

612.8(043.3)

с 46

**ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ АН СССР**

---

---

На правах рукописи:

СЛИВКО Эммануил Ильич

УДК 612.832

*Глубокоуважаемому Анатолию Дмитриевичу  
в знак признательности за доброту и  
поддержку от автора*

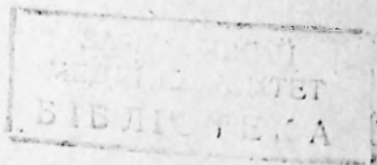
*Сливко*

**ПРИВЫКАНИЕ И ДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
СПИНАЛЬНЫХ РЕФЛЕКСОВ В УСЛОВИЯХ РИТМИЧЕСКОЙ  
АФФЕРЕНТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ**

03.00.13. Физиология человека и животных

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук



Работа выполнена в Запорожском медицинском институте (директор — проф. А. Д. Визир), Институте мозга ВНИЦЗ АМН СССР (директор — чл.-корр. АМН СССР О. С. Адрианов), Научно-исследовательском институте экспериментальной медицины АМН СССР (директор — академик Н. П. Бехтерева).

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук **Н. Н. Василевский,**

доктор медицинских наук **В. П. Подачин,**

доктор медицинских наук **Ю. С. Свердлов.**

Бедушее учреждение — Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР (директор — академик П. Г. Костюк).

Защита состоится 198 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании специализированного совета (Д-003.10.01) в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР (117485, Москва, ул. Бутлерова, 5а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР.

Автореферат разослан

198 г.

**Ученый секретарь специализированного  
совета, доктор биологических наук**

**В. Н. Семагин.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Привыкание представляет собой одно из важнейших приспособительных явлений в деятельности нервной системы, от которого в значительной степени зависят динамические свойства различных нейронных цепей. Изучение привыкания приближает к пониманию тех сложных сдвигов функционального состояния нервных центров, которые возникают в условиях продолжительной рефлекторной активности.

Привыкание является одной из наиболее элементарных и доступных для анализа форм нервной пластичности. Поэтому исследование его механизмов представляет значительный интерес для выяснения природы более сложных пластических изменений деятельности мозга, включая процессы обучения /В.Н.Черниговский и др., 1980; E.R.Kandel, 1980; E.H.Соколов, 1981/.

В настоящее время привыкание обнаружено в деятельности различных отделов центральной нервной системы, начиная со спинного мозга и кончая корой больших полушарий. Оно находит широкое применение как один из тестов при психофизиологическом обследовании взрослых и детей, при обследовании больных в неврологической и психиатрической клиниках, при изучении фармакологического действия нейротропных лекарственных средств.

Все это определяет актуальность изучения физиологических механизмов привыкания. Они исследованы наиболее подробно в нервной системе беспозвоночных, где обнаружен ряд изменений синаптической активности и состояния постсинаптической мембраны, связанных с развитием привыкания / V.F.Castellucci, E.R.Kandel, 1974; E.H.Соколов, Т.Н.Греченко, 1977; Л.Е.Цитоловский, О.И.Цатурян, 1978; J.I.Goldberg, K.Lukowiak, 1982/. Менее ясна природа данного явления в нервной системе высших животных. Одним из основных объектов при ее изучении явился спинной мозг. Привыкание спинальной рефлекторной дуги моделирует ряд особенностей данного явления, которые трудно доступны анализу при изучении более высоких уровней центральной нервной системы. В результате целого ряда работ возникло представление о том, что механизм привыкания спинальных рефлексов заключается в локальных гомосинаптических изменениях возбужденных нейронных цепей / P.M.Groves, R.F.Thompson, 1973; M.D.Egger, J.W.Bishop, C.H.Cone, 1976;

84-043050

2

R.V.Fagel, R.F.Thompson, 1976 и др./ . Однако, при этом остается неясной другая возможная сторона привыкания - его зависимость от интегративной деятельности мозга, связь с процессами центрального торможения, влияние на него супраспинальных систем.

Изучение этого аспекта привыкания спинальных рефлексов важно не только для развития общих представлений о физиологических механизмах данного явления. Оно необходимо и для выяснения природы адаптивных изменений состояния нервных центров спинного мозга в естественных условиях активности, которая формируется в результате поступления более или менее продолжительных потоков афферентных импульсов. Особенно важное значение имеет данный вопрос для трактовки изменений привыкания спинальных рефлексов, которые имеют место при различных формах патологии центральной нервной системы.

Цель и основные задачи исследования. Цель настоящей работы состояла в исследовании системных механизмов привыкания спинальных рефлексов в условиях нормы и некоторых видов патологии центральной нервной системы. Она включала следующие основные задачи.

1. Выяснение зависимости привыкания спинальных рефлексов от активности сегментарных ГАМК-ергических и глицин-ергических тормозных систем.

2. Исследование изменений привыкания спинальных рефлексов при экспериментальном нарушении тонического нисходящего влияния больших полушарий головного мозга. Установление корреляции этих изменений со сдвигами активности спинальных интернейронов.

3. Выяснение возможности фиксации сегментарным рефлекторным аппаратом изменений привыкания, вызванных экспериментальным повреждением супраспинальных структур.

4. Исследование динамики активности тормозных механизмов, контролирующей пропускную способность нейронов на входе и выходе спинальной рефлекторной дуги, при продолжительной их стимуляции.

5. Анализ различий активности моносинаптической и полисинаптической рефлекторных дуг в условиях истощения медиатора в синапсах афферентных волокон с целью выяснения значения этого фактора в развитии привыкания.

6. Исследование гистохимических изменений в спинном мозге в условиях продолжительной стимуляции - выяснение сдвигов содержания РНК в мотонейронах и перинеурональной глии.

7. Изучение привыкания спинальных рефлексов у больных со спастическим параличом, вызванным преимущественным поражением пирамидных проводников, с целью анализа патогенеза нарушений мышечного тонуса и совершенствования их функциональной диагностики.

#### Основные результаты исследований и их научная новизна.

В результате проведенных исследований доказано, что привыкание ответов спинальной рефлекторной дуги к действию ритмических афферентных стимулов определяется не только возникающими в ней гомосинаптическими изменениями, но и влиянием других нейронных систем, модулирующих ее активность.

Впервые установлена роль сегментарного торможения в привыкании спинальных рефлексов. Показано, что привыкание двухнейронной рефлекторной дуги зависит в значительной степени от действия ГАМК-ергических тормозных синапсов. Фармакологические вещества, ослабляющие ГАМК-ергическое торможение, уменьшают в то же время привыкание моносинаптических спинальных рефлексов.

Исследованы динамические свойства тормозных спинальных механизмов /пресинаптического торможения и возвратного торможения мотонейронов/ в условиях продолжительной ритмической стимуляции. Установлено, что они способны к длительному поддержанию своей активности и мало подвержены привыканию.

Изучена динамика ряда спинальных рефлексов при длительной и частой активации синапсов афферентных волокон, приводящей к истощению в них медиатора. Выяснено, что степень чувствительности разных рефлексов к данному воздействию не коррелирует со скоростью развития их привыкания. Ввиду этого истощение медиатора в центральных синапсах нельзя рассматривать как решающий фактор привыкания спинальной рефлекторной дуги.

Впервые показано, что развитие привыкания спинальных рефлексов зависит от тонического нисходящего влияния больших полушарий головного мозга. После одностороннего удаления сенсомоторной области коры или перерезки путей, связывающих большие полушария с расположенными ниже мозговыми структурами, на контралатеральной стороне наблюдается ослабление привыкания моно-

синаптических рефлексов. При этом происходит также уменьшение способности к привыканию у спинальных интернейронов и усиления их тенденции к развитию сенситизации.

Ослабление привыкания моносинаптических рефлексов продемонстрировано на контралатеральной стороне и у больных со спастическим параличом, вызванным преимущественным поражением пирамидных проводников. Оно коррелирует со степенью патологического повышения тонуса скелетной мускулатуры.

