

иевской изви-  
логия, 1973,

енной ассо-  
сии, с. 35—42.  
на раздра-  
физиология,

и. Ленингр.

тегративных  
Структурно-  
—106.  
оциативной  
образований.

и прямом и  
с. 133—141.  
ога.—В кн.:  
кий, 1976,

ного мозга.

Киев : Наук.  
рвная систем-

1. 166 с.  
cells of the  
646.  
ociation cor-  
alian central

in cat.—In:  
977, vol. 12,

Механизмы

в редакцию  
30.VI 1981 г.

Исследование  
и эксперимент  
в мозгах  
и мозжечке  
и мозжечке  
и мозжечке

УДК 616.833.58+616.441—089.97+615.272.6:616—009

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

## МОНОСИНАПТИЧЕСКИЕ СПИНАЛЬНЫЕ РЕФЛЕКСЫ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ ИЛИ ВВЕДЕНИЯ АУРАНТИНА У ЖИВОТНЫХ С ПЕРЕРЕЗАННЫМ СЕДАЛИЩНЫМ НЕРВОМ

Повышение чувствительности денервированных структур является одним из факторов, способствующих восстановлению функции денервированного органа. Известно, что при денервации скелетной мышцы повышается ее чувствительность к ацетилхолину. Это связано с появлением новых холинорецептивных зон, распространяющихся на всю поверхность денервированного мышечного волокна [2]. Образование дополнительных холинорецепторов на мышечном волокне находится в прямой зависимости от интенсивности белкового синтеза [11].

После деафферентации мотонейронов их возбудимость также заметно увеличивается [1, 3, 4]. Причина этого явления не выяснена, однако высказывается предположение о сходстве процессов, протекающих в мотонейронах после деафферентации и в мышце после ее денервации [3].

В приведенных исследованиях деафферентация мотонейронов осуществлялась посредством перерезки заднего корешка проксимальнее [3, 4] или дистальнее [9] спинального ганглия. В первом случае быстро развивающиеся дегенеративные изменения в пресинаптических окончаниях вызваны отделением их от нейронов, а во втором — вследствие хроматолитических изменений в нейронах спинального ганглия [7]. При перерезке смешанного нерва дегенерация пресинаптических терминалей на мотонейронах выражена в меньшей степени в результате значительного удаления места перерезки от нейронов спинального ганглия. В экспериментах на кошках не отмечено усиления моносинаптических сегментарных ответов после перерезки нерва, что, возможно, связано как с удаленностью места перерезки, так и с видом животных [10]. У грызунов процессы хроматолиза в нейронах выражены в меньшей степени, чем у кошек [14]. С этой точки зрения крысы являются более подходящим объектом для изучения явлений повышенной возбудимости мотонейронов после их деафферентации.

Мы исследовали моносинаптические рефлекторные реакции после перерезки седалищного нерва у крыс. Учитывая, что подавление белкового синтеза снижает усиление возбудимости мышц после денервации, мы попытались воспроизвести этот эффект на нейронах, используя ингибитор синтеза белков аурантин [6] и тиреоидэктомию, которая приводит к снижению интенсивности обмена веществ. По своей химической природе аурантин относится к антибиотикам группы актиномицинов [6]. По механизму действия он сходен с актиномицином D, обладающим способностью к специальному и прочному связыванию с ДНК, в результате чего угнетается синтез белка [11].

### Методика исследований

Эксперименты проведены на 69 белых крысах обоего пола массой 250—300 г. Одна группа животных служила контролем. Крысам второй группы производили перерезку левого седалищного нерва в верхней трети бедра. Животных этой группы брали в острый опыт через 1—7 дней после операции. Животным третьей группы за три недели до опыта производили двустороннюю тиреоидэктомию и за пять дней — перерезку седалищного нерва. Животным четвертой группы после перерезки седалищного нерва вводили аурантин под кожу по 80 мкг/кг в течение пяти дней ежедневно. Под гек-

сигналовым наркозом перед острым опытом производили трахеотомию, а затем ламинектомию в области поясничного отдела. Регистрацию потенциалов начинали через три часа после операции. Животным вводили *d*-тубокуарин 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 °C. Задние корешки раздражали импульсами длительностью 0,2 мс и величиной 2 порога для моносинаптического потенциала. Потенциалы переднего корешка после предварительного усиления с помощью УБНК ИЭМ регистрировали с экрана осциллографа С-1-16. Одновременно регистрировали афферентный пик вместе с вхождением заднего корешка в мозг. Кроме указанных серий экспериментов, проведено дополнительно две серии, в которых на центральный отрезок нерва, перерезанного непосредственно перед опытом или за пять дней до его начала, наносили раздражение силой 2 порога для моносинаптического потенциала. Экспериментальные данные обработаны статистически.

