здійснювали у фокусі максимальної активності при подразненні RDL5. При подразненні ВК за допомогою цього електрода визначали розташування моторних ядер СМ із наступним дослідженням їх мотонейронів за допомогою мікроелектродів; в) потенціали дії м’язів вивчали за допомогою голкових м’язових електродів, ізольованих по всій довжині за винятком кінчика. Вивчалися відповіді на непряме подразнення; г) зовнішньоклітинні відведення активності нейронних елементів СМ здійснювали за допомогою скляних мікроелектродів із мікрокапіляром, який заповнювали розчином хлористого натрію з концентрацією 4,0 моль/л; опір мікроелектродів становив 10-30 МОм. Введення мікроелектрода здійснювали гідравлічним мікроманіпулятором до глибини 2 мм.

Досліджували декілька видів клітинної активності: 1) викликані відповіді мотонейронів (МН) (їх ідентифікували за наявністю відповіді на антидромне подразнення); 2) викликані відповіді окремих інтернейронів (ІН); 3) викликані відповіді окремих аферентних та моторних волоконець; 4) фонову імпульсну активність окремих ІН та аферентних волоконець.

Підсилення отриманих відповідей та узгодження опору об’єкта з опором ланцюга здійснювалося за допомогою біологічного модульного підсилювача УБМ. Після необхідного підсилення біоелектричні відповіді переводили в цифрову форму і фіксували на жорсткому диску ПК для наступного аналізу за допомогою ліцензійного програмного комплексу Windows 98 та програми SpectrLAB. У деяких експериментах ці відповіді додатково фотографували з екрана осцилографа С-1-83 за допомогою фотооптичного реєстратора типу ФОР-2 на фотоплівку.

Матеріали досліджень оброблені методами варіаційної статистики з розрахунком: відносних показників наочності (у відсотках відносно значень у інтактних тварин та ін.), середньої арифметичної варіаційного ряду (M), помилки середньої величини (m), середнього квадратичного відхилення середнього арифметичного (у). При оцінці кратності зміни величини під впливом фактора похибка розраховувалася з урахуванням відносної похибки чисельника та знаменника як похибки незалежних величин. Для оцінки кратності зміни показника наводився також 95% вірогідний інтервал (ВІ) цієї величини. Оцінка достовірності різниці досліджуваних величин проводилась за параметричним (критерій Стьюдента для незв’язаних вибірок), так і за непараметричним критерієм (Манна-Уітні). Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилась перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин. Для множинного порівняння декількох груп спостереження використовували однофакторний дисперсійний аналіз (із подальшим порівнянням за критерієм Даннета у випадку порівняння з контрольною групою або Шеффе у випадку порівняння всіх груп між собою) з оцінкою сили впливу різних факторів на результативну ознаку та непараметричний критерій Крускала-Уолліса (з подальшим порівнянням за критерієм Данна). За критичний рівень значущості наявності ефекту у всіх випадках вибрано рівень p=0,05. Порівняння змін показників у динаміці або при різній інтенсивності впливу проводилось з використанням регресійного аналізу з оцінкою достовірності (р) різниці двох ліній регресії за критерієм Фішера (F) та достовірностей (р) різниці кутів нахилу кривих і коефіцієнтів зрушення. Аналіз результатів дослідження проведено за допомогою ліцензійних пакетів програм Statistica 5.0, БИОСТАТ (Практика, 1998).

Дослідження проводилися у рамках етичних вимог Європейської конвенції з використання хребетних тварин для експериментів. Евтаназію тварин після гострого досліду проводили шляхом введення летальної дози тіопенталу-натрію.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Першим великим блоком наших досліджень було вивчення ролі постденерваційної гіперрефлексії в механізмах розвитку особливо високої збудливості СМ.На першому етапівивчали механізми підвищення збудливості рефлекторних дуг СМ після перерізу СН та визначали локалізацію змін, що обумовлюють гіперрефлексію. Ця серія досліджень була проведена через 5 діб після перерізки СН. При дослідженні особливостей викликаної активності СМ при стимуляції центрального відрізка СН за зазначених умов показники інтактних (без пошкодження СН) тварин в усіх випадках брали за 100%. У тварин без денервації (контроль) середня амплітуда МР ВК складала (2,02±0,05) мВ (n=13). Через 5 діб після денервації цей показник суттєво (p<0,001) зменшувався до (1,64±0,07) мВ (n=13) і склав (81,1±4,2) % від показника інтактних тварин. Амплітуда полісинаптичного компонента сегментарної відповіді складала в середньому (0,26±0,02) мВ (n=13); через 5 діб після денервації цей показник суттєво (p<0,001) зменшувався – до (50,0±6,9) % (0,13±0,01) мВ; n=13. Латентний період (ЛП) МР ВК суттєво (p<0,001) скорочувався: в контролі він складав (2,98±0,07) мс; за умов денервації – (73,8±3,6) % (2,20±0,08) мс цього показника (n=13). Зменшувалася і тривалість МР ВК, яка складала в контролі (1,93±0,08) мс (n=13), а у тварин із денервацією – (72,5±3,7) % (1,40±0,04) мс від показника інтактних тварин (p<0,001). Суттєво (p<0,001) зменшувався і поріг виникнення МР ВК: у контрольних тварин його величина складала (1,03±0,03) В; в умовах денервації кінцівки цей показник зменшувався до (64,0±2,7) % (0,66±0,02) В значення аналогічного показника (n=13). Таким чином, на перший погляд здається, що збудливість рефлекторних дуг в умовах стимуляції центрального відрізка СН зростає. Але головний показник кількості втягнутих у рефлекторний розряд мотонейронів – амплітуда моно- та полісинаптичних компонентів – не збільшується, а навпаки, досить суттєво (p<0,001) знижується. Разом із тим, в іншій модифікації експериментів в умовах подразнення RDL5 замість СН через 5 діб після денервації нами отримано майже трикратне збільшення амплітуди МР ВК. Саме тому детальне вивчення постденерваційних змін на сегментарному рівні, на нашу думку, доцільніше проводити в умовах активації ДК. В цих умовах проведено наступні експерименти. Нами було вивчено вплив блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-амінопіридину (4-АП) на викликані стимуляцією перерізаного за 5 діб до гострого досліду СН на розряди ВК. Встановлено, що в умовах дії 4-АП амплітуда МР ВК збільшувалася у п’ять разів і складала (470,0±15,0) % (9,50±0,20) мВ; n=13), відмінність статистично значуща на рівні p<0,001. В умовах дії 4-АП зафіксовані суттєві зміни і з боку інших параметрів МР ВК: збільшувався полісинаптичний компонент МР ВК (300,0±10,2) %; скорочувався його ЛП (67,4±5,4) %; зменшувався поріг виникнення МР ВК (80,3±5,1) %.

Також ми вивчали вікові особливості функціонування нервово-м’язової системи щурів у ранні строки після денервації м’яза. У попередньому блоці досліджень ми показали, що відсутність аферентного припливу після денервації кінцівки зменшує МР ВК. У зв’язку з цим ми припустили, що провідним фактором розвитку ПДСГ є порушення АТ в центральній ділянці перерізаного СН. Але перш за все ми вважали за потрібне з’ясувати роль порушення АТ в нерві у ґенезі гіперзбудливості скелетного м’яза як досить простої моделі усунення АТ. В основу цього розділу було покладено відомий факт (Фролькіс В.В. та ін., 1990, 1997) про меншу швидкість АТ у старих тварин. Отже, і постденерваційні зміни в них повинні з’являтися пізніше, ніж у дорослих. Через 24 години у дорослих тварин амплітуда ПД після денервації достовірно (p<0,001) зменшувалася і складала (72,1±7,2) % (34,90±3,07) мВ від величини контролю (n=8). У той же час у старих тварин цей показник не був достовірно змінений (p>0,05) у порівнянні з контролем. У дорослих тварин тривалість ПД суттєво (p<0,001) зменшувалася і складала (62,0±5,2) % (7,50±0,60) мс у порівнянні з контролем (n=8). У старих щурів вона достовірно не змінювалася. У дорослих тварин ЛП ПД істотно (p<0,001) зменшувався (48,2±3,1) %, n=8; в абсолютних величинах: контроль – (2,20±0,07) мс; денервація – (1,06±0,06) мс; у старих щурів не змінювався.

Через 12 год у дорослих щурів поріг виникнення ПД при непрямому подразненні м’яза у денервованому м’язі дещо зменшувався (p<0,001) – (75,5±6,9) % (в абсолютних значеннях: контроль – (16,30±0,70) мВ; тварини із денервацією – (12,30±1,00) мВ (n=8). Близькі за характером зміни (p<0,05) виникали і у старих щурів (90,5±3,1) %, n=8. В абсолютних значеннях показник порога складав у інтактних тварин – (20,10±0,40) мВ (n=8), а у тварин з денервацією – (18,20±0,50) мВ (n=8). Через 24 год спостерігалося суттєве (p<0,001) підвищення порога виникнення ПД як у дорослих (160,1±7,3) %, n=8, так і у старих тварин (128,4±3,1) %, n=7. В абсолютних величинах поріг збудження литкового м’яза в умовах його непрямої стимуляції складав: у дорослих тварин (20,80±0,50) мВ в контролі і (33,30±1,30) мВ з денервацією; у старих тварин – (22,20±0,90) мВ і (28,50±0,80) мВ. Через 12 год поріг виникнення ПД при прямому подразненні м’яза у денервованому м’язі дорослих тварин суттєво (p<0,001) зменшувався – (48,1±2,5) %, n=7 (в абсолютних значеннях: контроль – (2,43±0,07) В, денервація – (1,17±0,05) В. У цей же час у старих тварин він зростав (p<0,001) з (2,10±0,05) В до (2,32±0,06) В (110,5±3,9) %, n=8. Через 24 год після денервації і у дорослих, і у старих щурів вищеозначений показник зростав (p<0,001): у дорослих він становив (150,0±3,4) % (відповідно (2,20±0,05) В та (3,30±0,01) В (n=7), у старих – (128,5±5,0) % (відповідно (2,39±0,07) В та (3,07±0,08) В (n=8, p<0,001).

Таким чином, у наведеному фрагменті дослідження показані більш ранні постденерваційні зміни – підвищення збудливості м’яза у дорослих тварин. Очевидно, це зумовлено більш швидким виникненням порушення нейротрофічної регуляції м’яза у зв’язку з меншою швидкістю антероградного АТ в рухових волокнах СН. Отже, показаний зв’язок між порушенням АТ і збудливістю скелетного м’яза, і ми можемо застосовувати блокаду АТ в аферентних волокнах для отримання ПДСГ.

Вивчено стан моносинаптичних рефлекторних відповідей в умовах блокади аксонного транспорту в нерві за допомогою колхіцину (КЦ). Поріг виникнення МР ВК визначали шляхом вимірювання подразнюючого струму, який проходить через ДК. У цьому випадку абсолютна величина порогового струму у інтактних тварин складала (2,00±0,32) мкА; збільшення ж (p<0,001) порогу на боці впливу блокатора аксотоку – КЦ становило (335,0±7,4) % (6,70±0,50) мкА; n=8. Зростав (p<0,001) і поріг виникнення потенціалу дії ВК в умовах його прямої стимуляції. Так, якщо в контролі він складав (93,10±4,00) мВ, то на боці аплікації КЦ – (149,0±7,7) % (138,60±3,90) мВ; n=8. Амплітуда МР ВК на контрольному боці складала в середньому (1,90±0,08) мВ. На боці аплікації КЦ цей показник збільшувався (p<0,001) більше, ніж у два рази – (234,0±28,0) % (4,45±0,50) мВ; n=8. Латентний період МР ВК на боці аплікації КЦ достовірно (p<0,05) зменшувався. На контрольному боці цей показник становив (1,31±0,06) мс; на боці аплікації КЦ – (84,0±4,9) % (1,10±0,04) мс; n=8. Практично не змінювалася тривалість МР ВК. Отже, застосування КЦ призводить до підвищення збудливості МН. Це, очевидно, пов’язано з порушенням АТ; подібний процес є досить близьким до денервації. В майбутньому, однак, блокатор аксотоку – КЦ не може бути використаний як самостійний фактор для відтворення стану ще більшого зростання збудливості СМ, ніж за умов гіперрефлексії; для цього потрібні фактори (або їх поєднання), які в більшому ступені підвищують збудливість МН.