Установлено, что изменение привыкания спинальных рефлексов после экспериментального повреждения супраспинальных структур отражает не только нарушение влияния нисходящих систем спинного мозга, но и пластическую функциональную перестройку самого сегментарного рефлекторного аппарата. Оно не устраняется перерезкой спинного мозга, произведенной через сутки после операции.

Теоретическое и практическое значение работы. Результаты проведенных исследований характеризуют механизмы пластических изменений спинальных рефлексов в условиях продолжительной активации. Они обосновывают новое представление о привыкании спинальных рефлексов как об интегративной реакции нервной системы, в которой наряду с гомосинаптическими изменениями в активированных нейронных цепях играет важную роль центральное торможение.

Полученные данные доказывают перспективность дальнейшего анализа механизмов привыкания спинальных рефлексов с учетом роли спинальных и супраспинальных тормозных систем. Основные положения работы могут иметь значение и для исследования системных механизмов привыкания в других отделах мозга.

Результаты исследований раскрывают также происхождение и патогенетическое значение изменений привыкания спинальных рефлексов в условиях нарушения функции супраспинальных структур. Они обосновывают методику измерения параметров привыкания моносинаптических рефлексов /Н-рефлексов/ при изучении патологических изменений тонуса скелетной мускулатуры у неврологических больных. Эта методика дает возможность судить о функциональном состоянии сегментарного рефлекторного аппарата и степени спастичности скелетной мускулатуры. Она может быть использована в

медицинской практике при диагностическом обследовании больных со спастическим параличом.

Публикация и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ. Основные положения диссертации были доложены на УП, X и XI республиканских съездах Украинского физиологического общества им. И.П.Павлова /Донецк, 1964, Одесса, 1977, Днепропетровск, 1982/, УП Всесоюзной нейрохимической конференции /Ростов-на-Дону, 1976/, III республиканском съезде фармакологов УССР /Винница, 1977/, Всесоюзной конференции "Физиологические проблемы утомления и восстановления" /Черкассы, 1985/, конференции Института мозга ВНИЦЗ АМН СССР.

Структура и объем работы. Работа изложена на 323 страницах машинописного текста и состоит из введений, обзора литературы, описания методик, шести глав с изложением результатов собственных исследований и их обсуждением, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 77 рисунками и 15 таблицами. Список цитируемой литературы включает 642 работы /из них 165 отечественных и 477 иностранных авторов/.

## СО Д Е Р Ж А Н И Е   Р А Б О Т Ы

### Методика исследований

Эксперименты проведены на 193 кошках массой от 2 кг до 4 кг. В качестве наркотизирующего средства использовали смесь этиаминал-натрия с хлоралозой /соответственно 15 мг и 45 мг на кг массы/. В отдельных сериях опытов применяли этиаминал-натрий /35 мг на кг массы/. Указанные вещества вводили внутривенно. Производили ламинэктомию в области пояснично-крестцового утолщения спинного мозга. После рассечения твердой мозговой оболочки препарировали и перерезали в дистальной части передние корешки L<sub>6</sub>, L<sub>7</sub> и S<sub>1</sub>. В области подколенной ямки и задней поверхности бедра препарировали и перерезали основные ветви седалищного нерва. В случае необходимости применяли обезболивание животных с помощью миорелаксантов и искусственное дыхание. Животные были фиксированы в металлическом станке за голову, позвоночник и кости таза. Обнаженные ткани покрывали теплым вазелиновым маслом.

Для исследования влияния нисходящих систем на спинальные рефлексы предварительно проводили ряд операций на головном мозге: одностороннее удаление сенсо-моторной области коры больших полушарий, односторонние перерезки покрывки среднего мозга на границе с промежуточным или основания ножки мозга.

При удалении сенсо-моторной области коры производили трепанацию лобной кости. Иссекали участок коры в области передней сигмовидной и передней части задней сигмовидной извилин. Перерезку покрывки среднего мозга и основания ножки мозга производили по методике Н.Н.Любимова /1968/. Вслед за трепанацией черепа и рассечением твердой мозговой оболочки поднимали адный конец полушария для обнажения поверхности среднего мозга. Линия разреза проходила от сагиттальной плоскости ствола мозга на глубину 8-9 мм вдоль границы между передним холмом и зрительным бугром и спускалась до латеральной борозды среднего мозга. При перерезке основания ножки мозга верхняя граница разреза находилась на уровне латеральной борозды.

Для стимуляции афферентных волокон использовали мышечные нервы /икроножной мышцы, полусухожильной и двуглавой мышц бедра, четырехглавой мышцы бедра/, смешанные нервы /общий малоберцовый и большеберцовый/ и кожный плантарный нерв голени. При антидромной стимуляции мотонейронов и исследовании их возвратного торможения раздражали передние корешки спинного мозга.

Регистрировали моносинаптические /МСП/ и полисинаптические /ПСП/ рефлекторные разряды передних корешков спинного мозга, которые отводились с помощью биполярных электродов. При исследовании фокального потенциала мотонейронов применяли металлический электрод диаметром 100 мкм. О суммарной электрической активности спинальных интернейронов судили по величине медленного отрицательного компонента потенциала дорсальной поверхности спинного мозга /ПДП/. Посредством металлических или стеклянных микроэлектродов регистрировали активность отдельных спинальных интернейронов. Погружение микроэлектрода в спинной мозг производили с помощью микроманипулятора ИМ-01 с шаговой подачей под контролем длиннофокусного микроскопа.

Величину деполяризации первичных афферентов /ДПА/ оценивали по амплитуде отрицательного электротонического потенциала заднего корешка /ЗКП/ и волны Р потенциала дорсальной поверхно-



сти спинного мозга, а также по степени угнетения тестирующих МСР. Показателем возвратного торможения мотонейронов служили изменения величины тестирующих МСР и активность отдельных клеток Реншоу.

В комплекс аппаратуры, которая использовалась при постановке экспериментов на животных, входили электронный стимулятор ЭСУ-2 или трехканальный генератор прямоугольных импульсов с разделительными трансформаторами и пороговым делителем на выходе, усилители биопотенциалов УБП2-03 или УБФ-4, двухлучевой электронный осциллограф СИ-18, фоторегистратор. В экспериментах с применением стеклянных микроэлектродов был использован катодный повторитель.

МСР здоровых людей и больных со спастическим параличом регистрировали по общепринятой методике. Испытуемые находились в положении лежа на животе со свисающими стопами. Для стимуляции афферентных волокон большеберцового нерва применяли электронный стимулятор. Активный электрод помещали над проекцией нерва в подколенной ямке, пассивный - на передней поверхности бедра. С помощью биполярных электродов отводили биопотенциалы камбаловидной мышцы. Электроды прикрепляли в области двигательной точки указанной мышцы. Усиление и регистрацию МСР /Н-рефлексов/ производили посредством электромиографа "Медикор". При изучении торможения МСР кондиционирующие раздражения наносили на ипсилатеральный общий малоберцовый нерв.

В опытах на животных исследовали концентрацию нуклеиновых кислот в цитоплазме мотонейронов и перинейрональной глии в условиях длительной антидромной стимуляции передних корешков спинного мозга. Сегменты  $L_7$  и  $S_1$  иссекали непосредственно после окончания стимуляции, фиксировали в жидкости Карнуа и после обработки в спиртах и хлороформе производили их заливку в парафин. Срезы толщиной 5 мкм изготавливали с помощью микротомы "Рейхерт" и окрашивали галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону. Концентрацию нуклеиновых кислот в мотонейронах и глиальных клетках определяли методом сканирования с помощью цитоспектрофотометра МУФ-5. Препарат освещали монохроматическим светом, длина волны которого соответствовала максимуму поглощения галлоцианина. Диаметр светового зонда был равен 1,4 мкм. Кривые оптической плотности регистрировали при помощи самопишущего по-

тенциометра. Для калибровки прибора использовали серию ослабителей. Показателем размера исследованных клеток служила площадь их среза, которую определяли посредством планиметрии увеличенных негативов.