### Результаты исследований и их обсуждение

Данные, полученные при раздражении заднего корешка и отведении потенциалов от переднего корешка контрольных животных, приняты за 100 % (см. табл., группа 1). На рисунке, *A* показан пример потенциала, зарегистрированного у контрольных животных. Измеряли скрытый период, длительность и амплитуду моносинаптического разряда (MCP). После перерезки нерва ежедневно в острый опыт брали по две крысы в течение семи дней. На третий день после перерезки нерва обнаружено повышение амплитуды MCP, которое длилось до пятого дня, а затем амплитуда MCP постепенно снижалась. Таким образом было установлено время максимальной выраженности усиления амплитуды MCP после перерезки нерва. В дальнейшем исследования проводились через пять дней после операции.

Через пять дней после перерезки нерва на ипсилатеральной стороне отмечалось достоверное увеличение амплитуды и длительности MCP, а скрытый период не отличался достоверно от наблюдаемого у контрольных животных (см. таблицу, группа 2 и рисунок, *B*). На контралатеральной стороне достоверно снижалась амплитуда и длительность MCP, скрытый период не отличался от наблюдаемого у контрольных животных (см. таблицу и рисунок).

При раздражении заднего корешка остается возможность стимуляции не только перерезанных волокон, идущих в составе седалищного нерва, но и интактных волокон, присоединяющихся к нервному стволу проксимальнее места перерезки. Нас же в связи с задачей исследования интересовало, повышается ли возбудимость при стимуляции только поврежденных волокон. Поэтому две серии экспериментов были проведены при раздражении центрального отрезка перерезанного нерва. При перерезке нерва непосредственно в ходе опыта и раз-

дражении его про-  
0,57±0,03 мВ, ск-  
стимуляции прокс-  
дней после опера-  
период — 3,88±0,4  
ляции только пер-  
вышение возбудим-

Потенциалы переднего  
ответ на раздражение  
ясничного отдела (*A*,  
ксимального отре-

*A, B* — у интактных живо-  
перерезки седалищного нер-  
сторонней тиреоидэктомии  
нерва; *E* — через 5 дней г-  
ежедневного введения аур-  
под кожу, *B, G, D* — в  
теральной стороне, нижни-

ной дуге. Следует с-  
далось достоверных  
ных животных, реги-

В группе живо-  
ли двустороннюю т-  
на ипсилатеральной  
амплитуды MCP по-  
таблицу, группу 3  
личены. В то же в-  
нению с отмечен-  
резку нерва. Таким  
препятствует повы-  
торной дуге после п-

У животных, к-  
как и после тиреоид-  
роне не отличалась  
Амплитуда MCP до-  
у животных, которые  
таблицу, группы 2

### в 5 поясничном сегменте

	Скрытый
	О
	100,0
	94,3±9,78
	>0,05
	129,7±4,74
	<0,01
	<0,01
	138,4±10,00
	<0,01
	<0,05

ры в скобках в графе (*p*)-  
длительность=2,08±0,06

Изменения параметров моносинаптических разрядов (в процентах)

Группы животных	<i>p</i>	Амплитуда	
		О	Н
1. Интактные животные ( <i>n</i> =20)		100,0±9,33*	
2. 5 дней после перерезки нерва ( <i>n</i> =10)	(2—1)	240,0±15,00 <0,001	53,3±15,00 <0,01
3. Тиреоидэктомия+5 дней по- сле перерезки нерва ( <i>n</i> =7)	(3—1) (3—2)	113,3±7,05 >0,1 <0,01	33,3±12,00 <0,001 =0,05
4. Перерезка нерва+аурантин 5 дней ( <i>n</i> =7)	(4—1) (4—2)	112,0±21,42 >0,1 <0,05	46,6±11,42 <0,01 >0,1