Вивчено також вплив тривалої аферентної активації на сегментарні рефлекторні відповіді у щурів та модифікація цих ефектів тироксином та блокатором потенціалзалежних калієвих каналів – 4-амінопіридином.Найбільше нас цікавили ефекти гомо- та гетеросинаптичної тетанізації високими частотами (100 та 300 с-1). Після подразнення ДК L5 (гомосинаптична тетанізація) з частотою 100 с-1 з′являлося істотне підвищення амплітуди тест-МР ВК. У випадку гетеросинаптичної тетанізації з частотою 100 с-1 виникала виразна депресія моносинаптичного розряду (МСР), яка зберігалася протягом 3-4 хв із моменту закінчення кондиціонуючої тетанізації. Особливий інтерес викликають зміни ПР ВК в умовах тетанізації з частотою 100 с-1. Так, після гомосинаптичної тетанізації спостерігалося виразне підвищення амплітуди полісинаптичного розряду ВК (ПР ВК), максимум якого спостерігався через 5-6 хв після ритмічного подразнення. Амплітуда ПР ВК досягала приблизно 250% вихідного значення амплітуди цього компонента рефлекторних тест-розрядів. Більше того, достатньо виразна потенціація полісинаптичного розряду (ПСР) спостерігалася і після гетеросинаптичної тетанізації з такою частотою. У певній мірі близька картина була і після тетанізації з частотою 300 с-1. Характер змін амплітуди ПР ВК після і гомо-, і гетеросинаптичної тетанізації був таким же, як і при тетанізації з частотою 100 с-1.

Зважаючи на те, що ступінь підвищення амплітуди МР ВК після тетанізації у найоптимальнішому випадку (100 та 300 с-1) не перевищує 250%, це підсилення МР ВК як самостійний фактор не призводить до зростання рефлекторної активності СМ до рівня, коли б виникали умови для розвитку ефаптичних взаємодій у ВК. Тому ми вирішили вплив тетанізації "підкріпити" дією речовин, які підвищують збудливість сегментарних рефлекторних дуг – блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП або тироксину. В умовах системної дії 4-АП та гіпертироксинемії напрям змін рефлекторних відповідей після кондиціонуючої тетанізації був однаковий – після гомосинаптичної кондиціонуючої стимуляції спостерігалася стійка депресія МР ВК, яка спостерігалася протягом не менш 5 хв. Як ми вже говорили, ступінь підсилення МР ВК навіть в умовах оптимальної тетанізації не відповідає виникненню ще більшої, ніж в умовах гіперрефлексії, рефлекторної активності СМ. На жаль, ефекти тривалої кондиціонуючої тетанізації в умовах дії 4-АП або стані гіпертироксинемії принесли негативні результати щодо більш максимального підвищення збудливості СМ. Тетанізація в цих випадках приводила не до підвищення, а до депресії МР ВК і ПР ВК.

Особливе значення мало дослідження механізмів підвищення збудливості нервової системи в умовах дії блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-амінопіридину (4-АП) та визначення ролі цих механізмів в розвитку особливо високої збудливості СМ. В цьому напрямку насамперед досліджували механізми підвищення збудливості нервових провідників за допомогою 4-АП. Спочатку ми проаналізували ПД, що відводилися від ВК при системній дії 4-АП. Потрібно зазначити, що у контрольних тварин, які не піддавалися дії 4-АП, середньогрупові значення параметрів ПД, викликаних у ВК стимуляцією СН, були такими: поріг – (17,58±1,31) мкА, хронаксія – (46,00±2,20) мкс, амплітуда ПД – (9,86±0,54) мВ, його тривалість – (1,70±0,07) мс (в усіх випадках n=20). Через 45 хв після введення 4-АП ряд параметрів викликаної активності ВК істотно змінювалися. Поріг виникнення ПД ВК зростав (р<0,01) до (250,0±40,0) %. В усіх випадках за 100% брали показники активності, яка відводилася від нервових стовбурів без дії 4-АП. Хронаксія при подразненні СН суттєво не змінювалася (p>0,05). Слід особливо зазначити, що більше ніж у половині дослідів (10 із 16), ми спостерігали появу другого компонента ПД при відведенні від ВК. Амплітуди першого і другого компонентів таких ПД були приблизно однакові; їх середнє значення майже вдвічі перевищувало (р<0,001) контроль, складаючи (190,0±40,0) % (18,73±3,74) мВ показника у ПД, зареєстрованих в умовах контролю. Характерною особливістю цих відповідей було те, що пороги виникнення і першого, і другого компонентів модифікованого ПД лишилися практично однаковими. Обидва компоненти звичайно добре розрізнялися вже при силі стимулу 1,1 П; з підвищенням сили подразнення амплітуда цих компонентів зростала паралельно, до значення стимуляції 2,0 П. В останніх же шести дослідах цієї серії ПД ВК були достовірно (р<0,01) більшими за амплітудою (145,0±22,0) % (14,30±2,10) мВ; n=6, але другий компонент не виникав. Достовірно (p<0,05) змінювалась і тривалість ПД, відведених від ВК. Так, у тих випадках, коли в складі ПД ВК додаткового компонента не було, тривалість ПД складала (74,1±6,6) % (1,26±0,10) мс, n=6. При двокомпонентному характері ПД тривалості першого і другого компонентів складали відповідно (24,7±1,6) % (0,42±0,02) мс та (55,3±2,9) % (0,94±0,03) мс (вірогідність статистично значуща p<0,001), а сумарна тривалість таких потенціалів (враховуючи обидва компоненти) все ж була достовірно (р<0,01) меншою (80,6±4,4) % (1,37±0,05) мс, n=10, ніж у тварин, що не підлягали дії 4-АП. Таким чином, характеристики ефектів, викликаних 4-АП в нервових провідниках – це підвищення амплітуди ПД, відведених від ВК та СН, скорочення тривалості зазначених ПД, підвищення збудливості СН.

Наступним етапом наших досліджень було вивчення характеру моносинаптичних рефлекторних реакцій (МРВ) СМ щурів в умовах системної дії субсудомних доз блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП. Результати дослідження параметрів МРВ у відповідь на поодиноке подразнення супрамаксимальної сили (2 П) наведені в табл.1. З неї видно, що в умовах системної дії 4-АП суттєво підвищується збудливість моносинаптичних рефлекторних дуг. Амплітуда МРВ збільшувалася (p<0,001) в 2,8±0,4 рази, ЛП зменшувався (p<0,001) на (36,6±6,6) %.

##### Таблиця 1

**Параметри моносинаптичних рефлекторних відповідей (МРВ) у інтактних щурів та у щурів в умовах системної дії блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-амінопіридину при стимуляції дорсальних корінців стимулами силою в 2 П**

|  |  |
| --- | --- |
| Групи тварин | Параметри МРВ |
| Амплітуда (мВ) | Латентний період (мс) |
| 1.Інтактні (n=13) | 1,80±0,07 | 1,23±0,10 |
| 2.4-Амінопіридин (n=10) | 5,05±0,70 (p<0,001) | 0,78±0,05 (p<0,001) |

Таким чином, можна зробити висновок про те, що системна дія субсудомних доз 4-АП викликає суттєве збільшення збудливості моносинаптичних рефлекторних дуг. Точкою прикладання цієї речовин, очевидно, є синапси від волокон групи 1а, які стають більш ефективними. Встановлено також, що в умовах системної дії 4-АП в еферентних нервових волокнах виникає стійка високочастотна антидромна біоелектрична активність тривалістю в декілька мс, подібна до активності, що викликана блокатором ацетилхолінестерази – прозерином. Разом із тим, амплітуда цих відповідей (1-2 мВ) дуже мала у порівнянні з порогом виникнення ПД у аксонах МН. Отже, і антидромна активність у волокнах ВК не в змозі суттєво змінити збудливість рефлекторної дуги, зокрема аксонів МН, навіть при посиленому викиді медіатора внаслідок дії як прозерину, так і 4-АП.

Вивчали динаміку і механізми розвитку особливо високої рефлекторної активності спинного мозку. В рамках цього великого блоку досліджень проаналізували характер моносинаптичних відповідей ВК в умовах особливо високої рефлекторної активності СМ, сформованої за допомогою спільної дії денервації та блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП.Ці експерименти були поділені на 5 модифікацій. Перша з них – це тварини, які під час гострого досліду не піддавалися будь-яким маніпуляціям, що могли б призвести до підвищення збудливості (контроль). Друга модифікація – тварини, у яких за 5 діб до гострого досліду перерізали СН. У третій модифікації тваринам у гострому експерименті вводили блокатор потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП дозою 1,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно. Ця доза була підібрана емпірично: вона максимально підсилювала викликані МР ВК, але не викликала спонтанної активності МН. У четвертій модифікації вивчали МР ВК через 5 діб після перерізу СН та введення 4-АП у гострому досліді в дозі, вказаній вище. Нарешті, в п’ятій модифікації вивчали МР ВК у тварин через 5 діб після поєднаного пошкодження нерва та СМ. Вивчали низку параметрів, у тому числі і поріг виникнення МР ВК при подразненні ДК сегмента L5. Зведені дані про цей показник наведені на рис.1.1,А. У інтактних тварин цей показник складав (2,01±0,30) мкА, n=18, (рис.1, А,а) (у подальшому зміни показників ми будемо розглядати, виходячи з даних, отриманих у контролі – групі інтактних тварин, беручи їх за 100%). Після перерізу нерва він суттєво (p<0,001) збільшувався – (190,2±40,3) % (3,87±0,69) мкА, n=9 (рис.1, А,б). Системне введення 4-АП також збільшує (p<0,001) поріг виникнення МР ВК – (180,3±16,0) % (3,62±0,10) мкА, n=16 (рис.1, А,в). У цей же час в умовах поєднаної дії 4-АП та денервації він практично не відрізнявся (p>0,05) від цього показника в контролі (2,12±0,20) мкА; n=8, (рис.1, А,г). Поєднана ж дія спіналізації та денервації значно (p<0,001) збільшують цей показник – 240,0±25,1% (4,78±0,40 мкА; n=8), (рис.1, А,д). Визначення порога виникнення сумарного ПД ВК ми вважаємо дуже важливим, оскільки у поєднанні з даними про амплітуду МР ВК він може характеризувати можливість передачі збудження в ВК від збуджених волокон до незбуджених. Тому ми виміряли його в тих же абсолютних значеннях, що і амплітуду МР ВК – в мВ. Дані про цей показник надані на рис.1, Б. В контролі він складав (93,10±4,00 мВ), n=6 (рис.1, Б,а). Одночасно після будь-якого втручання цей показник збільшувався (p<0,001): після денервації (рис.1, Б,б) він складав (150,3±10,2) % (138,00±8,40) мВ; n=6; при введенні 4-АП (рис.1, Б,в) – (190,0±15,2) % (179,90±10,60) мВ; n=6); при денервації і введенні 4-АП – (190,1±10,0) % (175,00±5,40) мВ; n=6 (рис.1, Б,г); при поєднанні денервації і спіналізації (рис.1, Б,д) – (157,2±11,1) % (146,00±7,90) мВ; n=8.

