

УДК 611.835.8—089—02:612.839.9

П. М. Мантуло, Е. А. Макий, И. Я. Сердюченко

СЕГМЕНТАРНЫЕ РЕФЛЕКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ СПИННОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ПЕРЕРЕЗКИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА И ВВЕДЕНИЯ ТИРОКСИНА

Исследование процессов, протекающих в нервных центрах при повреждении нервов, имеет важное значение для понимания функционирования нервной системы и для практической медицины. Известно, что перерезка аксонов мотонейронов вызывает набухание тела нейрона, увеличение его размеров, округление контуров, частичную редукцию вещества Ниссля, называемую хроматолизом. В результате хроматолитических изменений в мотонейронах нарушаются моносинаптические рефлексорные реакции. Электрофизиологическими исследованиями показано, что при хроматолизе в мотонейронах наблюдается увеличение латентного периода, уменьшение амплитуды моносинаптических потенциалов [9, 15], связанное с повышением времени нарастания моносинаптических возбуждающих постсинаптических потенциалов и снижением их амплитуды [15]. Эти изменения моносинаптического потенциала, по-видимому, отражают обнаруженное гистологически отторжение части синапсов на соме и дендритах мотонейронов [13, 17].

Повреждение только афферентной части рефлексорной дуги вызывает вначале усиление моносинаптических потенциалов, а затем значительное их ослабление. В литературе есть только единичные сведения о состоянии сегментарных рефлексорных реакций при сочетании деафферентации и хроматолиза, вызванных перерезкой смешанного нерва [10]. В естественных же условиях чаще всего наблюдается повреждение смешанных нервов, когда нарушается как эфферентная, так и афферентная части рефлексорной дуги.

Восстановление рефлексорной деятельности после повреждения нервов происходит в течение нескольких месяцев при возобновлении связей с иннервируемым органом. Большой интерес представляет определение факторов, способствующих восстановлению рефлексорной деятельности при реиннервации, возможности стимулировать процессы восстановления. Обнаружено ускорение регенерации аксонов как в центральной, так и в периферической нервной системе, под действием тиреоидных гормонов [7, 8, 11, 12], стимулирующих рост аксонов, степень их миелинизации, синтез белков в нейронах с поврежденными отростками. По-видимому, повреждение аксонов приводит к потере специфичности мотонейронов и возврату на более ранний период онтогенеза. Поэтому они становятся более чувствительными к тиреоидным гормонам.

Мы предположили, что тиреоидные гормоны не только ускоряют рост аксонов, их миелинизацию, но влияют также на синаптические связи мотонейронов в период хроматолитических изменений. Поэтому было изучено влияние тиреоидных гормонов на рефлексорные реакции спинного мозга при перерезке седалищного нерва.

Методика исследований

Опыты проведены на 62 белых крысах-самцах весом 200—300 г. Одна группа животных служила контролем. Крысам другой группы в асептических условиях производили перерезку седалищного нерва с резекцией 3—5 мм его в верхней трети бедра. Центральный отрезок нерва брали на лигатуру для предотвращения регенерации [14]. Животные этой группы поступали в острый опыт через 20 и 60 дней после операции. Животным третьей группы перерезали нервы и вводили подкожно тироксин в дозе 10 мкг/100 г ежедневно в течение 25—30 дней, начиная со дня перерезки или за два дня до операции.

Под гексеналовым наркозом (40 мг/кг) производили трахеотомию, а затем ламиэктомию в области поясничного отдела. Регистрацию потенциалов начинали через 3 ч после операции. Животным вводили *d*-тубокурарин и переводили на искусственное дыхание. Перерезали задние и передние корешки в пятом и соседних сегментах. Задние и передние корешки пятого сегмента помещали на хлорированные серебряные электроды. Корешки и мозг заливали теплым вазелиновым маслом, температуру которого поддерживали на уровне 37—38°.

Задние корешки раздражали прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс и величиной 1,5—2 П (порога) для моносинаптического потенциала, а также парными стимулами. Потенциалы переднего корешка после предварительного усиления с помощью УБНК ИЭМ, регистрировали с экрана осциллографа О-1-16. Экспериментальные данные обработаны статистически.