Примечание: О — на оперированной стороне; Н — на неоперированной стороне. Циф-  
метров интактных животных: амплитуда=0,75±0,07 мВ; скрытый период =1,95±0,10 мс;

затем ламинали через три на искусственных сегментах. Три серебряные температуру коры импульсами потенциала. Помощью УБНК ИЭМ проводили афферентные серий экзитаторный отрезок до его начала, мала. Эксперимент

и отведении принятые за имер потенциали скрытого разряда брали по перерезки длилось до. Таким обе усилия исследования

ной стороны длительности подающего у. На конца и длительного у кон

ность стимуляции седалищно-нервному задачей исчи стимуляции перерезанного нерва и раз-

(в процентах)

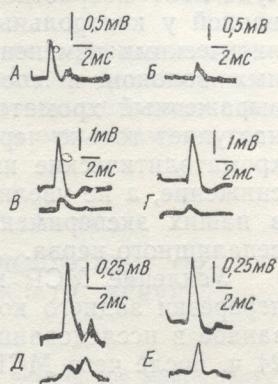
	н
$3 \pm 15,00$	
$<0,01$	
$3 \pm 12,00$	
$<0,001$	
$=0,05$	
$6 \pm 11,42$	
$<0,01$	
$>0,1$	

стороне. Цифра  $1,95 \pm 0,10$  мс;

дражении его проксимального отрезка амплитуда MCP составляла  $0,57 \pm 0,03$  мВ, скрытый период —  $3,7 \pm 0,23$  мс (см. рисунок, Б). При стимуляции проксимального отрезка перерезанного нерва через пять дней после операции амплитуда составляла  $2,07 \pm 0,24$  мВ, а скрытый период —  $3,88 \pm 0,46$  мс (см. рисунок, Г). Следовательно, и при стимуляции только перерезанных афферентных волокон наблюдается повышение возбудимости мотонейронов в моносинаптической рефлекторной дуге.

Потенциалы переднего корешка, зарегистрированные в ответ на раздражение заднего корешка в 5 сегменте поясничного отдела (А, В, Д, Е) и на раздражение проксимального отрезка седалищного нерва (Б, Г):

А, Б — у интактных животных; В, Г — через 5 дней после перерезки седалищного нерва; Д — через три недели после двусторонней тиреоидэктомии и 5 дней после перерезки седалищного нерва; Е — через 5 дней после перерезки седалищного нерва и ежедневного введения аурантинина по 80 мкг/кг в течение 5 дней под кожу, В, Г, Д, Е — верхний луч — потенциалы на ипилатеральной стороне, нижний луч — потенциалы на контраполаральной стороне.



ной дуге. Следует отметить, что в описанных экспериментах не наблюдалось достоверных отличий афферентной волны подопытных и интактных животных, регистрируемых у входа заднего корешка в мозг.

В группе животных, которым за три недели до опыта производили двустороннюю тиреоидэктомию, а за пять дней — перерезку нерва, на ипилатеральной стороне не обнаружено достоверных различий амплитуды MCP по сравнению с животными контрольной группы (см. таблицу, группа 3 и рисунок, Д), скрытый период и длительность увеличены. В то же время достоверно снижена амплитуда MCP по сравнению с отмеченной у животных, которым производили только перерезку нерва. Таким образом, тиреоидэктомия в значительной степени препятствует повышению возбудимости в моносинаптической рефлекторной дуге после перерезки нерва.

У животных, которым после перерезки нерва вводили аурантин, как и после тиреоидэктомии, амплитуда MCP на ипилатеральной стороне не отличалась от контроля (см. таблицу, группа 4 и рисунок, Е). Амплитуда MCP достоверно уменьшена по сравнению с наблюдавшейся у животных, которым после перерезки нерва аурантин не вводили (см. таблицу, группы 2 и 4). Следовательно, аурантин препятствует повышению возбудимости в моносинаптической рефлекторной дуге.