Рис.1. Характеристика моносинаптичних розрядів вентральних корінців (МР ВК) сегмента L5 за умов особливо високої рефлекторної активності СМ

Примітки: МР ВК сегменту L5 у відповідь на подразнення ДК цього ж сегменту стимулом у 2П у інтактних щурів (а), через 5 діб після перерізу СН – (б), системної дії блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП в дозі 1,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно (в), поєднання денервації з системною дією 4-АП (г), поєднання денервації зі спіналізацією (д). А – поріг виникнення МР ВК; Б – поріг виникнення ПД ВК при подразненні його стимулом тривалістю 0,3 мс; В – амплітуда МР ВК (г1, г2; д1, д2 – амплітуда відповідно першого і другого компонента МР ВК у ситуації (г) та (д)); Г – тривалість МР ВК. Наведені похибки середнього ±m. \*, \*\*, \*\*\* – р<0,05, <0,01, <0,001.

Зведені дані про амплітуду МР ВК при подразненні ДК наведені на рис.1, В. У інтактних тварин (рис.1, В,а) він складав (1,90±0,08) мВ, n=22. В усіх же інших групах амплітуда МР ВК тією чи іншою мірою була достовірно (p<0,001) збільшена. При денервації (рис.1, В,б) амплітуда МР ВК складала (270,6±30,4) % (5,09±0,58) мВ; n=9; при системному введенні 4-АП (рис.1, В,в) – (280,2±30,1) % (5,40±0,50) мВ; n=17. Окремо потрібно розглянути ситуацію з поєднаною дією факторів, оскільки в цих випадках з′являються двокомпонентні МР ВК (рис.2, В, Г, осцилограми в, г). Так, в умовах денервації та дії 4-АП амплітуда першого компонента МР ВК суттєво (p<0,001) зростала і складала (850,3±60,2) % (16,10±0,90) мВ - рис.1 (В, г1), а другого (рис.1, В,г2) – (500,2±110,0) % (9,40±2,00) мВ; n=8. Дещо менша амплітуда першого компонента МР ВК була (p<0,001) при поєднанні перерізу СН та СМ – (600,0±40,3) % (11,40±0,50) мВ; n=8, (рис.1, В,д1). Але в цьому випадку амплітуда другого компонента МР ВК близька до амплітуди першого – (560,3±35,1) % (10,60±0,50) мВ; n=6, (рис.1,В,д2).

Зведені дані про тривалість МР ВК в досліджуваних умовах при подразненні ДК наведені на рис.1, Г. У інтактних тварин цей показник складав (1,90±0,08) мс, n=22 (рис.1, Г,а). В тому випадку, якщо на тварину діяв один фактор, тривалість МР ВК достовірно не змінювалася (p>0,05), (рис.1, Г,в). При поєднанні дії денервації та 4-АП вона зростала (p<0,001) більше, ніж у півтора раза – (150,3±8,0) % (2,87±0,10) мс; n=8, (рис.1, Г,г); трохи менше (однак p<0,001) це збільшення після перерізу СН та СМ (рис.1, Г,д) – (130,4±6,3) % (2,49±0,03) мс; n=8. При аналізі ЛП МР ВК при подразненні ДК встановлено, що в контролі він був (1,31±0,06) мс, n=22. Після денервації практично (p>0,05) не змінювався (1,23±0,07) мс; n=9. А ось після введення 4-АП і при поєднанні денервації та 4-АП цей показник зменшувався (р<0,01) і складав (75,6±6,4) % (0,99±0,07) мс; n=17 та (73,3±5,1) % (0,96±0,05) мс; n=8.

Далі ми вивчили динаміку зростання амплітуди МР ВК при збільшенні сили стимуляції ДК. Дані про це наведені на рис.2. З нього видно, що при зростанні сили стимуляції швидкість зростання амплітуди в усіх випадках штучного підвищення збудливості рефлекторних дуг була достовірно (p<0,001) більша, ніж у інтактних тварин (F=13,7ч36,0) (рис.2, А-В). Але якщо за наявності однофакторних впливів виникають типові МР ВК (рис.2, А,в; Б,в), то при двофакторних з′являється їх другий компонент. Він виникає при силі подразнення в 1,3П як при і поєднанні денервації і спіналізації (рис.2, В,б2; в), так і при денервації і системній дії 4-АП (рис.2, Г,б2; в).

Звертає на себе увагу двокомпонентність МР ВК в обох випадках. Ми пояснювали цей ефект у випадку поєднання денервації і спіналізації тим, що незбуджені волокна ВК деполяризуються першим компонентом МР ВК, як своєрідним стимулом, до рівня критичної деполяризації і такий стан ми назвали – спінальною суперрефлексією (СР).

Таким чином, запропонований нами спосіб отримання особливо високої збудливості СМ за допомогою поєднаної дії денервації і системного впливу блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП відповідає критеріям особливо високої збудливості СМ – СР. За ефективністю він близький до поєднаних денервації та спіналізації, але є більш доцільним. По-перше, він малотравматичний, при його здійсненні практично не спостерігається загибелі тварин на стадії хронічного експерименту і в гострому досліді, забезпечується цілісність СМ. По-друге, поріг виникнення МР ВК не відрізняється від аналогічного показника у інтактних тварин. По-третє, зберігається можливість супраспінальної активації МН. По-четверте, цей спосіб дозволяє продемонструвати перехід збудження у нервовому стовбурі (ВК) від збуджених до незбуджених волокон, тобто, ефаптичну передачу. Таким чином, нами проаналізовано головні умови розвитку явища спінальної СР та механізми, які лежать в її основі. Зважаючи на це, ми вважаємо, що цей експериментальний стан спінальної СР є найбільш перспективним для подальшого вивчення.

Рис.2. Динаміка зростання амплітуди МР ВК та осцилограми рефлекторних розрядів при подразненні ДК стимулами зростаючої сили

Примітки: А – денервація; Б – дія 4-АП; В – денервація та спіналізація; Г – денервація та дія 4-АП. Криві на графіках: а – інтактні тварини; б – тварини після впливу (б1, б2 – зміна амплітуди І і ІІ компонентів МР ВК); в – осцилограми рефлекторних розрядів при зростанні сили стимуляції. Цифри по горизонталі – значення подразнення в порогах (П). 100% – амплітуда МР ВК при силі подразнення ДК в 2П. Інші позначення – ті ж, що на рис.1.

При дослідженні характеру ПДП СМ також виявлено, що «поєднана» модель СР (денервація + 4-АП) найбільшою мірою збільшує швидкість протікання фаз ПДП СМ та їх синхронізацію.

Виявивши умови розвитку особливо високої рефлекторної активності СМ – СР були вивчені особливості механізмів збудження та гальмування в моносинаптичних рефлекторних дугах білих щурів в цих умовах. На першому етапі дослідили рефлекторні сегментарні відповіді в умовах СР. У цій серії досліджень, щоб відкинути можливі артефакти, ми збуджували МН за умов СР таким чином: 1) при стимуляції після перерізу гілок СН проксимальної частини іпсилатерального великогомілкового нерва; при цьому відведення здійснювали від перерізаного RVL5; 2) при стимуляції RDL5; відведення від неперерізаного RVL5; 3) при стимуляції RDL5; відведення від перев’язаного RVL5. МР ВК, отримані від неперерізаного RVL5 в умовах СР при стимуляції великогомілкового нерва, показані на осцилограмі (рис.3,А; а,4, нижній промінь). Його амплітуда більша ніж у 7 разів у порівнянні з аналогічним показником у інтактних тварин (інтактні тварини: середня амплітуда МР ВК – (2,02±0,05) мВ; латентний період – (2,98±0,07) мс) – рис.3,А; а,1,2. Характерним є значне зменшення латентного періоду (ЛП) виникнення МР ВК (рис.3,Б; а,1,2). Спостерігається виникнення другого компонента МР ВК (рис.3,А; а,4). Його амплітуда теж надзвичайно велика у порівнянні з цим показником у інтактних тварин (рис.3,А; а,1,3). Близькі результати отримані при відведенні від неперерізаного RVL5 та стимуляції RDL5 (середня амплітуда МР ВК у інтактних тварин – (1,90±0,08) мВ; латентний період – (1,31±0,06) мс) – рис.3.А; б,1-3; осцилограми б,4; рис.6.1,Б; б,1,2. При реєстрації МР ВК від перев’язаного RVL5 та подразненні RDL5 результати практично такі ж, як у попередніх серіях; показники МР ВК у незначній мірі відрізняються від цих показників в умовах СР – рис.3,А; в,1-3; 1,Б; в,1,2; осцилограми рис.3,А; в,4.

Рис.3. Характеристика моносинаптичних розрядів вентрального корінця (МР ВК) в умовах високої збудливості СМ за різних умов експерименту

Примітки: середні амплітуда (А) та латентний період (Б) МР ВК сегмента L5 (RVL5) за різних умов експерименту: а – відведення від неперерізаного RVL5, стимуляція великогомілкового нерва (n=6); б – те ж, що і (а), але при стимуляції RDL5 (n=11); в – теж саме, що і (б), але RVL5 перев’язаний (n=8). Осцилограми: верхній промінь – у інтактних тварин, нижній – у тварин із явищами СР. 1 – показники інтактних тварин (n=37); 2, 3 – показники у тварин із СР (n=25): 2 – амплітуда 1-го, 3 – 2-го компонентів МР ВК. Наведено середнє значення та похибка середнього M±m; вірогідність різниць по відношенню до показників у інтактних тварин: \* - p<0,05.

Таким чином, наведені вище результати свідчать про те, що надзвичайне підвищення амплітуди МР ВК в умовах СР, а головне – поява другого компонента МР ВК відображає певну закономірність характеру рефлекторних відповідей за цих умов. Слід підкреслити, що і перший, і другий компонент МР ВК не реагували на введення стрихніну, незважаючи на появу численних полісинаптичних відповідей та їх зростання. При відведенні від перев’язаного RVL5 (центральна частина) отримані близькі результати. Дані цих серій дослідів мають такий же характер, як і при відведенні від перерізаного RVL5 при стимуляції RDL5. Тому в наступних серіях дослідів ми користувалися виключно традиційним відведенням – від центральної частини перерізаного RVL5.

Також були досліджені особливості гальмування в рефлекторних дугах в умовах СР.В наступній серії експериментів ми вивчали міжсегментарну взаємодію МР ВК. У інтактних тварин при коротких інтервалах між кондиціонуючим та тестуючим подразненнями була незначна сумація МР ВК (рис.4,А,а; 1-4 мс). Далі амплітуда МР ВК зменшувалася, інтенсивність цього гальмування була найбільшою при інтервалі 10 мс; потім інтенсивність гальмування поступово зменшувалась (рис.4,А,а; 30-1000 мс). У тварин з СР гальмівні впливи переважали (рис.4,А, б1,б2). Це стосувалося як першого (б1), так і другого (б2) компонентів МР ВК. Інтенсивність гальмування МР ВК у короткі інтервали між подразненнями була відносно невелика (70-80% від амплітуди МР ВК на тестуюче подразнення). При більш тривалих інтервалах між кондиціонуючим і тестуючим стимулами інтенсивність гальмування МР ВК складала 40-50%; ступінь цього гальмування більший, ніж у інтактних тварин (рис.4,А, а,б1,б2).