Результаты исследований были подвергнуты вариационно-статистической обработке. Степень достоверности полученных данных оценивали с помощью критерия  $t$  для малых выборок, критерия  $\chi^2$  и критерия  $\lambda$  Колмогорова-Смирнова.

### Результаты исследований и их обсуждение

#### Роль тормозных процессов в привыкании спинальных рефлексов.

Известно, что низкочастотная депрессия моносинаптических ответов спинальных мотонейронов соответствует параметрическим критериям привыкания и может служить экспериментальной моделью данного явления. Этот факт был продемонстрирован впервые в опытах на лягушках / F.V.Farel et al., 1973; F.V.Farel, 1974/, а в дальнейшем и при исследовании ритмической активности моносинаптической рефлекторной дуги человека / F.K.Hoeschler et al., 1981/.

Результаты проведенных экспериментов показали, что низкочастотная депрессия МСР кошки, возникающая под влиянием ритмической афферентной стимуляции, также отвечает основным критериям привыкания. Она проявляется в постепенном уменьшении амплитуды ответов до некоторого стационарного уровня, величина которого зависит от интенсивности и частоты раздражения афферентных волокон. Увеличение продолжительности афферентной стимуляции вызывает последующее замедление восстановления ответов даже тогда, когда оно не приводит к углублению их депрессии. Применение экстрастимула /короткой серии частых раздражений/ вызывает временный эффект сенситизации, то-есть ослабление привыкания.

В опытах на кошках с перерезанным спинным мозгом была исследована степень участия спинальных тормозных механизмов в развитии привыкания МСР. С этой целью был использован метод фармакологического анализа. Применялся ряд веществ, модулирующих активность ГАМК-ергических тормозных синапсов и не оказывающих непосредственного влияния на передачу возбуждения в синапсах двухнейронной рефлекторной дуги. Животным вводили внутри-

Таблица I

Влияние бикукуллина, пикротоксина и диазепам на привыкание МСР в условиях ритмической стимуляции афферентных волокон

Исследуемое вещество	Изменение амплитуды МСР при разной частоте стимуляции, в процентах к величине реакции на одиночный стимул			
	1 Гц	2 Гц	5 Гц	10 Гц
Бикукуллин	+22±5 P < 0,05	+26±5 P < 0,05	+25±1 P < 0,01	+17±3 <sup>o</sup> P < 0,05
Пикротоксин	+10±2 P < 0,05	+22±3 P < 0,01	+27±9 P < 0,05	+15±4 P < 0,05
Диазепам	- 9±3 P < 0,1	-17±4 P < 0,05	-21±2 P < 0,01	-17±5 P < 0,05

венно бикукуллин и пикротоксин, ослабляющие ГАМК-ергическое торможение в спинном мозге / J.C.Eccles et al., 1963; D.R.Curtis et al., 1971; R.A.Levy et al., 1971/, и диазепам, который потенцирует действие ГАМК / W.P.Stratten et al., 1971; D.R.Curtis et al., 1976/.

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что спинальное ГАМК-ергическое торможение играет существенную роль в привыкании МСР. Об этом говорит эффект применения бикукуллина. Его внутривенное введение /0,6 мг на кг/ вызвало значительное ослабление привыкания по сравнению с исходным уровнем /табл. I/. Действие бикукуллина проявлялось через несколько минут после его введения и достигало максимума через 15-20 мин. Его можно было наблюдать уже при частоте стимуляции 1 Гц. В еще большей степени было оно выражено при частоте 2 - 5 Гц.

Пикротоксин действовал на привыкание МСР подобно бикукуллину. После его введения /1 мг на кг/ также наблюдалось уменьшение декремента рефлекторных ответов /табл. I/. Этот эффект был наиболее выражен при частоте стимуляции 2 - 5 Гц. Пикротоксин влиял одинаково на привыкание разгибательных и сгибательных МСР. Апликация 0,1% раствора пикротоксина к дорсальной по-

верхности спинного мозга оказала такое же влияние на привыкание двухнейронной рефлекторной дуги, как и его внутривенное введение. Изменяя привыкание МСР, пикротоксин не оказал существенного влияния на величину ответов, вызванных одиночными афферентными стимулами.

Действие диазепамы на привыкание МСР носило противоположный характер по сравнению с эффектом бикукуллина и пикротоксина. Его внутривенное введение /1 мг на кг/ вызвало увеличение декремента ответов двухнейронной дуги при всех частотах стимуляции, превышающих 1 Гц /табл. I/. Величина МСР, вызванных одиночными афферентными стимулами, не обнаружила при этом существенных изменений.

Таким образом, ослабление ГАМК-ергического спинального торможения приводит к уменьшению привыкания МСР, а усиление его вызывает углубление привыкания. Фармакологические свойства и временные параметры пресинаптического торможения говорят о том, что именно оно принимает участие в развитии привыкания МСР. Как известно, ГАМК является медиатором, посредством которого действуют тормозные нейроны, деполяризующие афферентные терминалы / R.A. Davidoff, 1972; Ю.С. Свездлов, С.Н. Кожечкин, 1975; R.A. Levy, 1975/. Следовательно, речь идет о тормозном механизме, осуществляющем регуляцию активности двухнейронной дуги на пресинаптическом уровне в условиях ритмической афферентной стимуляции. Физиологический смысл этой регуляции заключается, очевидно, в предотвращении избыточной активности мотонейронов при действии повторных афферентных стимулов. Не исключено, что в этой регуляции принимает участие и "отдаленное" постсинаптическое торможение мотонейронов, которое возникает в их дендритах и по своей фармакологической характеристике сходно с пресинаптическим / D.R. Curtis, 1978/.

В ходе экспериментов было исследовано взаимодействие привыкания разгибательных МСР, вызванного повторной активацией афферентов, с их пресинаптическим торможением, возникающим в результате стимуляции нерва мышцы-сгибателя. При этом была показана возможность взаимного облегчения и окклюзии этих эффектов. Полученные данные говорят о том, что в рефлекторных путях, осуществляющих пресинаптическое торможение афферентов Ia при гомосинаптической и гетеронимной стимуляции, имеются общие нейроны.

С целью анализа участия глицин-ергического торможения в механизме привыкания МСР был использован стрихнин. Подавляя действие глицин-ергических тормозных синапсов, он не оказывает влияния на эффект ГАМК / D.R.Curtis, 1968/. Результаты опытов показали, что внутривенное введение стрихнина /0,1-0,12 мг на кг/ неодинаково влияет на величину МСР в зависимости от частоты афферентной стимуляции. Стрихнин вызвал ослабление декремента МСР лишь при частоте раздражения, превышающей 10 Гц. При более низкой частоте стимуляции, которая вызывает значительное привыкание МСР, этот эффект не наблюдался. Интенсивность влияния стрихнина на ритмические МСР была меньшей по сравнению с эффектом исследованных антагонистов ГАМК. Результаты опытов говорят о том, что глицин-ергическое торможение, в отличие от ГАМК-ергического, не играет значительной роли в привыкании ответов двухнейронной рефлекторной дуги к действию ритмической афферентной стимуляции.

Доказательства участия ГАМК-ергического торможения в привыкании заставляют пересмотреть существующие представления о его физиологическом механизме. Привыкание рефлекторной дуги и привыкание одиночного синаптического соединения отличаются по своей природе, несмотря на их внешнее сходство. Полученные данные говорят о том, что привыкание спинальных рефлексов не сводится к гомосинаптическим изменениям в активированных нейронных цепях. Оно представляет собой интегративную реакцию сложной системы, объединяющей возбуждающие и тормозные спинальные рефлекторные механизмы.