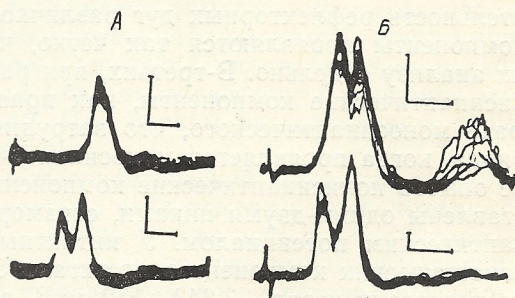
Результаты исследований и их обсуждение

У животных контрольной группы латентный период моносинаптического потенциала составлял $1,91 \pm 0,025$ мс, а амплитуда при силе стимула 1,5 П — 688 ± 55 мкВ. При парном раздражении заднего корешка наблюдается облегчение моносинаптического потенциала на второй стимул при интервалах 1,5—4 мс, которое достигало 210—250%.

По гистологическим данным, через 20 дней после перерезки нерва максимально выражены хроматологические изменения в мотонейронах.

Потенциалы переднего корешка, зарегистрированные в ответ на раздражение заднего корешка в пятом сегменте поясничного отдела крыс.

А — через 20 дней после перерезки седалищного нерва (верхний луч — ипсилатеральная, нижний луч — контралатеральная сторона). Б — через 25 дней после перерезки седалищного нерва и при ежедневном введении тироксина по 10 мкг/100 г (верхний луч — ипсилатеральная, нижний луч — контралатеральная сторона). Калибровка: 2 мс, для А — 0,5 мВ, для Б — 1 мВ.



В наших экспериментах показано, что через 20 дней после перерезки седалищного нерва в верхней трети бедра наблюдается отсутствие моносинаптического потенциала на стороне, ипсилатеральной перерезке нерва (см. рисунок, А). Об этом свидетельствует большой латентный период потенциала переднего корешка ($4,1 \pm 0,46$ мс), а также специально проведенные опыты со стрихнином и оксибутиратом натрия. Как известно, стрихнин оказывает действие преимущественно на полисинаптические рефлекторные реакции, вызывая их увеличение и появление дополнительных разрядов [3, 6]. Оксибутират натрия подавляет в большей степени моносинаптические рефлекторные ответы [1]. Сравнение эффектов стрихнина и оксибутирата натрия у интактных и подопытных животных свидетельствует о полисинаптическом характере регистрируемого потенциала через 20 дней после перерезки нервов.

На контралатеральной стороне моносинаптический потенциал сохраняется (см. рисунок, А). Его латентный период достоверно не отличается от контроля ($2,04 \pm 0,04$ мс), а амплитуда повышена ($1260 \pm$

± 260 мкВ). Значительное увеличение моносинаптического потенциала связано, по-видимому, с усилением функционирования неповрежденной конечности, повышением синаптической эффективности усиленно функционирующих путей [4]. Облегчение моносинаптического потенциала на второй стимул на контралатеральной стороне уменьшается.

Через 60 дней после перерезки нерва моносинаптический потенциал на ипсилатеральной стороне не регистрируется. Латентный период полисинаптических потенциалов составляет $2,91 \pm 0,17$ мс. Через 20 дней латентный период полисинаптических потенциалов больше ($4,1 \pm 0,46$ мс), чем через 60 дней ($2,91 \pm 0,17$ мс) после перерезки нерва. Это, по-видимому, связано с тем, что через 20 дней наблюдается значительное уменьшение скорости проведения по нервным волокнам [16] и наступающее затем восстановление. На контралатеральной стороне через 60 дней после перерезки латентный период моносинаптического потенциала составляет $2,00 \pm 0,11$ мс, а амплитуда — 817 ± 111 мкВ.

Отсутствие моносинаптического потенциала на ипсилатеральной стороне после перерезки нерва можно объяснить двумя причинами. С одной стороны, показано, что через несколько недель после деафферентации наблюдается уменьшение моносинаптического потенциала, связанное с длительным неупотреблением рефлекторных путей [10]. С другой стороны, перерезка смешанного нерва вызывает хроматолитические изменения в мотонейронах. Гистологически при этом обнаруживается отторжение синапсов на соме в дендритах мотонейронов [13, 17], а электрофизиологически — уменьшение моносинаптического потенциала [9, 15].

Анализ полисинаптических компонентов потенциала вентрального корешка затруднен несколькими обстоятельствами. Во-первых, полисинаптический ответ включает несколько компонентов, отражающих деятельность рефлекторных дуг различной сложности. Во-вторых, не все компоненты проявляются так четко, чтобы можно было подвергнуть их анализу отдельно. В-третьих, при раздражении заднего корешка полисинаптические компоненты, как правило, возникают на нисходящей фазе моносинаптического, что затрудняет определение латентного периода, когда проявляется моносинаптический компонент. В большинстве опытов полисинаптические компоненты у интактных животных представлены одним-двумя пиками, соизмеримыми по амплитуде с моносинаптическим потенциалом. У интактных животных амплитуда полисинаптических компонентов достигала 545 ± 74 мкВ, через 20 дней после перерезки нерва — 843 ± 152 мкВ, а через 60 дней — 423 ± 70 мкВ, т. е. через 20 и 60 дней после перерезки нерва амплитуда полисинаптических компонентов мало отличалась от наблюдаемой у контрольных животных. Так как моносинаптический потенциал после перерезки нерва отсутствовал, то латентный период полисинаптических компонентов можно было легко измерить. Полисинаптические компоненты потенциала переднего корешка сохраняются после перерезки, что, по-видимому, обусловлено высоким гарантийным фактором синаптической передачи на интернейроны [5], которые после перерезки нерва находятся в состоянии повышенной возбудимости.