За характером гальмування МР ВК після стимуляції RVL5 можна зробити висновок, що інтенсивність антидромного гальмування достовірно (F=7,6; р<0,05) менша у тварин із СР, ніж у інтактних (рис.4,Б; а,б). Дещо більша при СР інтенсивність реципрокного гальмування МР ВК (F=5,5; р<0,05) (рис.5,В; а,б). Разом із тим, динаміка цього гальмування в цілому відповідає динаміці у інтактних тварин. Слід зауважити, що введення стрихніну вимикало гальмування МР ВК, що свідчить про його постсинаптичний характер.

Рис.4. Особливості гальмування в рефлекторних дугах СМ в умовах СР

Примітки: А – характер взаємодії сегментів L4 та L5 СМ у інтактних тварин (a) та в умовах СР (б1,2). Відведення від RVL5. Кондиціонуюче подразнення – RDL4, тестуюче – RDL5. По вертикалі – амплітуда МР ВК (за 100% взята її величина при тестуючому подразненні RDL5). По горизонталі – інтервал між кондиціонуючим та тестуючим подразненнями, у мс. Б – антидромне та В – реципрокне гальмування МР ВК у інтактних тварин (а) та у тварин з СР (б). Б – зміна амплітуди МР ВК: кондиціонуюче подразнення – RVL5; тестуюче – RDL5; відведення від RVL5. Цифри по горизонталі – час між кондиціонуючим та тестуючим подразненнями. В – те ж, що і в (Б), але кондиціонуюче подразнення наносили на малогомілковий, тестуюче – на великогомілковий нерви.

Цікавими, з нашої точки зору, є результати вивчення антидромного гальмування МР ВК. При його дослідженні при СР виявилося, що воно слабше, ніж в контролі.

Важливе місце в розумінні механізмів функціонування СМ в умовах особливо високої збудливості займає з’ясування реакцій окремих нейронів та аферентних волокон на сегментарну стимуляцію. У інтактних тварин середній розмір порога збудження ІН складав (0,81±0,02) В (n=44); у подальшому дані у інтактних тварин взяті за 100%. У тварин із ознаками СР цей показник зменшувався (p<0,001) майже у три рази і складав (33,4±9,9) % (0,27±0,08) В; n=34. Абсолютний розмір ЛП відповіді ІН становив (2,66±0,02) мс (n=124); він коливався в межах 2,2-3,6 мс. У тварин із СР ЛП суттєво (p<0,001) скорочувався і складав у середньому (75,2±1,6) % (2,00±0,04) мс; n=39. Цей показник коливався в межах 1,6-2,6 мс. У інтактних тварин ІН, як правило, відповідали на подразнення ДК поодиноким стимулом декількома ПД. Середня кількість цих відповідей у інтактних тварин складала (2,42±0,07) ПД на подразнення (n=124); розкид від 1 до 5 ПД. У тварин із СР цей показник зростав (p<0,001) і становив (140,2±6,0) % (3,35±0,10) ПД; n=39. При цьому розкид показників складав від 2 до 5 ПД. Майже таким же чином змінювалася загальна тривалість пачки ПД ІН, що досить логічно. Так, тривалість пачки ПД у інтактних тварин становила в середньому (8,34±0,11) мс (n=113); у тварин із СР цей показник зростав (p<0,001) до (140,3±9,0) % (11,80±0,70) мс; n=39. Певні зміни в умовах СР відбуваються і у викликаній активності аферентних волокон. По-перше, зменшувався ЛП відповіді на подразнення RDL5. Так, якщо у інтактних тварин він складав у середньому (0,78±0,03) мс (n=56), розкид у межах від 0,35 до 1,30 мс, то у тварин із СР – (80,7±7,9) % (0,63±0,05) мс (n=24, p<0,05). Розкид показників у цьому разі становив 0,30-1,00 мс. Виникає зменшення порога збудливості аферентних волокон майже такого ж ступеня, що і при активації ІН. Так, у інтактних тварин цей показник становив (0,73±0,03) В, n=24; у тварин із СР – (34,2±2,0) % (0,25±0,01) В; n=14. Значний інтерес для нашого дослідження мають дані про характер збудження МН в умовах СР. Як і у випадку з ІН і аферентними волокнами, суттєво (p<0,001) зменшувався поріг збудження МН у тварин із ознаками спінальної СР. Якщо у інтактних тварин абсолютний розмір цього показника складав (0,86±0,07) В (n=53), то у тварин із СР – (33,7±3,6) % (0,29±0,02) В; n=22. Скорочувався (p<0,05) і ЛП виникнення ПД МН. У інтактних тварин абсолютний розмір цього показника складав (1,98±0,07) мс (n=52), а у тварин із СР – (85,9±4,7) % (1,70±0,07) мс; n=22 від значення цього показника. Досить важливим показником стану збудливості СМ є фонова активність його нейронних елементів. До цієї активності особливо схильні ІН та аферентні волокна СМ. У інтактних тварин частота ФІА ІН складала в середньому (55,20±3,70) ПД/хв (n=14). У тварин із СР частота ФІА зростала майже в 4 рази і складала (202,20±61,70) ПД/хв (p<0,05). При цьому помічена висока різниця у частотах ФІА ІН у тварин у стані СР: вона коливалася від 48 до 600 ПД/хв. Схожа картина спостерігається і при вивченні ФІА поодиноких аферентних волокон. У інтактних тварин вона складала (78,20±3,50) ПД/хв (n=29). У тварин із СР частота ФІА аферентних волокон зростала (p<0,001) і становила (280,1±11,0) % (n=14).

Досліджували вестибулярні та екстрапірамідні впливи на нейрони СМ, який знаходиться в стані особливо високої збудливості. Спочатку вивчили характер впливу супраспінальних подразнень на сумарну активність МН СМ в умовах його особливо високої збудливості. В першому блоці експериментів дослідили вестибулярні впливи. Середній поріг виникнення відповідей ВК на вестибулярне подразнення становив (198,0±14,5) мкА (n=7) в подальшому всі дані, отримані у інтактних тварин взяті за 100%. В умовах СР цей показник зменшувався (p<0,01) майже вдвічі і становив (55,9±4,9) % (110,70±5,30) мкА від розміру аналогічного показника у інтактних тварин (n=8). Значно зменшувався (p<0,001) і ЛП цих відповідей. Так, у інтактних тварин він складав (4,37±0,36) мс (n=10), а у тварин із СР – (54,2±6,4) % (2,37±0,20) мс; n=8. Отримана на вестибулярне подразнення відповідь мала два компоненти і у інтактних тварин, і у тварин в умовах СР. Загальна тривалість її достовірно не змінювалася (p>0,05) (у інтактних тварин вона становила (2,92±0,25) мс (n=10); у тварин із СР – (3,75±0,55) мс, n=8. Звертає на себе увагу значне збільшення амплітуди відповіді ВК (RVL4) на вестибулярну стимуляцію в умовах СР (ця відповідь, як ми вже підкреслювали, є двокомпонентною). У інтактних тварин середня амплітуда першого компонента складала 1,04±0,07, другого – 0,34±0,04 (мВ); n=10. В умовах же СР амплітуда першого компонента відповіді збільшувалася більше ніж в 2,5 рази до (260,4±45,3) %, а другого – більше ніж у вісім разів (p<0,001) до (820,3±190,1) % (в абсолютних величинах відповідно – (2,74±0,42) мВ; p<0,01 та (2,80±0,56) мВ; n=8). Змінювався і характер взаємодій сегментарних та вестибулярних впливів на рівні СМ. Так, якщо у інтактних тварин попереднє вестибулярне подразнення викликало тривале гальмування першого компонента МР ВК, то в умовах СР, навпаки, виникало його достовірне полегшення (F=147; р<0,001; достовірність різниці коефіцієнтів зрушення – р<0,001). Практично таким же чином реагував і другий компонент МР ВК (F=185; р<0,001). Далі в другому блоці експериментів дослідили впливи стимуляції кори (екстрапірамідні впливи). У інтактних тварин поріг виникнення відповіді на подразнення моторної кори складав у середньому (209,0±23,1) мкА (n=8). А у тварин із СР цей показник достовірно (p<0,01) зменшувався (55,9±6,7) % (116,80±5,60) мкА; n=8. Більше ніж у два рази (р<0,001) у цих тварин зменшений ЛП відповіді на подразнення кори: у інтактних тварин він складав (5,78±0,23) мс (n=18), у тварин же з СР – (47,9±3,4) % (2,77±0,16) мс; n=8. На відміну від незмінної тривалості відповіді на вестибулярне подразнення зменшується (р<0,001) загальна тривалість відповіді: у інтактних тварин вона складала (4,48±0,24) мс, у тварин із СР – (74,3±5,8) % (3,33±0,19) мс цього значення (n=8). Як і у випадку з вестибулярною стимуляцією, у тварин із СР надзвичайно підвищена амплітуда відповідей на подразнення моторної кори. Так, середня амплітуда першого та другого компонентів відповіді у інтактних тварин складала відповідно 0,51±0,06 та 0,31±0,05 (мВ) відповідно, n=10. В умовах же СР амплітуда першого компонента відповіді зростала (р<0,001) до (470,4±7,2) % (2,39±0,20) мВ, а другого – до (860,6±190,4) % (2,67±0,40) мВ. Цікавою знахідкою є практично однаковий ступінь полегшення першого компонента МР ВК у інтактних тварин і тварин зі спінальною СР (F=2,4; р>0,05). Певна полегшувальна дія попереднього подразнення кори спостерігалася у відношенні другого компонента МР ВК у тварин із СР, хоча вона достовірно менша, ніж у випадку полегшення першого компонента МР ВК (F=9,8; p<0,01). Однак, разом із істотним у декілька разів підсиленням рефлекторних реакцій на подразнення супраспінальних структур при СР абсолютний розмір цих відповідей не в змозі викликати явищ, подібних появі другого компонента МР ВК, що спостерігається при сегментарних подразненнях. Це зрозуміло, адже максимальна амплітуда відповіді при вестибулярній стимуляції при СР складає не більше трьох, а при стимуляції моторної кори – двох мілівольт. Цього зовсім недостатньо для виникнення в ВК взаємодії збуджених і незбуджених волоконець (нагадаємо, що для цього потрібна амплітуда відповіді в ВК не менше 15-20 мВ).

Наступним етапом дослідження було вивчення зовнішньоклітинної активності ІН та МН при сегментарній, вестибулярній стимуляції і стимуляції КГМ при СР. Загальні зміни ЛП ПД МН при супраспінальних подразненнях мають той же напрямок, що і при реєстрації їх активності – він суттєво скорочується в умовах СР (табл.2, А-В, МН).

*Таблиця 2*

**Латентні періоди відповідей ІН та МН у інтактних тварин (1) та тварин у стані спінальної СР (2) при різних видах стимуляції**

|  |  |
| --- | --- |
| Види стимуляції | Латентний період (мс) |
| Інтернейрони | Мотонейрони |
| 1 | 2 | 1 | 2 |
| n | значення(M±m) | n | значення(M±m) | n | значення(M±m) | n | значення(M±m) |
| Вестибулярна | 13 | 7,67±0,56 | 28 | 3,19±0,16 p<0,001 | 14 | 4,50±0,15 | 16 | 2,45±0,09 p<0,001 |
| Подразнення кори | 8 | 8,93±0,71 | 22 | 5,05±0,23p<0,001 | - | - | 13 | 2,86±0,14 |
| Аферентна сегментарна стимуляція | 43 | 2,63±0,03 | 30 | 2,04±0,04 p<0,001 | 13 | 2,50±0,11 | 18 | 1,87±0,11 p<0,001 |

Примітка. р – достовірність різниці відносно групи інтактних тварин.