Сложным остается вопрос о количественной оценке вклада торможения в привыкание МСР. Используемые вещества - антагонисты ГАМК не устранили, а лишь уменьшали декремент ответов, развивающийся в процессе привыкания. Однако, следует учитывать, что ни бикуккуллин, ни пикротоксин не блокируют полностью ГАМК-ергическое торможение, а лишь вызывают его ослабление.

Полученные данные не опровергают представлений, согласно которым повторная стимуляция способна вызывать ослабление выделения медиатора в синапсах афферентов. Но наряду с этим фактором здесь действует и иной механизм - ограничение синаптического действия посредством тормозного процесса. Участие торможения делает привыкание в спинном мозге более совершенным и увеличивает возможность его регуляции.

Привыкание спинальных рефлексов и динамика активности интернейронов в условиях нарушения нисходящего тонического влияния больших полушарий головного мозга.

Как известно, спинальные рефлекторные механизмы находятся под влиянием супраспинальных структур, которые действуют на спинной мозг через ряд нисходящих систем. Учитывая это, были предприняты специальные исследования с целью выяснить, распространяется ли подобное влияние на развитие привыкания спинальных рефлексов. Изучали привыкание МСР и ряд других показателей рефлекторной активности спинного мозга в условиях нарушения нисходящего тонического влияния больших полушарий головного мозга.

У подопытных животных предварительно производили одностороннее удаление сенсо-моторной области коры больших полушарий. После операции у них наблюдались значительные двигательные нарушения: гемипарез на стороне, контралатеральной относительно удаленного участка коры, резкие изменения позы, асимметрия тонуса скелетной мускулатуры.

В дальнейшем у оперированных животных сравнивали привыкание МСР на правой и левой сторонах при одних и тех же условиях афферентной стимуляции. В предварительных контрольных опытах на животных с интактным головным мозгом было показано отсутствие какой-либо билатеральной асимметрии привыкания. В то же время у животных с удаленной сенсо-моторной областью коры привыкание МСР было выражено неодинаково на сторонах, контралатеральной и ипсилатеральной по отношению к произведенной операции. Декремент ответов в условиях ритмической афферентной стимуляции оказался на контралатеральной стороне менее значительным, чем на ипсилатеральной. При частоте стимуляции 2 Гц это различие составило  $20 \pm 2\%$  / $P < 0,01$ /, при частоте 5 Гц -  $30 \pm 7\%$  / $P < 0,05$ /, при частоте 10 Гц -  $37 \pm 11\%$  / $P < 0,05$ /. Таким образом, эксперименты показали, что устранение тонического нисходящего влияния сенсо-моторной области коры приводит к ослаблению привыкания МСР.

Было исследовано также торможение МСР, вызванное нанесением одиночных кондиционирующих стимулов на общий малоберцовый нерв. На стороне, контралатеральной по отношению к удаленному участку коры, было отмечено ослабление торможения в сравнении с ипсилатеральной стороной, в частности поздней его стадии, которая обусловлена действием ДША.

В других сериях опытов был исследован эффект предварительной односторонней перерезки основания ножки мозга, содержащего волокна кортико-спинального тракта, или покрывки среднего мозга, в которой проходят волокна кортико-рubro-спинального и кортико-тегмeнто-спинального трактов. Привыкание МСР на стороне, контралатеральной относительно произведенных перерезок, оказалось выражено в меньшей степени, чем на ипсилатеральной.

Таким образом, результаты опытов показали на примере двухнейронной рефлекторной дуги, что привыкание спинальных рефлексов модулируется влиянием супраспинальных структур. Функциональная система, ответственная за привыкание спинальных рефлексов, включает не только спинальный, но и супраспинальный уровни, взаимодействие между которыми необходимо учитывать при анализе механизмов данного явления. Можно полагать, что влияние больших полушарий на привыкание МСР реализуется в значительной степени через нисходящую систему ретикулярной формации и связано с регуляцией активности спинальных нейронов, осуществляющих ДПА.

Наряду с изменениями привыкания МСР после перечисленных выше операций наблюдались значительные сдвиги возбудимости и динамических свойств спинальных интернейронов. В качестве показателя суммарной интернейронной активности был использован  $N_1$ -компонент ЦДП, который отражает возбуждение интернейронов, участвующих в передаче сенсорной информации от кожных и мышечных рецепторов. Была исследована амплитуда  $N_1$ -компонента при разной интенсивности афферентных стимулов, наносившихся на правый и левый большеберцовые нервы.

Результаты опытов обнаружили у оперированных животных асимметрию возбудимости интернейронов. Удаление сенсо-моторной области коры, перерезки покрывки среднего мозга и основания ножки мозга вызывали повышение возбудимости их на контралатеральной стороне спинного мозга по сравнению с ипсилатеральной. Этот эффект был наиболее выражен при субмаксимальной силе раздражения. Так у животных с односторонней перерезкой покрывки среднего мозга при силе раздражения, равной двум порогам афферентных волокон, амплитуда  $N_1$ -компонента на ипсилатеральной стороне была равна  $26 \pm 7\%$  максимальной, а на контралатеральной -  $63 \pm 8\%$  / $P < 0,01$ /. При двух о половинной порогах эти величины составляли соответственно  $44 \pm 7\%$  и  $85 \pm 6\%$  / $P < 0,01$ /. В результате на кон-

тралатеральной стороне наблюдалось увеличение наклона кривых, отражающих зависимость величины  $N_I$ -компонента от интенсивности афферентной стимуляции.

Полученные данные следует рассматривать как результат ослабления нисходящего тормозного влияния на спинальные интернейроны. Об этом говорят и результаты опытов, в которых было изучено влияние электрической стимуляции сенсо-моторной области коры на величину  $N_I$ -компонента, вызываемого раздражением афферентных волокон. Такая стимуляция приводила к торможению  $N_I$ -компонента длительностью до 150-200 мс. Оно было выражено преимущественно на контралатеральной стороне спинного мозга.

Наряду со сдвигами возбудимости спинальных интернейронов у оперированных животных было отмечено изменение способности этих нейронов к привыканию. С помощью внеклеточных микроэлектродов была исследована активность отдельных интернейронов, расположенных в дорсальной части заднего рога I-IV пластины. Регистрировали их ответы на длительную ритмическую стимуляцию большеберцового нерва с частотой 5 Гц и 10 Гц.

Известно, что интернейроны с различной реакцией на повторные афферентные стимулы отличаются также по своей локализации / Р. М. Groves, R. F. Thompson, 1973/. В исследованной области расположены в норме нейроны, отвечающие на такие стимулы привыканием /Н-нейроны/, и отсутствуют нейроны, обнаруживающие сенситизацию /S-нейроны/. Однако, эксперименты показали, что у оперированных животных на контралатеральной стороне в данной области обнаруживается примерно одинаковое число нейронов обоих типов. Из 29 обследованных клеток шесть оказались Н-нейронами, а семь - S-нейронами. Последние усиливали свою активность под влиянием ритмической стимуляции и не проявляли тенденции к привыканию. Большинство остальных обследованных клеток не обнаружили закономерных изменений активности в условиях ритмической стимуляции / N-нейроны/.

Таким образом, динамические свойства спинального интернейрона, проявляющиеся в развитии привыкания либо сенситизации, определяются не только функциональными свойствами его синаптического аппарата. Они зависят и от состояния более сложной системы нейронов, в которую он входит. Эта система включает не только спинальные, но и супраспинальные механизмы.



В результате проведенных экспериментов установлено также, что изменение привыкания спинальных рефлексов при повреждении супраспинальных структур не является простым отражением нарушения влияния нисходящих систем спинного мозга. В основе этого изменения лежат также длительные пластические сдвиги функционального состояния спинальных центров. В специальной серии опытов через сутки после одностороннего удаления сенсо-моторной области коры больших полушарий у животных производили перерезку спинного мозга на уровне сегментов  $T_6 - T_7$ . Опыты показали, что такая перерезка не устраняет асимметрии привыкания МСР. В условиях ритмической афферентной стимуляции их декремент на контралатеральной стороне был меньшим, чем на ипсилатеральной. При частоте 2 Гц амплитуда МСР на контралатеральной стороне оказалась на  $26 \pm 7\%$  выше, чем на ипсилатеральной  $/P < 0,01/$ , при частоте 5 Гц - на  $30 \pm 6\%$   $/P < 0,01/$ , при частоте 10 Гц - на  $32 \pm 8\%$   $/P < 0,01/$ . На контралатеральной стороне было ослаблено также длительное торможение МСР, обусловленное действием ДПА.