В опытах с тироксином была подобрана такая доза гормона (10 мкг/100 г), которая при ежедневном введении на протяжении 3—4 недель вызывала повышение амплитуды моносинаптического потенциала и сокращение латентного периода у животных с интактным нервом. Подкожное введение тироксина в течение 25—30 дней вызывает изменения рефлекторных ответов переднего корешка как на контралатеральной, так и на ипсилатеральной сторонах.

На контралатеральной стороне латентный период моносинаптического потенциала немного уменьшается ($1,7 \pm 0,12$ против $1,91 \pm 0,025$ мс), а амплитуда значительно увеличивается по сравнению с контролем (2660 ± 740 против 688 ± 55 мкВ, см, рисунок). Сокращение латентного периода вызвано, по-видимому, прямым действием тироксина, что наблюдали также Гольбер и соавторы в опытах на кошках [2]. Увеличение амплитуды моносинаптического потенциала контралатеральной стороны после перерезки нерва мы наблюдали и без введения тироксина, хотя и менее значительное (1260 ± 260 мкВ). Дополнительное повышение амплитуды моносинаптического потенциала, по-видимому, вызвано тироксином, способным повышать возбудимость нервной системы [2]. Облегчения моносинаптического потенциала при парном раздражении на контралатеральной стороне в большинстве опытов не наблюдалось. В отдельных опытах оно отмечалось на 2 мс и достигало 110—130%. Это можно объяснить повышением возбудимости нейронов, создающих так называемую подпороговую кайму [3]. У интактных животных даже сильное раздражение возбуждает примерно 20% мотонейронов, остальные находятся в состоянии подпорогового возбуждения. Перерезка нерва с контралатеральной стороны и введение тироксина, по-видимому, повышает возбудимость нейронов, у которых в норме раздражение вызывает только подпороговую деполяризацию мембраны. Это и является причиной отсутствия или уменьшения облегчения на повторный стимул на контралатеральной стороне в опытах с тироксином и без него. На ипсилатеральной стороне моносинаптический потенциал возникал в 13 опытах из 20 (см. рисунок, Б). Его латентный период, по данным 13 опытов, составлял $1,8 \pm 0,11$ мс. Амплитуда моносинаптического потенциала в 6 опытах из 13 была значительно повышена по сравнению наблюдаемой у интактных животных, как и на контралатеральной стороне. По данным этих шести опытов, она составляла 2480 ± 850 мкВ, тогда как облегчения потенциала на второй стимул при парном раздражении не наблюдалось или оно было значительно ослаблено. В 7 опытах из 13 амплитуда моносинаптического потенциала колебалась в пределах 150—350 мкВ. При парном раздражении хорошо выражено облегчение на второй стимул.

В остальных 7 опытах из 20 моносинаптический потенциал отсутствовал. Полисинаптические компоненты в этих опытах имели латентный период $2,7 \pm 0,37$ мс. Необходимо отметить, что во всех опытах с тироксином полисинаптические компоненты были хорошо выражены, амплитуда их повышена по отношению к животным после перерезки нервов, не получавшим тироксин, и по сравнению с интактными животными.

Таким образом, нами показана возможность с помощью тироксина предупреждать развивающиеся изменения в центральной нервной системе после перерезки нервов. Как указано выше, тиреоидные гормоны способны ускорять регенерацию аксонов в центральной и периферической частях нервной системы [7, 8, 11, 12]. Кроме того, обнаружено ускорение синтеза белков в нейронах и нейрональных структурах при перерезке аксонов [8]. Анализируя данные литературы и собственные исследования, Уотсон [17] приходит к выводу, что нейрон с поврежденным аксоном усиленно синтезирует вещества, необходимые для восстановления аксона. В то же время ослабляется синтез веществ, необходимых для поддержания синаптических контактов мотонейрона с афферентными окончаниями. В результате происходит их отторжение, с чем в основном может быть связано отсутствие моносинаптического потенциала в наших опытах. Тиреоидные гормоны усиливают метаболические процессы в нейронах, что, по-видимому, стимулирует синтез как

тех, так и других веществ. В результате у нейрона появляется возможность сохранить синаптические контакты на соме и проксимальных дендритах. Этим можно объяснить тот факт, что в большинстве наших опытов с тироксином не наблюдалось исчезновения моносинаптического потенциала после перерезки нерва.