Зменшувався і ЛП ПД ІН при усіх видах стимуляції – сегментарній, вестибулярній та подразненні КГМ (табл.1, А-В, ІН). Одним із завдань нашого дослідження було вивчення конвергенції впливів із різних джерел на нейронах СМ при СР (табл.3).

*Таблиця 3*

**Конвергенція сегментарних та супраспінальних впливів на окремих ІН та МН СМ у інтактних тварин (1) і у тварин при спінальній СР (2)**

|  |  |
| --- | --- |
| Вид стимуляції | Конвергенція (%) |
| Інтернейрони | Мотонейрони |
| 1 | 2 | 1 | 2 |
| n | % | n | % | n | % | n | % |
| Вестибулярне | 51 | 37,2 | 33 | 94,3p<0,01 | 13 | 30,8 | 12 | 75,0p<0,01 |
| Кіркове | 25 | 18,6 | 28 | 73,3p<0,01 | - | - | 9 | 56,7 |
| Вестибулярне та кіркове | 32 | 23,2 | 30 | 74,4p<0,01 | - | - | 14 | 25,0 |

Ступінь конвергенції на ІН у інтактних тварин був відносно невеликий і коливався в межах 20-40% (табл.3, Б-Г,1; ІН). На МН у інтактних тварин конвергенції сегментарних та кіркових подразнень взагалі не знайдено; не спостерігалися МН, на яких би здійснювалася конвергенція одночасно з трьох джерел (табл.3, В-Г,1; МН). Ступінь же конвергенції вестибулярних і сегментарних впливів на МН у інтактних тварин відносно невеликий – близько 30% (табл.3, Б,1, МН). В умовах же СР конвергенція збуджень на ІН зростає в 2-4 рази (табл.3, А-Г,2; ІН). Приблизно в 2,5 раза збільшується кількість МН, на яких конвергують і сегментарні, і вестибулярні збудження; з’являється конвергенція впливів із трьох різних джерел (табл.3, А-Г; МН).

Досліджені можливості корекції станів високої збудливості СМ за допомогою нейропротектора рилузола. Показники в групі інтактних тварин брали за 100%. Потім тваринам вводили блокатор глутаматних рецепторів – рилузол в дозі 5 мг/кг внутрішньоочеревинно і реєстрували викликану активність через 10, 30, 60 та 120 хв. Спочатку вивчили зміни у інтактних тварин – вже через 10 хв після введення рилузолу активність СМ істотно зменшувалася. Зростав ЛП МР ВК, зменшувалася амплітуда МР ВК, аферентного піка (Ап) ПДП СМ, N1-компонента ПДП СМ. Найбільша виразність цих змін – через 60 хв після введення препарату. Так, ЛП МР ВК зростав (р<0,001) у цьому разі майже в 1,5 раза (149,7±8,7) %, більше ніж на 70% зменшувалася (р<0,01) його амплітуда (28,2±5,6) %. Істотно (р<0,001) зменшувалася амплітуда Ап ПДП (35,7±6,0) %. Через 120 хв спостерігалися ознаки повернення цих показників до значень перед введенням препарату. Зважаючи на зміни Ап ПДП СМ, ми вирішили вивчити дію рилузолу на проведення збудження аферентними та еферентними волокнами СН. Виявилося, що рилузол гальмує проведення збудження аферентними волокнами СН. Однак ступінь цього пригнічення невеликий – амплітуда ПД ДК на максимумі дії цього препарату складає (78,2±3,2) % від значення вихідного показника. Це значно менше, ніж зменшення амплітуди Ап ПДП – (35,7±6,0) % вихідного показника. На еферентні волокна рилузол, у порівнянні з дією на аферентні, виявляє слабку (р<0,05) дію: амплітуда ПД ВК через 30 хв – (96,1±0,9) %.

Далі вивчали дію рилузолу у тварин з ознаками СР. У цьому разі гіперрефлексія переходила у явище СР: амплітуда МР ВК перевищувала (р<0,001) цей показник у інтактних тварин майже в 9 разів (17,50±0,88) мВ; р<0,001, тобто його амплітуда була близькою до порога збудження волокон ВК. З’являвся додатковий компонент МР ВК, що є ознакою особливо високої збудливості СМ – спінальної СР. Також, як і у випадку з денервацією або дією 4-АП, майже в два рази збільшувалася (р<0,001) середня амплітуда Ап ПДП СМ (1,41±0,16) мВ та (2,65±0,10) мВ відповідно. Переконавшись у наявності ознак СР, ми вводили цим тваринам блокатор глутаматних рецепторів – рилузол. І в цьому разі динаміка пригнічення МР ВК, компонентів ПДП була дуже близька до динаміки цього процесу у інтактних тварин. Відзначено, щоправда, більш значне зменшення амплітуди МР ВК при дії рилузолу у порівнянні з інтактними тваринами. Але цей же ефект продемонстровано і у випадку застосування 4-АП. Особливий інтерес викликає характер змін амплітуди другого компонента МР ВК. Як ми вважаємо, він є відображенням ефаптичної взаємодії збуджених і незбуджених волокон ВК в умовах особливо високої збудливості СМ – СР. Ступінь його зменшення при дії рилузолу практично такий же, як і першого компонента МР ВК. Однак при достатньо виразному зменшенні амплітуди першого компонента виникає "обрив" кривої – другий компонент МР ВК взагалі зникає. В той же час перший компонент (хоч і зменшений внаслідок дії рилузолу) зберігається. На нашу думку, це підтверджує нашу гіпотезу про ефаптичне походження цього компонента МР ВК.

Таким чином, досліджена роль та місце різних механізмів впливу на аферентну частину рефлекторної дуги в розвитку стану особливо високої збудливості СМ та продемонстровано, що, принаймні, поодинці ці впливи не забезпечують ступінь підвищення рефлекторних відповідей до рівня більшого, ніж в умовах гіперрефлексії. Разом з тим, у цьому фрагменті дослідження виявлені механізми, які розкривають механізми зростання збудливості СМ та в подальшому можуть бути використані для формування стану максимального зростання рефлекторної активності СМ.

Встановлено, що 4-АП збільшує (p<0,001) амплітуду МР ВК, скорочує ЛП МР ВК (p<0,001) майже в півтора раза (що в подальшому буде сприяти більшій синхронізації збудження), суттєво (p<0,001) зменшує поріг подразнення для МР ВК. Але підсилення МР ВК при окремій дії 4-АП також не задовольняє критеріям принципово нового, ще більшого зростання рефлекторної активності СМ – МР ВК підвищується приблизно в три рази (в абсолютному розмірі це біля 5 мВ). На відміну від постденерваційної гіперрефлексії механізм підвищення збудливості при дії 4-АП – пресинаптичний.

Зважаючи на різний механізм підсилення МР ВК при ПДСГ (постсинаптичний) та дії 4-АП (пресинаптичний) було цілком логічним об’єднати між собою ці дві форми спінальної гіперрефлексії задля розвитку особливо високої збудливості СМ (спінальної СР). Виявилося, що в цій ситуації амплітуда МР ВК у відповідь на сегментарне подразнення перевищує (p<0,001) цей показник у інтактних тварин майже на порядок (у 6,0 ВІ 5,2÷6,8 – 8,5 ВІ 7,3÷9,7 разів). Більше того, спостерігався стійкий додатковий компонент МР ВК. При цьому абсолютний розмір першого компонента МР ВК сягав та навіть перевищував поріг збудження волокон групи Аб (6-20 мВ за різними даними, в середньому – 11,3 мВ) і коливався в межах 15-25 мВ. Це дозволило зробити припущення, що рівень особливо високої збудливості СМ сформовано – умови СР в цій моделі досягнуті і починають виникати нові взаємодії між елементами рефлекторної дуги, у нашому випадку – між збудженими і незбудженими волокнами ВК. Слід зауважити, що в цьому стані, який ми назвали СР надзвичайна збудливість виникала не тільки у пулі МН, але й ІН. Незважаючи на таку надзвичайну збудливість, здається, що функціонування СМ суттєво не порушується. Так, більший ступінь міжсегментарного гальмування виникає, очевидно, через зменшення підпорогової облямівки пулу МН. При вивченні процесів гальмування встановлено, що реципрокні взаємовідносини між МН в умовах СР мало відрізняються від показника в контролі.

Вивчення викликаної сегментарної активності окремих нейронів СМ виявило цілий ряд змін, які характеризують підвищення його збудливості. Це стосується і аферентних волокон, і ІН, і МН – загальною ознакою для них є зменшення порога, ЛП ПД окремих нейронних елементів. Разом із тим, яких-небудь якісних особливостей у їх функціонуванні не помічено. Звертає увагу і суттєве збільшення частоти ФІА і аферентних волокон, ІН в умовах СР. Наведені дані, на нашу думку, свідчать про переважно полегшуючу дію блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП на сегментарні рефлекси, що створює умови, на тлі яких деаферентовані МН формують надзвичайно високоамплітудні відповіді; інакше кажучи, виникає фон для реалізації стану інтенсивного зростання збудливості СМ – до рівня СР. Важливим питанням розповсюдження патологічного збудження в ЦНС, яке врешті-решт реалізується через СМ, є його чутливість у стані СР до надсегментарних впливів. Виявилося, що чутливість СМ до супраспінальних впливів, як вестибулярних, так і екстрапірамідних, зростає в декілька разів. Підвищується ступінь конвергенції супраспінальних та сегментарних впливів на ІН та МН СМ, змінений характер супраспінальних впливів на МН. Разом із тим, абсолютний розмір виникнення потенціалів від супраспінальних структур практично не призводить до явищ, близьких до описаних вище для сегментарних моносинаптичних реакцій. Але хід рухових реакцій, ініційованих надсегментарними структурами, в цьому разі буде, очевидно, порушеним.

Детальне вивчення механізмів розвитку особливо високої збудливості СМ, виникнення явищ СР привело нас до думки про суттєву роль експресії глутаматних рецепторів у цих випадках. Тому ми зробили спробу зменшити ступінь високої збудливості СМ за допомогою рилузолу – речовини, що широко застосовується для лікування бокового аміотрофічного склерозу і запобігає загибелі МН. За літературними даними, рилузол є блокатором передачі в глутаматних синапсах. Разом із тим, механізми його діяльності ще повністю не розкриті, отже, їх вивчення має і певне практичне значення. На інтактних тваринах з’ясували, що рилузол діє практично на всі ланки рефлекторної дуги: по-перше, він у надзвичайно низькою мірою блокує проведення збудження еферентними і трохи більше – аферентними волокнами; по-друге, він більшою мірою блокує проведення збудження в пресинаптичних аферентних терміналях; по-третє, найбільше блокується передавання збудження в синапсах від 1а аферентів на МН. Практично таким же чином рилузол діє і на процеси СР, переводячи їх у процеси гіперрефлексії, і на процеси індукованої різними чинниками гіперрефлексії, переводячи СМ у стан нормальної збудливості.