Таким образом, процессы, приводящие к изменению привыкания спинальных рефлексов при повреждении супраспинальных структур, способны фиксироваться сегментарным рефлекторным аппаратом. Очевидно, такая фиксация связана с действием специфических нейрогуморальных факторов, которые образуются у животных при повреждении различных отделов головного мозга и способны вызывать позиционную асимметрию конечностей /Г.А.Вартанян, Ю.В.Балабанов, 1978/.

Динамические особенности тормозных спинальных рефлекторных механизмов в условиях их продолжительной активации

Значение тормозных механизмов в реакции спинальных рефлексов на длительную активацию зависит от их собственной способности функционировать в условиях такой активации. Особый интерес представляет с этой точки зрения ДПА, которая, как это было показано, вносит существенный вклад в развитие привыкания МСР. В настоящей работе была исследована динамика ДПА в условиях продолжительной стимуляции кожных и мышечных афферентов. О ее величине судили по амплитуде ЗКП и глубине торможения тестирующих МСР. Ритмическая афферентная стимуляция приводила к снижению амплитуды и уменьшению продолжительности отдельных ЗКП. В то же

84-043050

время повышение частоты раздражения способствовало их суммации. При частоте, превышающей 20 Гц, отдельные ЗКП сливались в сплошное плато деполяризации. Дальнейшее увеличение частоты стимуляции вызвало рост амплитуды этого плато. При частоте 50-100 Гц оно достигало максимума и лишь при более высокой частоте могло несколько уменьшаться.

Опыты показали, что ЗКП способен поддерживаться в условиях частой афферентной стимуляции в течение весьма продолжительного времени. Эта способность находилась в прямой зависимости от силы раздражения. Увеличение частоты стимуляции свыше 50 Гц ускорило снижение амплитуды деполяризационного плато. Однако, и при более высокой частоте раздражения оно поддерживалось на протяжении десятков минут. Так при стимуляции большеберцового нерва с частотой 100 Гц снижение амплитуды ЗКП наблюдалось лишь в течение первых трех минут. В дальнейшем его величина стабилизировалась. Через 10 мин после начала стимуляции она составляла  $26 \pm 3\%$ , а через 20 мин -  $25 \pm 3\%$  максимальной.

Подобные же результаты были получены при изучении пресинаптического торможения тестирующих МСР. Кондиционирующие раздражения наносили на нерв полусухожильной и двуглавой мышц бедра, тестирующие - на нерв икроножной мышцы. Торможение МСР исследовали через определенные промежутки времени после нанесения серий кондиционирующих стимулов разной частоты и продолжительности. Полученные данные соответствуют описанным выше результатам исследования динамики ЗКП. Они подтверждают способность пресинаптического торможения усиливаться при повышении частоты кондиционирующей стимуляции, а также поддерживаться длительное время при увеличении ее продолжительности.

Таким образом, результаты опытов говорят о том, что цепочка нейронов, осуществляющих ДПА, относительно мало чувствительна к действию привыкания. Зависимость декремента ее ответов от частоты стимуляции носит сложный и неоднозначный характер, не типичный для привыкания. Повышение частоты раздражения афферентов в достаточно широком диапазоне приводит не к снижению, а к увеличению интенсивности ДПА. При длительной и частой афферентной стимуляции ДПА проявляет тенденцию не к прогрессирующему декременту, а к стабилизации своей величины.

Была исследована также динамика возвратного торможения мотонейронов при длительной антидромной стимуляции передних корешков спинного мозга. С помощью внеклеточных микроэлектродов регистрировали импульсную активность отдельных клеток Реншоу. Ритмическая антидромная стимуляция не вызвала снижения числа импульсов в групповом разряде клеток Реншоу, если ее частота не превышала 10 Гц. Иногда в условиях низкой частоты стимуляции после начальной депрессии наблюдалось относительное увеличение числа импульсов в групповом разряде. Дальнейшее повышение частоты стимуляции приводило к ослаблению отдельных ответов клеток Реншоу по сравнению с их реакцией на одиночный стимул. Однако, после кратковременного переходного периода число импульсов в групповом разряде стабилизировалось. В условиях частоты стимуляции, измеряемой десятками герц, суммарная импульсная активность клеток Реншоу поддерживалась на более высоком уровне, чем при низкой частоте.

Другим показателем возвратного торможения была степень угнетения тестирующих МСР при длительном ритмическом антидромном раздражении переднего корешка спинного мозга. Результаты опытов показали, что в зависимости от частоты стимуляции соседнего корешка тормозной эффект может быть более значительным, чем после нанесения одиночного кондиционирующего раздражения. Возвратное торможение МСР не обнаруживает значительного привыкания. Оно не только суммируется при повышении частоты стимуляции, но и способно длительное время поддерживать свою стабильность.

Таким образом, как пресинаптическое торможение, так и возвратное торможение мотонейронов характеризуются малой способностью к привыканию и могут длительное время эффективно функционировать в условиях повторной активации. В этом отношении они значительно отличаются от тех возбуждающих рефлекторных дуг, которые являются объектом их регулирующего влияния. Можно полагать, что динамические свойства исследованных тормозных механизмов связаны с их функциональной ролью - участием в регуляции возбудимости спинальных нейронов. Высокая способность тормозных механизмов к привыканию вызвала бы ослабление такой регуляции и была бы нецелесообразной в биологическом отношении.

Различная чувствительность возбуждающих и тормозных рефлекторных дуг к действию повторных афферентных импульсов может

иметь важное функциональное значение. Очевидно, в условиях продолжительной афферентной стимуляции баланс возбуждающих и тормозных влияний на спинальные нейроны может смещаться в сторону преобладания торможения.

Истощение медиатора в синапсах афферентных волокон и динамика спинальных рефлексов.

Приведенные выше данные об участии торможения в привыкании спинальных рефлексов не исключают и зависимости данного явления от развития гомосинаптической депрессии в активированных рефлекторных дугах. В качестве одного из основных механизмов такой депрессии рассматривается истощение доступного медиатора в пресинаптических терминалях / D.R.Curtis, J.C.Eccles, 1960; R.Сарек, В.Есплин, 1977 и др./ . В ходе проведенных исследований были изучены изменения различных показателей рефлекторной активности спинного мозга в условиях истощения медиатора в синапсах афферентных волокон. Истощение медиатора вызывали путем нанесения длительных серий частых стимулов на афферентные волокна /D.Есплин, В.Заблоска-Есплин, 1971; Ю.П.Пушкарев, 1977/. Показателем динамики выделения медиатора была амплитуда потенцированных рефлекторных ответов, которые регистрировали в посттетанические периоды. Стимуляцию афферентных волокон производили на протяжении двух часов с частотой 200 Гц. Через каждые 9 мин частоту стимуляции уменьшали до 1 Гц на период, равный 1 мин. На протяжении таких периодов происходило восстановление рефлекторных ответов до некоторого уровня, который изменялся в ходе опыта. Регистрацию ответов производили в последние 15 с каждого из посттетанических периодов.

Результаты экспериментов позволили сравнить изменения величины МСР и ПСР в условиях данного воздействия. Уменьшение величины МСР после ряда повторных тетанизаций происходило по кривой, близкой к экспоненте. После 6 - 7 тетанизаций амплитуда МСР обычно снижалась до нуля. Реже она стабилизировалась на невысоком уровне, составляющем 20 - 30% исходного.