в 5 поясничном сегменте спинного мозга крыс ( $M \pm m$ )

	Скрытый период		Длительность	
	о	н	о	н
	$100,0 \pm 5,12^*$		$100,0 \pm 2,88^*$	
$94,3 \pm 9,78$	$94,8 \pm 6,48$		$115,3 \pm 5,41$	$86,5 \pm 3,33$
$>0,05$	$>0,05$		$<0,05$	$<0,05$
$129,7 \pm 4,74$	$138,4 \pm 8,88$		$134,6 \pm 5,00$	$125,0 \pm 5,00$
$<0,01$	$<0,01$		$<0,001$	$<0,001$
$<0,01$	$=0,01$		$=0,05$	$<0,001$
$138,4 \pm 10,00$	$136,4 \pm 10,52$		$98,0 \pm 3,92$	$96,1 \pm 6,00$
$<0,01$	$<0,01$		$>0,1$	$>0,1$
$<0,05$	$<0,05$		$<0,05$	$>0,05$

ры в скобках в графе ( $p$ ) — сравниваемые группы животных. \* Абсолютные величины параллельность =  $2,08 \pm 0,06$  мс.

шению возбудимости в моносинаптической рефлекторной дуге после перерезки нерва. Снижение амплитуды MCP и увеличение скрытого периода на контралатеральной стороне после введения аурантина следует отнести как за счет действия аурантинина, так и за счет перерезки нерва на противоположной стороне.

Как видно из результатов исследования, через пять дней после перерезки седалищного нерва на инспилатеральной стороне амплитуда MCP возрастает почти в три раза по сравнению с зарегистрированной у контрольных животных. Это явление не связано с хроматолитическими изменениями в мотонейронах после перерезки двигательных волокон в составе седалищного нерва, поскольку, во-первых, выраженный хроматолиз в мотонейронах крысы в таких условиях наступает только через 11—13 дней после операции [12], а во-вторых, хроматолитические изменения в мотонейронах вызывают значительное снижение, а не увеличение MCP [13]. Следовательно, повышение MCP в наших экспериментах связано с перерезкой аfferентных волокон седалищного нерва.

Усиление MCP после деафферентации мотонейронов посредством перерезки заднего корешка проксимальнее спинального ганглия, показанное в исследованиях Костюка [3] и Савоськиной [4], длилось 12—24 ч, после чего MCP уменьшался, а затем исчезал. Несмотря на это, повышенная возбудимость мотонейронов в этих условиях сохраняется в течение длительного времени, так как стимуляция супраспинальных образований вызывает усиленный ответ мотонейронов в деафферентированном сегменте [1]. При перерезке заднего корешка дистальнее спинального ганглия увеличение MCP также наступало через 24 ч после операции [4]. Заслуживает внимания тот факт, что после перерезки седалищного нерва повышение возбудимости в мотонейронах наблюдается в более поздние сроки, чем после перерезки задних корешков. В наших экспериментах оно выражено через три дня и достигает максимума через пять дней. Разница во времени наступления повышенной возбудимости мотонейронов, по нашему мнению, связана с нарушением тока аксоноплазмы в перерезанных аfferентных волокнах. После перерезки нерва центральный отрезок имеет большую длину, чем после перерезки корешка, оставшиеся в аfferентных волокнах вещества более длительное время перемещаются к центру до полного истощения, обеспечивая нормальную хемочувствительность мотонейронов. Это, возможно, и создает более длительную задержку в наступлении повышенной возбудимости после перерезки нерва. Такой механизм регуляции хемочувствительности для денервированного мышечного волокна показан Волковым и др. [2].

В достаточно длительные сроки после перерезки нерва (15—20 дней) происходит дегенеративная атрофия центральных терминалей нейронов спинальных ганглиев вследствие нарушения аксоноплазматического транспорта по аfferентным волокнам [8], что приводит к снижению амплитуды MCP. В дальнейшем к этому присоединяются хроматолитические изменения в мотонейронах [13], в результате чего MCP исчезает.