На окремому місці в наших результатах знаходиться факт виникнення другого компонента МР ВК, який має, на нашу думку, ефаптичне походження та виступає у ролі своєрідного маркера розвитку стану який ми визначили як – спінальна СР. Ми поки що не можемо точно вказати на процеси, що призводять до цього. Але найбільш вагомою причиною є, на нашу думку, високий рівень синхронізації збудження в усій рефлекторній дузі, що забезпечує це ж явище і в волокнах ВК. Є теоретичні викладки, що постулюють можливість взаємодії волокон у цих випадках (Гутман А.М., 1980; Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., 1981). Можливо, механізмом цієї взаємодії є ефаптична взаємодія через посередництво електричного поля (Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., Чизмаджев Ю.А., 1981; Семьянов А.В., Годухин О.В., 2001; Улькин.С.В., 1994), різке зростання концентрації іонів К+ у перехваті Ранв’є при синхронізованому спайку (Каталымов Л.М., Евстигнеев Д.А., 2004; Матюшкин В.С., 1980; Jefferys J.G., 1995). Так чи інакше, ми вважаємо, що в цьому випадку спостерігається порушення закону ізольованого проведення збудження нервовими волокнами за умов особливо високої збудливості – в стані СР. Спроби раніше відтворити цю ситуацію зіштовхувалася, перш за все, з неможливістю розділити ланцюги відведення і подразнення. У нас ці функції виконує синапс моносинаптичної рефлекторної дуги, що допомогло продемонструвати цю взаємодію в «чистому» вигляді. В основі цього феномену лежить, на нашу думку, деяка біологічна недосконалість нервового стовбура – ВК, який складається головним чином із найзбудливіших волокон групи Аб. На думку І.П.Матюшкіна (1980), «… в норме закон изолированного проведения возбуждения не нарушается, но, экономя место (объемы) при монтаже многоволоконного кабеля – нерва, природа вплотную подошла к этому рубежу. Именно поэтому так легко получается нарушение изолированного проведения». Ця недосконалість практично непомітна в нормальних умовах, але виявляє себе в умовах особливо високої збудливості СМ. Не виключено, що у спінальних хворих явище «спінальної епілепсії» виникає саме через описану вище взаємодію (адже більшість координаційних відносин у хронічно ізольованому мозку збережені). Але докази цього мають бути продемонстровані на непошкодженій рефлекторній дузі, зокрема, в клінічних умовах.