При повторной стимуляции афферектов общего малоберцового и большеберцового нервов наряду с падением амплитуды МСР наблюдалась также некоторое ослабление ПСР. Однако, ни в одном из случаев оно не было столь значительным. После начального умень-

шения величины ПСР последние стабилизировались на уровне, составляющем 60-70% исходного. Аналогичные изменения ПСР наблюдались и при стимуляции кожного плантарного нерва голени. Таким образом, интернейроны полисинаптической рефлекторной дуги, активируемые афферентами сгибательного рефлекса, оказались более устойчивыми к истощению медиатора в центральных синапсах, чем мотонейроны в условиях моносинаптической активации.

Проведенные эксперименты показали отсутствие параллелизма между способностью различных спинальных рефлекторных дуг к привыканию и характером изменения их активности под влиянием истощения медиатора в синапсах афферентов. Известно, что полисинаптическая дуга сгибательного рефлекса обнаруживает более значительное привыкание при повторной стимуляции, чем моносинаптическая /И.С.Базанова, 1964; Ю.А.Даринский, 1967; B.G.Wickelgren, 1967/. Между тем, истощение медиатора в центральных синапсах само по себе влияет на ПСР в меньшей степени, чем на МСР. Полученные данные указывают на то, что истощение медиатора не относится к числу основных факторов привыкания в спинальной рефлекторной дуге. Очевидно, последнее в большей степени зависит от физиологических механизмов, регулирующих вероятность выделения медиатора под влиянием афферентных стимулов.

Относительно высокая резистентность к истощению медиатора в центральных синапсах была обнаружена и при изучении других показателей интернейронной активности. Она наблюдалась при исследовании активности интернейронов, генерирующих  $N_1$ - и  $N_2$ -компоненты ПДП, а также суммарной активности интернейронной цепи пресинаптического торможения. Так амплитуда  $N_1$ -компонента ПДП несколько снижалась лишь после первых трех-четырех тетанизаций афферентов, но в дальнейшем стабилизировалась на уровне, составляющем 70-80% исходного. Таким образом, истощение медиатора в синапсах афферентов само по себе может лишь в ограниченной степени уменьшить активность сегментарных интернейронов и не приводит к значительному их угнетению. Очевидно, это обстоятельство зависит от высокого гарантийного фактора интернейронов, их более значительной синаптической деполяризации по сравнению с мотонейронами, а также от группового характера их разрядов.

В то же время предшествующая афферентная активация может влиять на эффективность торможения интернейронов. Это было показано в опытах, в которых посредством ряда последовательных тетанизаций кожного нерва достигалось ослабление ПСР. В этих условиях было отмечено усиление торможения интернейронов полисинаптической рефлекторной дуги под влиянием кондиционирующей контралатеральной афферентной стимуляции. Данный эффект начинал проявляться еще до того, как происходило значительное снижение самого ПСР. Подобное увеличение эффективности торможения может вызывать прогрессирующее уменьшение активности интернейронов и вносить существенный вклад в развитие привыкания ПСР.

Содержание нуклеиновых кислот в спинальных мотонейронах и перинейрональной глии при длительном возбуждении.

Изучение сдвигов рефлекторной деятельности в условиях продолжительной стимуляции обуславливает необходимость учета метаболических и структурных изменений в активированных нервных клетках. Проведенные эксперименты преследовали цель выяснить направленность изменений макромолекулярного синтеза в спинальных мотонейронах при длительной стимуляции, а также изучить компенсаторные возможности их метаболизма. Известно, что при продолжительной и частой трансинаптической стимуляции возникает угнетение пресинаптических структур, что затрудняет исследование данного воздействия на состояние мотонейронов. Ввиду этого была использована их антидромная стимуляция. Передние корешки  $L_7$  и  $S_1$  подвергались раздражению на протяжении 20 мин с частотой 40 Гц или 100 Гц.

Об изменении функционального состояния мотонейронов судили по динамике их фокального потенциала. При раздражении с частотой 40 Гц увеличивался интервал между его компонентами, отражающими возбуждение начального сегмента аксона и сомы. Отмечалось снижение амплитуды и увеличение продолжительности ответа сомы мотонейронов. Указанные изменения происходили на протяжении первых минут стимуляции. В дальнейшем фокальный потенциал не подвергался существенным изменениям. К концу периода стимуляции его величина составляла  $62 \pm 5\%$  исходной. При частоте стимуляции 100 Гц указанные изменения были выражены в большей степени, а величина фокального потенциала уменьшилась до  $20 \pm 1\%$  исходной.

Таблица 2

Влияние антидромной стимуляции на концентрацию нуклеиновых кислот в цитоплазме мотонейронов и их размеры

	Частота стимуляции, в Гц	Контроль	Стимуляция	Отличие от контроля	P
Концентрация нуклеиновых кислот в цитоплазме мотонейронов	40	0,246 $\pm$ 0,006	0,281 $\pm$ 0,007	+14%	<0,01
Площадь среза мотонейронов	40	2424 $\pm$ 64 мкм <sup>2</sup>	2304 $\pm$ 53 мкм <sup>2</sup>	-5%	>0,5
Площадь среза цитоплазмы мотонейронов	40	1960 $\pm$ 53 мкм <sup>2</sup>	1869 $\pm$ 48 мкм <sup>2</sup>	-5%	>0,2
Концентрация нуклеиновых кислот в цитоплазме мотонейронов	100	0,257 $\pm$ 0,005	0,249 $\pm$ 0,007	-3%	>0,1
Площадь среза мотонейронов	100	2270 $\pm$ 58 мкм <sup>2</sup>	2303 $\pm$ 52 мкм <sup>2</sup>	+2%	>0,5
Площадь среза цитоплазмы мотонейронов	100	1914 $\pm$ 54 мкм <sup>2</sup>	1976 $\pm$ 55 мкм <sup>2</sup>	+3%	>0,4

Посредством количественной гистохимической методики была исследована концентрация нуклеиновых кислот в цитоплазме мотонейронов, подвергнутых стимуляции. Ее выражали в единицах оптической плотности и сравнивали с результатами исследования контролатеральных мотонейронов, которые служили контролем. Результаты опытов показали, что длительная импульсная активность, вызывая значительное угнетение возбудимости нейронов, не приводит к снижению концентрации нуклеиновых кислот в их цитоплазме. При частоте стимуляции 40 Гц наблюдалось небольшое, но статистически значимое увеличение концентрации нуклеиновых кислот в мотонейронах /табл.2/. Поскольку содержание ДНК в цитоплазме незначительно, это изменение следует отнести за счет РНК. При более высокой частоте стимуляции /100 Гц/ повышения концентрации РНК в цитоплазме не отмечалось. Планиметрические измерения не обна-

Таблица 3

Влияние антидромной стимуляции мотонейронов на концентрацию нуклеиновых кислот в перинейрональных глиальных клетках и на их размеры

	Час- тота сти- муля- ции, в Гц	Контроль	Стимуляция	Отли- чие от конт- роля	P
Концентрация нуклеиновых кислот в глиальных клетках	40	0,098±0,003	0,087±0,004	-11%	< 0,05
Площадь среза глиальных клеток	40	33,3±1,4мкм <sup>2</sup>	29,4±1,0мкм <sup>2</sup>	-12%	> 0,05
Концентрация нуклеиновых кислот в глиальных клетках	100	0,094±0,004	0,075±0,003	-20%	< 0,01
Площадь среза глиальных клеток	100	32,3±1,0мкм <sup>2</sup>	28,9±1,0мкм <sup>2</sup>	-11%	> 0,2

ружили существенных изменений размеров мотонейронов при обеих частотах стимуляции /табл.2/.

О Более значительными оказались гистохимические изменения в перинейрональных глиальных клетках - сателлитах мотонейронов. При частоте антидромной стимуляции 40 Гц концентрация нуклеиновых кислот в них понизилась на 11% по сравнению с контролateralными глиальными клетками. Еще более значительное снижение ее наблюдалось при частоте стимуляции 100 Гц /табл.3/. Статистически значимых изменений размеров глиальных клеток не было обнаружено.