Можно предположить, что определенные дозы гормона, не приносящие значительного вреда организму, могут быть применены для ускорения восстановления рефлекторной деятельности при повреждении нервов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выяснение такой возможности.

Л и т е р а т у р а

1. Булаев В. М., Успенский А. Е. Влияние оксипутарата натрия на синаптическую передачу. Моно- и полисинаптические рефлексы, замыкающиеся на разных уровнях ЦНС.— В кн.: Оксипутарат натрия. М.: Медицина, 1968, с. 5—18.
2. Гольбер Л. М., Гайдина Г. А., Игнатков В. Я. Изменения рефлекторных реакций спинного мозга при тиреоидиновом токсикозе.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1971, 72, № 8, с. 18—21.
3. Костюк П. Г. Двухнейронная рефлекторная дуга.— М.: Медгиз, 1959.—256 с.
4. Костюк П. Г. Структура и функция нисходящих систем спинного мозга.— Л.: Наука, 1973.—280 с.
5. Костюк П. Г. Электрофизиология нейрона.— В кн.: Современные проблемы физиологических исследований нервной системы. М.: Медицина, 1964, с. 31—49.
6. Экклс Дж. Физиология синапсов.— М.: Мир, 1966.—396 с.
7. Cocklet S. A., Kiernan J. A. Acceleration of peripheral neurons regeneration in the rat by exogenous triiodothyronine.— Exp. Neurol., 1973, 39, N 2, p. 389—394.
8. Cook R. A., Kiernan J. A. Effect of triiodothyronine on protein synthesis in regenerating peripheral neurons.— Exp. Neurol., 1976, 52, N 3, p. 515—524.
9. Downman C., Eccles J., McIntyre A. Functional changes in chromatolysed motoneurons.— J. Comp. Neurol., 1953, 98, N 1, p. 9—36.
10. Eccles J., Krnjević K., Miledi R. Delayed effects of peripheral severance of afferent nerve fibres on the efficacy of their central synapses.— J. Physiol., 1959, 145, N 1, p. 204—220.
11. Fertig A., Kiernan J. A., Seyan S. S. Enhancement of axonal regeneration in the brain of the rat by corticotrophin and triiodothyronine.— Exp. Neurol., 1971, 33, N 2, p. 372—385.
12. Harvey J. E., Srebnik H. H. Locomotor activity and axon regeneration following spinal cord compression in rats treated with l-thyroxine.— J. Neuropath. and Exp. Neurol., 1967, 26, N 4, p. 661—668.
13. Kerns J. M., Hinsman E. J. Neuroglial response to sciatic neuroectomy.— J. Comp. Neurol., 1973, 151, N 3, p. 255—259.
14. Kuno M., Miyata Y., Munoz-Martinez E. J. Differential reaction of fast and slow α -motoneurons to axotomy.— J. Physiol. (Gr. Br.), 1974, 240, N 3, p. 725—739.
15. McIntyre A. K., Bredly K., Brock L. C. Responses of motoneurons undergoing chromatolysis.— J. Gen. Physiol., 1959, 42, p. 931—958.
16. Mendell L. M., Scott J. G. The effect of peripheral nerve cross-union on connections of single 1 «a» fibres to motoneurons.— Exp. Brain Res., 1975, 22, N 3, p. 221—234.
17. Watson W. E. Cellular response to axotomy and to related procedures.— Brit. med. Bull., 1974, 30, N 2, p. 112—115.

Днепропетровский
медицинский институт

Поступила в редакцию
7.VIII 1978 г.

P. M. Manthulo, E. A. Maky, I. Ya. Serdyuchenko

SEGMENTAL REFLEX REACTIONS OF RAT SPINAL CORD AFTER THE SCIATIC NERVE CUTTING AND THYROXIN ADMINISTRATION

The ventral root potentials during dorsal root stimulation were studied in the experiments on albino male rats 20 and 60 days after cutting the sciatic nerve in the femur upper third. An increased latency of the ventral root potentials and the absence of a monosynaptic component 20 and 60 days after the nerve section were observed. On administration of thyroxine (10 μ g/100 g) for 25-30 days the latency of the ventral root potentials (75% of the experiments) was the same as in control animals. A partial recovery of the monosynaptic potential amplitude could be noticed.