Таким чином, нами вивчені механізми розвитку особливо високої збудливості СМ – спінальної СР, досліджені закономірності рефлекторної активності сегментарних рефлекторних дуг в умовах СР, вивчені особливості супраспінальних впливів в цих умовах, розглянуто шлях фармакологічної корекції станів високої збудливості СМ. Все це дозволило сформулювати головні висновки роботи.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми, що виявляється у розкритті нейрофізіологічних механізмів розвитку принципово нового рівня зростання збудливості спинного мозку, гіперрефлексії – спінальної суперрефлексії – стану, за якого амплітуда рефлекторних розрядів досягає порогу дії найбільш збудливих нервових волокон. Вивчені механізми сегментарних та супраспінальних впливів на нейрони спинного мозку в цих умовах та можливості корекції стану особливо високої збудливості спинного мозку.
2. Під час дослідження механізмів функціонування спинного мозку в умовах особливо високої збудливості з’ясовано, що маніпуляції з аферентним входом сегментарних рефлекторних дуг – переріз нерва, блокада в ньому аксонного транспорту, приплив надмірної аферентної імпульсації характеризують механізми, які можуть лежати в основі підвищення рефлекторної активності спинного мозку, але окремо кожен із цих факторів забезпечує збільшення (p<0,001) моносинаптичних рефлекторних відповідей не більше ніж на 250-300%.
3. Формування стану особливо високої збудливості спинного мозку в різних ділянках рефлекторної дуги за допомогою гуморального чинника – блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-амінопіридину показало, що в умовах окремої дії цієї речовини можна підвищити (p<0,001) амплітуду сегментарних рефлекторних реакцій не більш ніж на 200-300%.
4. Поєднання денервації кінцівки з системною дією блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-амінопіридину дозволило створити стан високої збудливості спинного мозку – суперрефлексію, коли амплітуда моносинаптичних рефлекторних відповідей майже на порядок (у 8,5 ВІ 7,3÷9,7 раза) перевищувала (p<0,001) цей показник у інтактних тварин та сягала порога збудження волокон вентрального корінця, від яких відводили рефлекторний розряд.
5. При активації сегментарних моносинаптичних рефлекторних дуг в умовах суперрефлексії зменшується (p<0,001) латентний період виникнення МР ВК, надзвичайно (більше ніж у вісім разів) зростає його амплітуда, з’являється другий компонент МР ВК, суттєво зменшується тривалість першого компонента моносинаптичної відповіді. Показано, що виникнення другого компонента МР ВК не є артефактом, а виступає певною закономірністю. Зменшується міжсегментарна взаємодія аферентних впливів, практично зникає часова сумація. Збільшується частота фонової імпульсної активності окремих інтернейронів та аферентних волокон, значно полегшуються сегментарні викликані відповіді інтер- та мотонейронів в умовах суперрефлексії.
6. При вивченні процесів гальмування на рівні спинного мозку показано, що в умовах особливо високої збудливості спинного мозку – спінальної суперрефлексії достовірно (p<0,05) зменшується ступінь антидромного гальмування мотонейронів. Це може бути пов’язано з підвищенням порога збудливості аксонів мотонейронів в умовах дії блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП. Реципрокне гальмування змінюється незначною мірою, що свідчить про певне збереження координаційних відношень у спинному мозку в стані суперрефлексії.
7. При активації екстрапірамідних або вестибулоспінальних шляхів в умовах суперрефлексії майже втричі зменшується поріг виникнення відповіді, майже вдвічі – її латентний період, спостерігається зростання амплітуди відповідей в 3-4 рази, виявлена значна синхронізація відповіді. Зменшується латентний період відповіді окремих інтер- і мотонейронів, у 2-3 рази зростає ступінь сегментарної та супраспінальної конвергенції на них. Показано, що абсолютний розмір відповідей на супраспінальні подразнення навіть в умовах суперрефлексії (до 3-х мВ) не призводить до взаємодії волокон у вентральному корінці, як це показано для сегментарних відповідей.
8. Рилузол – блокатор глутаматної трансмісії – суттєво (p<0,001) зменшує явища особливо високої збудливості спинного мозку. При цьому його дія як у інтактних тварин, так і тварин із особливо високою збудливістю спинного мозку більшою мірою (p<0,001) стосується порушення синаптичного передавання до мотонейронів, дещо меншою (p<0,05) – блокади проведення збудження пресинаптичними терміналями швидких аферентних волокон, дуже незначною (p<0,05) – блокади аферентних і еферентних волокон рефлекторної дуги. Це може мати значення для застосування препарату при нейродегенеративних захворюваннях, судомних станах, нейропатичних болях.
9. В умовах суперрефлексії при сегментарному подразненні виникає другий компонент моносинаптичної рефлекторної відповіді, який відображає збудження волокон, що не були задіяні в рефлекторному розряді. Зроблено висновок, що в цих умовах порушується закон ізольованого проведення в нервовому стовбурі: збудження від активованих волоконець вентрального корінця розповсюджується на незбуджені волокна (ефаптичне передавання). Цьому сприяє збудження більшої частини волокон вентрального корінця, велика (p<0,001) амплітуда їх сумарного потенціалу та зростання ступеня синхронізації збудження в нервових волокнах вентрального корінця.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Макий Е.А., Родинский А.Г. Структурно-функциональные основы феномена суперрефлексии и аномально повышенных ответов в спинном мозге у крыс // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2002. – Т.11, №1. – С. 81-85. Автором особисто проведено аналіз сучасних даних щодо феномену спінальної гіперрефлексії, вперше введено поняття про спінальну суперрефлексію.
2. Вызванная активность афферентных и эфферентных волокон седалищного нерва у крыс в условиях экспериментального гипертиреоза / Е.А. Макий, П.А. Неруш, А.Г. Родинский, В.А. Мякушко // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2002. – T.34, №1. – С. 51-59. Автором особисто проведено аналіз та обговорені можливості відтворення за умов гіпертиреоїдного стану основ для розвитку спінальної суперрефлексії при суттєвому підвищенні збудливості еферентного нервового стовбура, можливості виникнення ефаптичних взаємодій у нервовому стовбурі.
3. Макій Є.А., Мозгунов О.В., Родинський О.Г. Ефаптичне збудження в нервовій системі та умови його виникнення при патологічних станах // Медичні перспективи. – 2003. – Т.VІІІ, №1. – С. 37-42. Автором особисто проведено аналіз сучасних даних про можливості та механізми ефаптичного збудження в нервовій системі та його ролі в розвитку патологічних процесів.
4. Родинський О.Г. Вплив блокатора К+-каналів – 4-амінопіридину на викликану біоелектричну активність сідничного нерва in vitro // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т.7, №1-2. – С. 135-136.
5. Макий Е.А., Родинский А.Г. Вызванная активность в нервных проводниках крысы: модификации под воздействием 4-аминопиридина // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2003. – T.35, №5. – С. 402-409. Автором особисто вивчена активність дорсальних та вентральних корінців спинного мозку щурів за умов дії 4-АП; досліджені механізми відтворення спінальної гіперрефлексії під час дії 4-АП.
6. Родинський О.Г. Віковий аналіз механізмів функціонування нервово-м’язової системи білих щурів за умов системної дії 4-амінопіридину // Медичні перспективи. – 2003. – Т.VІІІ, №4. – С. 10-15.
7. Макій Є.А., Родинський О.Г., Мозгунов О.В. Особливості антидромної біоелектричної активності нервово-м’язових синапсів білих щурів за умов системної дії прозерину і 4-амінопіридину // Одеський медичний журнал. – 2004. – Т.81, №1. – С.13-15. Автором особисто встановлено, що прозерин і 4-амінопіридин взаємодіють із Н-холінорецепторами пресинаптичної ділянки нервового волокна; розкрита роль антидромної активності в розвитку гіпер- та суперрефлексії.
8. Родинский А.Г. Особенности биоэлектрической активности нервно-мышечного комплекса белых крыс в условиях системного действия 4-аминопиридина // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – Т.7, №1. – С. 113-117.
9. Макій Є.А., Родинський О.Г. Модифікований апарат штучного дихання для дрібних лабораторних тварин // Вісник проблем біології і медицини. – 2004. – Вип.I. – С. 30-33. Автором розроблено безконтактний апарат штучного дихання для дрібних лабораторних тварин, який дозволяє одночасно із забезпеченням ШВЛ використовувати вогненебезпечні газові суміші, зменшувати рівень перешкод при реєстрації біопотенціалів.
10. Макій Є.А., Родинський О.Г. Особливості моносинаптичних рефлекторних реакцій спинного мозку за умов тривалої тетанізації дорсального корінця та при системній дії 4-амінопіридину // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.ІІІ, №2, Ч.1. – С. 242-243. Автору належить ідея, що головним механізмом у посттетанічній потенціації виступає процес підвищення ефективності синаптичного передавання в центральних синапсах; продемонстрована здатність 4-амінопіридину викликати тривалу постсинаптичну депресію моно- та полісинаптичних відповідей.
11. Родинський О.Г. Характеристика моносинаптичних відповідей спинного мозку білих щурів після впливу на сідничний нерв колхіцином // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – №8. – С.495-498.
12. Макий Е.А., Родинский А.Г. Влияние длительной афферентной активации на сегментарные рефлекторные ответы у белых крыс и модификация этих эффектов тироксином и 4-аминопиридином // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2004. – T.36, №3. – С. 214-221. Автором особисто досліджені механізми тривалої активації сегментарних відповідей у формуванні гіпер- та суперрефлексії; розкриті можливі механізми посттетанічних змін сегментарних відповідей за цих умов та модифікація цих реакцій тироксином та 4-амінопіридином.
13. Макій Є.А., Родинський О.Г., Гузь Л.В. Характер моносинаптичних рефлекторних реакцій спинного мозку білих щурів за умов системної дії тироксину та 4-амінопіридину // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2004. – №2. – С. 16-20. Автором особисто розкриті механізми системної дії надмірних концентрацій тироксину та 4-амінопіридину та встановлена роль цих речовин у механізмах формування стану гіпер- та суперрефлексії.
14. Родинський О.Г. Характер змін викликаної біоелектричної активності вентральних корінців білих щурів після впливу на сідничний нерв колхіцину // Одеський медичний журнал. – 2004. – №6. – С. 14-16.
15. Макій Є.А., Родинський О.Г., Ткаченко В.П. Вікові особливості збудливості м’яза після передавлювання сідничного нерва у щурів // Фізіологічний журнал. – 2004. – Т.50, №6. – С. 56-61. Автор особисто встановив ранні постденерваційні зміни збудливості нервово-м’язового комплексу в геронтогенезі; автор показав домінуючу роль аксоплазматичного транспорту в динаміці постденерваційних змін.
16. Родинський О.Г. Підвищення збудливості мотонейронів спинного мозку білих щурів після перерізу сідничного нерва має постсинаптичну природу // Медичні перспективи. – 2004. – Т.ІХ, №4. – С. 13-17.
17. Вплив блокаторів глутаматергічної трансмісії на активацію пресинаптичних терміналей та інтернейронів спинного мозку у щурів / В.Й. Мамчур, О.Г. Родинський, О.В. Мозгунов, К.О. Кравченко // Медичні перспективи. – 2005. – Т.Х, №1. – С. 24-28. Автором особисто проведені досліди; продемонстровані механізми дії блокатора глутаматергічної трансмісії – рилузолу на біоелектричну активність пресинаптичних терміналей та інтернейронів спинного мозку.
18. Родинський О.Г. Особливості потенціалу дорсальної поверхні спинного мозку за умов спінальної суперрефлексії різного ґенезу // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2005. – №1. – С. 24-29.
19. Вплив блокаторів глутаматергічної передачі на моносинаптичні розряди вентральних корінців у щурів / Є.А. Макій, В.Й. Мамчур, О.Г. Родинський, А.С. Шаламай, К.О. Кравченко // Одеський медичний журнал. – 2005. – №2. – С. 30-33. Автором особисто проведені електрофізіологічні досліди; продемонстровані механізми дії блокатора глутаматергічної трансмісії – рилузолу – на динаміку моносинаптичних рефлекторних реакцій спинного мозку.
20. Макий Е.А., Родинский А.Г. Два способа моделирования спинальной суперрефлексии у крыс // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2005. – T.37, №2. – С. 157-163. Автором розкрито закономірності змін моносинаптичних реакцій спинного мозку за умов гіперрефлексії, індукованої поєднанням хронічної денервації і спіналізації та за умов поєднання хронічної денервації та системного введення в гострому досліді 4-амінопіридину; на основі останньої комбінації факторів гіперрефлексії автором запропонована модель суперрефлексії.
21. Действие рилузола на проведение возбуждения в периферических нервных волокнах, афферентных пресинаптических терминалях и в моносинаптической рефлекторной дуге спинного мозга / Е.А. Маккий, В.И. Мамчур, А.Г. Родинский, К.А. Кравченко // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2005. – Т. 1, №1. – С. 40-42. Автором особисто проведені електрофізіологічні досліди; розкрито механізми дії рилузолу на проведення збудження в нервових волоконцях.
22. Макий Е.А., Родинский А.Г. Снижение анормально повышенной возбудимости моносинаптических рефлекторных дуг спинного мозга под действием рилузола // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2005. – T.37, №5/6. – С. 416-423. Автором особисто встановлено можливості корекції надзвичайно високої за умов гіпер- та суперрефлексії збудливості спинного мозку шляхом застосування блокатора глутаматергічної трансмісії – рилузолу.
23. Родинський О.Г. Збудження та гальмування в моносинаптичних рефлекторних дугах білих щурів за умов спінальної суперрефлексії // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т.52, №1. – С. 94-100.
24. Макий Е.А., Родинский А.Г. Экстрапирамидные нисходящие влияния на нейроны спинного мозга, находящегося в состоянии суперрефлексии // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2006. – T.38, №2. – С. 140-149. Автором особисто розкрито закономірності екстрапірамідних впливів на нейрони спинного мозку, який знаходиться в стані суперрефлексії; показана роль супраспінальних впливів у механізмах розвитку суперрефлексії.
25. Макій Є.А., Родинський О.Г. Характер активності окремих нейронів спинного мозку в стані суперрефлексії // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2006. – №2. – С. 21-25. Автором особисто досліджено біоелектричні властивості окремих нейронів спинного мозку за умов суперрефлексії.
26. Родинський О.Г. Механізми взаємодії волоконець нервового стовбура за умов модельного стану спіральної суперрефлексії // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2007. – Т.143, Ч.І. – С. 105-108.
27. Динамика постденервационных изменений спинальной рефлекторной активности у белых крыс / Е.А. Макий, А.Г. Родинский, А.Н. Гниненко, В.Н. Белоконь // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2007. – T.39, №1. – С. 37-46. Автором досліджено роль механізмів постденерваційних змін збудливості мотонейронів спинного мозку та автору належить ідея про оптимальний засіб сегментарної активації мотонейронів за умов денервації.
28. Деклараційний патент 60906 А, МПК А 61 В 5/00. Спосіб діагностики регенерації аферентних нервових волокон / І.Я. Сердюченко, Є.А. Макій, О.Г. Родинський: Дніпропетровська державна медична академія. – № 2003032769; Заявл. 31.03.2003; Опубл. 15.10.2003, Бюл. №10. – 6 с.
29. Деклараційний патент 67610 А, МПК А 61 В 5/00. Спосіб отримання високоамплітудних біоелектричних відповідей спинного мозку / Є.А. Макій, О.Г. Родинський: Дніпропетровська державна медична академія. – № 20031110077; Заявл. 10.11.2003; Опубл. 15.06.2004, Бюл. №6. – 6 с.
30. Деклараційний патент 5652, МПК А 61 В 5/00. Спосіб збудження нервових волокон нервового стовбура / Є.А. Макій, О.Г. Родинський: Дніпропетровська державна медична академія. – № 20040706248; Заявл. 27.07.2004; Опубл. 15.03.2005, Бюл. №3.– 8 с.
31. Вплив блокатора К+-каналів 4-амінопіринида на функціонування нервово-м’язових з’єднань у білих щурів різного віку / О.Г. Родинський, О.В. Мозгунов, А.В. Суптеля, М.А. Штанько // ІV Українська конференція молодих вчених, присвячена пам’яті академіка В.В.Фролькіса: Тези доповідей, 24 січня 2003 р. – Київ, 2003. – С. 200-201.
32. Родинский А.Г., Суптеля А.В. Действие блокатора К+-потенциалуправляемых каналов 4-аминопиридина на возбудимость нервных волокон, нервно-мышечных синапсов и мышечных волокон у белых крыс // Вестник РГМУ. – 2003. –№2(28). – С. 202.
33. Макий Е.А., Родинский А.Г., Мозгунов А.В. Моделирование гипервозбудимости в периферических отделах соматической и вегетативной нервной системы с помощью 4-аминопиридина // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т.12, №1(Приложение). – С. 40.
34. Родинский А.Г., Макий В.А. Сравнительная оценка возможности взаимодействия нервных волокон в вентральном корешке спинного мозга белых крыс в условиях системного действия 4-аминопиридина и тетрайодтиронина // Медицина – здоров’я ХХІ сторіччя: IV міжнародна конференція студентів і молодих вчених, 18-20 вересня 2003 р. – Дніпропетровськ, 2003. – С. 12-13.
35. Родинський О.Г., Владимірова А.М. Характеристика зворотних зв’язків в нервово-м’язовому синапсі білих щурів за умов інтраперитонеального введення 4-амінопіридину // Динаміка наукових досліджень ‘2003: Матеріали ІІ Міжнародної науково-практичної конференції, 20-27 жовтня 2003 р. – Дніпропетровськ, Луганськ, Чернівці, 2003. – Т.15. – С. 41-43.
36. Родинський О.Г., Суптеля А.В., Ткаченко О.Ю. Електрофізіологічні показники порушення нервово-м’язової передачі у зрілих та старих щурів після пошкодження сідничного нерва // V Українська конференція молодих вчених, присвячена пам’яті академіка В.В.Фролькіса: Тези доповідей, 23 січня 2004 р. – Київ, 2004. – С. 153-154.
37. Родинский А.Г. Динамика изменения моносинаптических рефлекторных реакций спинного мозга в условиях воздействия колхицина на смешанный нерв // Карповські читання: Перша Всеукраїнська наукова конференція, 18-21 травня 2004 р. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 39-42.
38. Родинський О.Г., Владимірова А.М. Аналіз механізмів формування моносинаптичних рефлекторних відповідей за умов поєднання пошкодження сідничного нерву та спинного мозку // Динаміка наукових досліджень ‘2004: Матеріали ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції, 21-30 червня 2004 р. – Дніпропетровськ, 2004. – Т.59. – С. 8-10.
39. Макий Е.А., Родинский А.Г. Особенности моносинаптических рефлекторных ответов спинного мозга белых крыс в условиях действия факторов, индуцирующих суперрефлексию // І.М. Сєченов та Одеська школа фізіологів: Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченій 175-річчю з дня народження І.М.Сєченова, 13-14 вересня 2004 р. – Одеса, 2004. – С. 64-67.
40. Родинський О.Г. Шляхи формування моделей спінальної суперрефлексії в експериментах на білих щурах // Молодь – медицині майбутнього: V Міжнародна конференція студентів і молодих вчених, 16-18 вересня 2004 р. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 19-20.
41. Макий Е.А., Родинский А.Г., Гниненко А.Н. Процессы постсинаптической потенциации сегментарных моносинаптических рефлекторных ответов спинного мозга белых крыс при системном действии 4-аминопиридина и экспериментальном гипертиреозе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т.90, №8. – С. 498.
42. Родинский А.Г. Постсинаптический характер динамики повышения возбудимости мотонейронного пула спинного мозга белых крыс в результате перерезки седалищного нерва // Санкт-Петербургские научные чтения: Материалы VI научно-практической конференции с международным участием, 1-3 декабря 2004 г. – Санкт-Петербург, 2004. – С. 81.
43. Родинський О.Г. Динаміка дії блокаторів глутаматергічної трансмісії на моносинаптичні рефлекторні відповіді вентральних корінців у статевозрілих білих щурів // Актуальні проблеми старіння: Тези доповідей наукової конференції молодих вчених, присвяченій пам’яті академіка В.В. Фролькіса, 28 січня 2005 р. – Київ, 2005. – С. 142-143.
44. Родинський О.Г., Мозгунов О.В., Ілінчук І.В. Механізми функціонування інтернейронних пулів спинного мозку за умов спінальної суперрефлексії хімічного, травматичного або комплексного походження // Наука і освіта ‘2005: Матеріали VІІІ Міжнародної науково-практичної конференції, 17-21 лютого 2005 р. – Дніпропетровськ, 2005. – Т.26. – С. 21-23.
45. Макий Е.А., Родинский А.Г. Гиперрефлексия, вызванная пре- или постсинаптическими изменениями в дугах сегментарных рефлексов: коррекция с помощью рилузола // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2005. – Т.1, №1 (Додаток). – С. 69.
46. Родинський О.Г. Аналіз механізмів змін збудливості нервово-м’язової системи білих щурів у геронтогенезі за умов травматизації сідничного нерва // Проблемы старения и долголетия. – 2005. – Т.14 (Приложение). – С. 48.
47. Родинский А.Г., Владимирова А.М., Рябцева Л.И. Процессы возбуждения и торможения в моносинаптических рефлекторных дугах в условиях спинальной суперрефлексии // Санкт-Петербургские научные чтения: Тезисы Международного молодежного медицинского Конгресса, 7-9 декабря 2005 г. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 117-118.
48. Родинський О.Г., Рябцева Л.І. Мікроелектродний аналіз біоелектричної активності окремих нейронів спинного мозку білих щурів за умов спінальної суперрефлексії // Наука та освіта – ‘2006: Матеріали IX Міжнародної науково-практичної конференції, 23-31 січня 2006 р. – Дніпропетровськ, 2006. –Т.16. – С. 17-18.
49. Родинський О.Г., Владимірова А.М. Механізми гальмування моносинаптичних рефлекторних реакцій спинного мозку білих щурів за умов спінальної суперрефлексії // Сучасні наукові дослідження – ‘2006: Матеріали IІ Міжнародної науково-практичної конференції, 20-28 лютого 2006 р. – Дніпропетровськ, 2006. – Т.12. – С. 7-9.
50. Макій Є.А., Родинський О.Г. Збудження та гальмування в моносинаптичних рефлекторних дугах за умов спінальної суперрефлексії // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т.52, №2. – С. 46.
51. Возможность взаимодействия волокон нервного ствола в условиях спинальной суперрефлексии при активации мотонейронов от афферентов 1*а* или супраспинальных структур / Е.А. Макий, А.Г. Родинский, А.В. Мозгунов, В.Н. Белоконь, Т.В. Машко // IV з’їзд Українського біофізичного товариства: Тези доповідей, 19-21 грудня 2006 р. – Донецьк, 2006. – С. 204-205.
52. Родинский А.Г., Гниненко А.Н., Белоконь В.Н. Анализ активности отдельных нейронов спинного мозга при супраспинальной стимуляции в условиях суперрефлексии // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2007. – Т.3, №1 (Додаток). – С. 37.