Как известно, динамика РНК в нейронах относится к числу важнейших показателей их метаболизма. Результаты опытов показали, что импульсная активность способна влиять на обмен РНК в системе нейрон - глия, что расходится с данными более ранних исследований /Ю.Я.Гейнисман и др., 1970/. Тем не менее, нервные клетки способны поддерживать нормальное содержание РНК в цитоплазме даже в условиях весьма продолжительной и частой активации. Следует полагать, что ослабление рефлекторной деятельнос-



ти при длительной стимуляции не зависит в значительной степени от истощения ресурсов метаболизма нервных клеток. Очевидно, этот фактор может приобретать важное значение лишь в экстремальных условиях.

Особенности привыкания моносинаптических рефлексов /Н-рефлексов/ у больных со спастическим параличом и их связь с нарушением тонуса скелетной мускулатуры

Нарушения мышечного тонуса играют важную роль в клинике нервных болезней. Они наблюдаются, в частности, при расстройствах мозгового кровообращения как в остром периоде, так и при развитии поздней спастичности. Несмотря на интенсивное исследование этой проблемы, причины возникновения спастичности остаются во многом неясными, а методы ее объективной оценки недостаточно разработаны.

В ходе настоящего исследования было предпринято изучение привыкания МСР у здоровых испытуемых и у больных со спастическим параличом, вызванным преимущественным поражением пирамидных проводников. Предполагалось оценить степень изменений привыкания МСР у больных и сопоставить ее с нарушениями тонуса скелетной мускулатуры.

У здоровых испытуемых амплитуда МСР, вызванных одиночными раздражениями афферентных волокон большеберцового нерва, составляла  $3,4 \pm 0,6$  мВ. Было исследовано их изменение при разной частоте афферентной стимуляции. Повышение частоты вызвало значительное увеличение декремента ответов. При частоте 2 Гц амплитуда МСР составила  $51 \pm 4\%$  исходной, при 5 Гц -  $35 \pm 3\%$ , при 10 Гц -  $29 \pm 4\%$ .

Группа обследованных больных состояла из 28 человек. Из них 18 перенесли ишемический инфаркт мозга, 6 - геморрагический инсульт, 3 - травму мозга, 1 - менингоэнцефалит. Длительность заболевания была не менее шести месяцев. У 26 больных на стороне, контралатеральной по отношению к очагу поражения, наблюдался гемипарез с ограничением произвольных движений, снижением мышечной силы и повышением тонуса мышц. У двух больных имел место спастический парапарез.

Больные были разделены на группы в зависимости от степени повышения мышечного тонуса, которую оценивали методом пассивно-

Таблица 4

Влияние частоты стимуляции на привыкание Н-рефлексов у больных со спастическим параличом

		Амплитуда Н-рефлексов при разной частоте стимуляции, в процентах к величине реакции на одиночный стимул				
		1 Гц	2 Гц	5 Гц	10 Гц	20 Гц
<u>"Здоровая" конечность</u>		68 $\pm$ 3	56 $\pm$ 4	53 $\pm$ 4	33 $\pm$ 4	16 $\pm$ 3
<u>Спастическая конечность</u>						
а/ Больные с легкой спастичностью	76 $\pm$ 5 P>0,2	66 $\pm$ 5 P>0,1	58 $\pm$ 6 P>0,5	49 $\pm$ 5 P<0,02	28 $\pm$ 5 P<0,05	
б/ Больные с умеренной и резкой спастичностью	94 $\pm$ 2 P<0,01	92 $\pm$ 3 P<0,01	87 $\pm$ 4 P<0,01	90 $\pm$ 3 P<0,01	54 $\pm$ 6 P<0,01	

го растяжения мышц /Д.К.Лунев, 1974/. Различали легкую, умеренную и резкую степени спастичности.

На стороне, контралатеральной относительно очага поражения, амплитуда МСР, вызванных одиночными стимулами, была равна 4,2 $\pm$ 0,6 мВ; на ипсилатеральной - 3,6 $\pm$ 0,4 мВ /P>0,2/. Таким образом, величина МСР спастических мышц не обнаружила существенных отличий по сравнению с величиной МСР "здоровых" мышц обследованных больных и МСР здоровых испытуемых.

В то же время у больных была показана значительная асимметрия привыкания МСР. Она выражалась в уменьшении их декремента на стороне, контралатеральной по отношению к очагу поражения, в сравнении с ипсилатеральной стороной /табл.4/. Различия декремента МСР находились в прямой зависимости от степени нарушения мышечного тонуса. У больных с легкой степенью спастичности ослабление декремента МСР по сравнению со "здоровой" конечностью было отмечено лишь при частоте стимуляции 10-20 Гц. У больных с умеренной и резкой спастичностью оно проявлялось при всех исследованных частотах и было особенно велико при 10 Гц. У некоторых больных ослабление привыкания было столь значительным,

что у них отсутствовала низкочастотная депрессия МСР и декремент ответов можно было наблюдать лишь при частоте стимуляции, превышающей 10 Гц.

У больных было исследовано также длительное торможение МСР, возникающее при нанесении одиночных стимулов на ипсилатеральный общий малоберцовый нерв. На пораженной стороне наблюдалось ослабление такого торможения по сравнению с противоположной конечностью.

Результаты обследования больных не только подтверждают существование супраспинальной регуляции привыкания МСР, но также указывают, что нарушение ее играет роль в развитии патологических изменений рефлекторной деятельности при спастическом параличе. Об этом говорит корреляция между ослаблением привыкания МСР и степенью патологического увеличения тонуса скелетной мускулатуры.

Ослабление привыкания у обследованных больных нельзя объяснить сдвигами возбудимости мотонейронов, поскольку у них не было обнаружено существенных изменений величины МСР, вызываемых одиночными стимулами. Можно полагать, что наблюдавшееся ослабление привыкания МСР имеет пресинаптическое происхождение и связано скорее всего с уменьшением ДПА.

Полученные данные дают основания использовать показатели привыкания Н-рефлексов в качестве одного из объективных критериев мышечной спастичности у больных с постинсультными двигательными расстройствами. Методика исследования привыкания Н-рефлексов проста и достаточно информативна, так как характеризует функциональное состояние центральных механизмов, связанных непосредственно с регуляцией тонуса скелетной мускулатуры. Она может быть включена в комплекс методов электронейромиографического обследования больных со спастическим параличом.

## ВЫВОДЫ

1. Привыкание спинальных рефлексов, вызванное повторной стимуляцией афферентных нервных волокон и проявляющееся в постепенном уменьшении рефлекторных ответов, представляет собой интегративную реакцию центральной нервной системы. Наряду с гомосинаптической депрессией активированных нейронных цепей в его

развитии играют важную роль сегментарные тормозные механизмы при участии супраспинальных структур.

2. Привыкание моносинаптических рефлекторных ответов спинальных мотонейронов в условиях ритмической активации афферентных волокон определяется в значительной степени воздействием ГАМК-ергического торможения. Привыкание уменьшается под влиянием веществ, ослабляющих действие ГАМК-ергических тормозных синапсов. Характер этого влияния говорит о зависимости привыкания от пресинаптического торможения, которое ограничивает величину моносинаптических рефлексов, возникающих в ответ на ритмические афферентные стимулы. Глицин-ергическое торможение не играет значительной роли в привыкании моносинаптических рефлексов, его влияние обнаруживается лишь при высокой частоте афферентной стимуляции.

3. Супраспинальные структуры оказывают тоническое нисходящее влияние на развитие привыкания в спинальной двухнейронной рефлекторной дуге. Одностороннее удаление сенсо-моторной области коры больших полушарий, а также перерезки основания ножки мозга и покрывки среднего мозга на границе с промежуточным вызывают на контралатеральной стороне ослабление привыкания моносинаптических рефлексов, которое сочетается с уменьшением глубины и продолжительности их пресинаптического торможения.

4. Нисходящее тоническое влияние больших полушарий регулирует как возбудимость, так и динамические свойства спинальных интернейронов. Пути, по которым реализуется это влияние, относятся не только к пирамидной, но и к экстрапирамидной системам. После одностороннего удаления сенсо-моторной области коры и указанных выше перерезок ствола мозга происходит повышение возбудимости интернейронов по отношению к афферентным стимулам на контралатеральной стороне спинного мозга. Одновременно наблюдается уменьшение способности интернейронов реагировать привыканием на действие повторных раздражений и усиление тенденции к возникновению сенситизации.

5. Изменение привыкания моносинаптических рефлексов после одностороннего удаления сенсо-моторной области коры связано не только с нарушением тонического влияния нисходящих систем спинного мозга, но и с пластической функциональной перестройкой ак-

тивности самих сегментарных рефлекторных механизмов. Это изменение фиксируется на сегментарном уровне и не устраняется перерезкой спинного мозга, произведенной через сутки после указанной операции.

6. Тормозные механизмы, контролирующие пропускную способность центральных нейронов на входе и выходе спинальной рефлекторной дуги, обнаруживают высокую устойчивость к привыканию. Система нейронов, вызывающих деполяризацию первичных афферентов, может длительное время поддерживать свою активность на фоне частого раздражения афферентных волокон, что обеспечивает эффективность пресинаптического торможения в условиях широкого варьирования параметров афферентной импульсации. Подобную реакцию обнаруживает и возвратное торможение мотонейронов в условиях длительной антидромной стимуляции передних корешков спинного мозга.

7. Истощение медиатора в синапсах афферентных нервных волокон, вызванное их частой и продолжительной стимуляцией, влияет неодинаково на различные показатели рефлекторной активности спинного мозга. Изменения моносинаптического и полисинаптического рефлексов под влиянием данного воздействия не коррелируют с их чувствительностью к привыканию. Полученные данные говорят о том, что привыкание спинальных рефлексов зависит скорее от уменьшения вероятности выделения медиатора центральными синапсами, чем от его истощения.

8. Генерация спинальными нейронами длительной импульсной активности не приводит к нарушению в них метаболизма РНК. Об этом свидетельствуют результаты количественного гистохимического определения РНК в цитоплазме мотонейронов и изучение их размеров после продолжительной антидромной активации. Одновременно наблюдается снижение содержания РНК в перинеурональной глии.

9. У больных со спастическим параличом, вызванным преимущественным поражением пирамидных проводников, наблюдается на контралатеральной стороне ослабление привыкания моносинаптических рефлексов /Н-рефлексов/. Такое ослабление не обусловлено повышением возбудимости мотонейронов и связано с пресинаптическими функциональными изменениями. Полученные данные говорят о связи этого явления с уменьшением пресинаптического тормозного контроля активности двунейронной рефлекторной дуги.

10. У больных со спастическим параличом наблюдается прямая корреляция между ослаблением привыкания моносинаптических рефлексов и степенью спастичности, которая определяется при клиническом обследовании. Полученные данные указывают, что нарушение привыкания двухнейронной рефлекторной дуги является одним из факторов, приводящих к патологическому увеличению мышечного тонуса.

11. Проведенные исследования позволяют рекомендовать изменение параметров привыкания моносинаптических рефлексов /Н-рефлексов/ при обследовании больных со спастическим параличом. Данная методика позволяет получать информацию о степени спастичности скелетной мускулатуры и состоянии сегментарного рефлекторного аппарата. Она может быть использована в медицинской практике с целью объективизации результатов клинического обследования.

По теме диссертации опубликованы следующие работы:

1. Сливко Е.И. Вплив ритмічних подразнень на функціональний стан моносинаптичної рефлекторної дуги.- В кн.: VII з'їзд Українського фізіологічного товариства: Тези доповідей. Київ: Наукова думка, 1964, с.386-387.

2. Ковтун С.Д., Сливко Э.И. Влияние стрихнина на ритмическую активность двухнейронной рефлекторной дуги.- Физиол.журн. СССР, 1965, т.15, №6, с.681-685.

3. Варганян Г.А., Сливко Э.И., Александрова Ж.Г. Вызванная активность клеток Реншоу в условиях длительной ритмической стимуляции.- В кн.: Проблемы клинической и экспериментальной физиологии головного мозга: Труды Института экспериментальной медицины АМН СССР. Ежегодник, т.9, вып.1. Л.: Медицина, 1967, с.136-139.

4. Сливко Е.И., Чернишова С.В. Вплив антидромної стимуляції спінальних мотонейронів на вміст нуклеїнових кислот в їх цитоплазмі.- Фізiol.журн. АН УРСР, 1975, т.22, №3, с.400-401.

5. Сливко Э.И., Чернышева С.В. Изменение содержания нуклеиновых кислот в мотонейронах и перинейрональной глии при длительной антидромной стимуляции. - В кн.: УП нейрохимическая конференция: Тезисы научных сообщений. Л., 1976, с.106.

6. Сливко Э.И. Динамика полисинаптических спинальных рефлексов при длительной стимуляции афферентных нервных волокон. - Нейрофизиология, 1976, т.8, №6, с.645-647.

7. Сливко Э.И. Влияние пикротоксина на биоэлектрическую активность спинного мозга в условиях ритмической стимуляции. - В кн.: 3-й съезд фармакологов Украинской ССР: Тезисы докладов. Винница, 1977, с.165-166.

8. Сливко Е.І. Динаміка електротонічних потенціалів заднього корінця спинного мозку в умовах тривалої аферентної стимуляції. - В кн.: X з'їзд Українського фізіологічного товариства: Тези доповідей. Київ: Наукова думка, 1977, с.293-294.

9. Сливко Е.І. Потенціали заднього корінця спинного мозку, викликані тривалою стимуляцією аферентних нервових волокон. - Фізiol. журн. АН УРСР, 1977, т.23, №5, с.617-621.

10. Сливко Э.И., Чернышева С.В. Концентрация РНК в мотонейронах и глиальных клетках спинного мозга при продолжительной антидромной активации. - Физиол. журн. УССР, 1979, т.25, №2, с.165-169.

11. Сливко Э.И. Динамика Н-рефлексов в условиях ритмической стимуляции у больных со спастическими параличами. - Врачебное дело, 1979, №8, с.103-105.

12. Сливко Э.И. Роль пресинаптического торможения в реакции двухнейронной рефлекторной дуги на ритмическую стимуляцию. - Физиол. журн. УССР, 1980, т.26, №4, с.561-568.

13. Вартанян Г.А., Мороз Б.Т., Сливко Э.И. Изменение моносинаптических рефлексов при фиксации и переносе устойчивого патологического состояния спинного мозга, вызванного поражением коры больших полушарий. - Физиология человека, 1981, т.7, №2, с.295-302.

14. Вартанян Г.А., Гафт П.Г., Сливко Е.І. Дослідження активності двонейронної рефлекторної дуги в умовах фіксації позиційної асиметрії кінцівок і м'язевої спастичності.- В кн.: XI з'їзд Українського фізіологічного товариства: Тези доповідей. Київ: Наукова думка, 1982, с.62-63.

15. Сливко Э.И., Любимов Н.Н., Хохлов А.Б. Реакция двухнейронной рефлекторной дуги на продолжительную активацию и тоническое влияние больших полушарий головного мозга.- В кн.: Физиологические проблемы утомления и восстановления: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. Черкассы. 1985, ч.П, с.144-145.

16. Сливко Э.И., Хохлов А.В., Любимов Н.Н. Зависимость привыкания моносинаптических спинальных рефлексов у кошки от тонического влияния больших полушарий головного мозга.- Журн. вып. нерв. деят., 1985, т.35, вып.5, с.971-973.