Родинський О.Г. Нейрофізіологічний аналіз функціонування спинного мозку в умовах особливо високої збудливості та можливості її корекції. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Донецький національний медичний університет ім.М.Горького, Донецьк, 2007.

У дисертації вирішується наукова проблема, яка полягає у знаходженні шляхів та розкритті механізмів розвитку принципово нового рівня зростання збудливості спинного мозку (СМ), гіперрефлексії – спінальної суперрефлексії (СР) – стану, за якого амплітуда рефлекторних розрядів близька до порога дії найбільш збудливих нервових волокон та вивчення закономірностей функціонування СМ у цих умовах. При дослідженні механізмів функціонування СМ в умовах особливо високої збудливості з’ясовано, що маніпуляції з аферентним входом сегментарних рефлекторних дуг (денервація, блокада аксотоку, тетанізація) або системна дія гуморальних чинників (блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-амінопіридину (4-АП) чи L-тироксину) характеризують механізми, які можуть лежати в основі підвищення рефлекторної активності СМ, але окремо кожен із цих факторів забезпечує збільшення моносинаптичних рефлекторних відповідей не більше ніж на 250-300%. Лише поєднання денервації з дією блокатора потенціалзалежних калієвих каналів – 4-АП дозволило створити стан особливо високої збудливості СМ – суперрефлексію (СР). У цьому випадку амплітуда моносинаптичних рефлекторних розрядів вентрального корінця (МР ВК) на 800-900% перевищувала аналогічний показник у інтактних тварин та сягала порогу збудження волокон ВК. Показано, що в умовах СР виникає другий компонент МР ВК, який відображає збудження волокон, що не задіяні в рефлекторному розряді.

Вивчені сегментарні та супраспінальні впливи на нейрони СМ в умовах особливо високої збудливості – СР та можливості корекції цих станів за допомогою нейропротектора – рилузола. Зроблено висновок про порушення закону ізольованого проведення в нервовому стовбурі в умовах СР, чому сприяє збудження більшості волокон ВК, велика амплітуда їх сумарного потенціалу, зростання синхронізації.

Ключові слова: спинний мозок, особливо висока збудливість, суперрефлексія, сегментарна активність, супраспінальні впливи, активність інтернейронів, мотонейронів, рилузол.

Родинский А.Г. Нейрофизиологический анализ функционирования спинного мозга в условиях особо высокой возбудимости и возможности ее коррекции. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – нормальная физиология. – Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, 2007.

В диссертационном исследовании приведено новое решение научной проблемы, которое состоит в поиске путей и раскрытии механизмов развития принципиально нового уровня возрастания возбудимости спинного мозга (СМ), гиперрефлексии – спинальной суперрефлексии (СР) – состояния, при котором амплитуда рефлекторных разрядов достигает порога действия наиболее возбудимых нервных волокон. Изучены механизмы сегментарных и супраспинальных влияний на нейроны СМ в этих условиях и возможности коррекции состояний высокой возбудимости СМ.

В процессе исследования механизмов функционирования СМ в условиях особо высокой возбудимости установлено, что манипуляции с афферентным входом сегментарных рефлекторных дуг – перерезка нерва, блокада в нем аксонного транспорта, приток к СМ чрезмерной афферентной импульсации характеризуют механизмы, которые могут лежать в основе повышения рефлекторной активности СМ, однако, отдельно каждый из этих факторов обеспечивает повышение моносинаптических рефлекторных ответов не более чем на 250-300%.

Формирование состояния особо высокой возбудимости СМ в различных участках рефлекторной дуги с помощью гуморального фактора – блокатора потенциалзависимых калиевых каналов – 4-аминопиридина (4-АП) показало, что в условиях отдельного действия этого вещества можно повысить амплитуду сегментарных рефлекторных реакций не более чем на 200-300%. Установлено также, что в условиях системного действия 4-АП в эфферентных нервных волокнах возникает стойкая высокочастотная антидромная биоэлектрическая активность длительностью в несколько мс. Однако, вместе с тем, амплитуда этих ответов (1-2 мВ) очень мала в сравнении с порогом возникновения потенциалов действия в аксонах мотонейронов. Следовательно, такая антидромная активность в волокнах ВК не в состоянии существенно изменить возбудимость рефлекторной дуги, в частности аксонов мотонейронов, даже при усиленном выбросе медиатора активированного 4-АП.

Сочетание денервации конечности с системным действием 4-АП позволило сформировать состояние особо высокой возбудимости СМ – суперрефлексию (СР), когда амплитуда моносинаптических рефлекторных ответов практически на порядок (800-900%) превышала данный показатель у интактных животных и досягала порога возбуждения волокон ВК, от которых отводили рефлекторный разряд. Было также показано, что при активации сегментарных моносинаптических рефлекторных дуг в условиях СР возникает второй компонент моносинаптического рефлекторного ответа. Продемонстрировано, что возникновение второго компонента моносинаптического рефлекторного ответа является определенной закономерностью, связанной с взаимодействием возбужденных и невозбужденных волокон ВК.

В условиях СР уменьшается межсегментарное взаимодействие афферентных влияний, практически исчезает временная суммация. При изучении сегментарной активации СМ в условиях СР установлено, что в этих условиях увеличивается частота вызванной активности отдельных интернейронов, фоновая импульсная активность интернейронов и афферентных волокон; повышается возбудимость отдельных мотонейронов, снижается их латентный период.

При изучении процессов торможения на уровне СМ в условиях особо высокой возбудимости – спинальной СР показано, что достоверно уменьшается степень антидромного торможения мотонейронов. Это может быть связанно с повышением порога возбудимости аксонов мотонейронов в условиях действия блокатора потенциалзависимых калиевых каналов – 4-АП.

Реципрокное торможение изменяется в незначительной степени, что является свидетельством определенной сохранности координационных взаимоотношений в СМ в состоянии особо высокой возбудимости структур СМ – спинальной СР.

Установлено, что при активации экстрапирамидных или вестибулоспинальных путей в условиях СР практически втрое уменьшается порог возникновения ответа, в два раза – его латентный период, возрастает амплитуда ответов в три-четыре раза на раздражение супраспинальных структур. Уменьшается латентный период ответа отдельных интер- и мотонейронов, в 2-3 раза возрастает степень сегментарной и супраспинальной конвергенции на них. Показано, что абсолютный размер ответов на супраспинальные раздражения даже в условиях СР (до 3-х мВ) не приводит к взаимодействию волокон в ВК, как это показано для сегментарных ответов.

Для коррекции состояния спинальной СР был использован рилузол – блокатор глутаматной трансмиссии, который обладает способностью существенно уменьшать явления особо выраженной возбудимости СМ. Было установлено, что его действие в наибольшей степени касается нарушения синаптической передачи к мотонейронам, в несколько меньшей степени – блокады проведения персинаптическими терминалями быстрых афферентных волокон, и в очень незначительной степени – блокады афферентных и эфферентных волокон. Это может иметь важное значение для использования данного препарата при нейродегенеративных заболеваниях, судорожных состояниях, нейропатических болях.

Второй компонент моносинаптического рефлекторного ответа трактуется как отражение возбуждения волокон ВК, которые не были задействованы в рефлекторном разряде. Сделан вывод, что в этих условиях нарушается закон изолированного проведения в нервном стволе. Этому способствует возбуждение в условиях особо высокой возбудимости СМ – спинальной СР большинства волокон ВК, большая амплитуда их вызванного суммарного рефлекторного ответа, возрастание степени синхронизации возбуждения в нервных волокнах ВК.

Ключевые слова: спинной мозг, особо высокая возбудимость, суперрефлексия, сегментарная активность, супраспинальные влияния, активность интернейронов, мотонейронов, рилузол.

Rodyn’sky A.H. Neurophysiological analysis of functioning of a spinal cord in conditions of specially high excitability and possibility of its correction. – A manuscript.

Dissertation for the Doctor of Medical Science degree in a specialty 14.03.03 – Normal Physiology. – M.Gorky Donetsk national medical university, Donetsk, 2007.

Dissertation tackles scientific problem which lies in detecting the ways and disclosing mechanisms of development of principally new level of growth of the spinal cord (SC) excitability, hyperreflection – spinal superreflection (SS) - state in which amplitude of reflector discharges is near the threshold of action of the most excitative nerve fibers and studies regularities of SC functioning in these conditions. While researching mechanisms of SC functioning in conditions of a specially high excitability it was found out, that manipulations with afferent orfice of segment reflex arcs (denervation, axocurrent blockade, tetanization) or systemic action of humoral factors (blocker of potentially dependent kalium canals - 4-aminopiridine (4-AP) or L-thyroxin) characterize mechanisms which can form basis of reflectory activity increase of SS, but individually each of these factors provides growth of monosynaptic reflex responses of no more than by 250-300 %. Only combination of denervation with action of potentially dependent kalium canals - 4-AP allowed to create a state of specially high excitability of SC – superreflection (SR). In this case amplitude of monosynaptic reflector discharges of ventral root (MD VR) exceeded the same finding in the intact animals by 800-900% and reached the threshold of excitation of VR fibers. It was shown that in conditions of SR there originates another component of MD VR, which reflects excitation of fibers that are not involved in reflector discharge.

There were studied segment and supraspinal impacts on the spinal cord neurons in conditions of specially high excitability - SR and possibilities of correction of these states by means of a neuroprotector – riluzol. There was drawn a conclusion on violation of the law of isolated pursuance in the nervous trunk in conditions of superreflection. This is advanced by excitation of the majority of the VR fibers, big amplitude of their total potential, synchronization growth.

Key words: spinal cord, especially high excitability, superreflection, segment activity, supraspinal impacts, interneurons activity, motoneurons activity, riluzol.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>