Как показано в проведенном исследовании, развивающееся после перерезки нерва повышение возбудимости мотонейронов можно значительно ослабить, снижая интенсивность белкового синтеза. И аурантин, и тиреоидэктомия снижают эффект деафферентации. Исходя из результатов нашего исследования, данных о развитии постденервационного усиления возбудимости мышечного волокна [2] и о влиянии ингибитора синтеза белков [11], можно думать, что механизмы повышения возбудимости денервированных мышечных волокон и деафферентированных мотонейронов во многом аналогичны и тесно связаны с процессами белкового синтеза. Вероятно, на мембране мотонейрона после деафферентации, так же, как и на денервированном мышечном

волокне, возникает природу. Сигналом изменения ортоградно изменений афферентного нерва по к усилению MCP, наптических проце специальные иссле

Кроме того, ре ванных животных во предположения действие на органы средством регуляци

Р. М. М

MONOSYNAPTIC  
AURANTIN IN

Experiments on w  
an increase of the mo  
excitability of the motor  
before the experiment c  
5 days after the nerve  
occurred in later terms  
result of cessation of t  
the signal to the deve  
of other authors with the

1. Вебер Н. В. Электрическое раздражение и компенсаторные процессы в спинном мозге.—*Бюл. Акад. мед. наук СССР*, 1977, 63, № 1.
2. Волков Е. М., Насонова Т. А. Характеристика электрического раздражения спинного мозга после денервации и тиреоидэктомии.—*Бюл. Акад. мед. наук СССР*, 1977, 63, № 1.
3. Костюк П. Г. Препараторные и центральные синапсы.—*Бюл. Акад. мед. наук СССР*, 1977, 63, № 1.
4. Савоськина Л. А. Влияние аурантинина на мотонейроны крысы.—*Бюл. Акад. мед. наук СССР*, 1977, 63, № 1.
5. Серкс М., Оппенгеймер Б. А. Активация симпатических рефлексов спины.—*Бюл. Акад. мед. наук СССР*, 1977, 63, № 1.
6. Силаев А. Б., Орловский А. А. Активация симпатических рефлексов спины.—*Бюл. Акад. мед. наук СССР*, 1977, 63, № 1.
7. Andres K. N. Untersuchungen über die Wirkung von Aurotin während der retrograden Deeneration.—*Arch. Anat. Physiol. Physiol. Org.*, 1977, 26, 10.
8. Csillik B., Kyriar E. The effect of aurotin on primary sensory neurons.—*Experientia*, 1977, 33, 10.
9. Eccles J. C., Krnevic D. C. The effect of aurotin on the peripheral nerve fibres on the cat.—*Proc. Roy. Soc. (B)*, 1977, 204—220.
10. Gallego R., Kuno M., Llinas R. The effect of aurotin on spinal motoneurons.—*Experientia*, 1977, 33, 10.
11. Grampf W., Harris I. The effect of aurotin on protein synthesis in rat motoneurons.—*Experientia*, 1977, 33, 10.
12. Kaizawa J., Takahashi T. The effect of aurotin on the motoneurons of the cat.—*J. Physiol.*, 1977, 274, 10.
13. Romanes G. The motoneuron system of the cat.—*Prog. Brain Res.*, 1977, 71, 10.

Кафедра нормальной физиологии  
Днепропетровского медицинского института

вокне, возникают дополнительные рецепторы, имеющие белковую природу. Сигналом, запускающим этот процесс, может быть прекращение ортоградного транспорта в афферентных волокнах. Отсутствие изменений афферентной волны через пять дней после перерезки седалищного нерва позволяет предположить, что изменения, приводящие к усилению МСР, осуществляются за счет синаптических или постсинаптических процессов. Для решения данных вопросов необходимы специальные исследования.

Кроме того, результаты наших экспериментов на тиреоидэктомированных животных можно рассматривать как косвенное доказательство предположения о том, что тиреоидные гормоны осуществляют свое действие на органы наряду с другими возможными механизмами, посредством регуляции синтеза белков [5].

P. M. Mantulo, E. A. Makay, I. Ya. Serdyuchenko

MONOSYNAPTIC SPINAL RESPONSES AFTER THYROIDECTOMY OR  
AURANTIN INJECTION IN ANIMALS WITH CUT SCIATIC NERVE

Summary

Experiments on white rats have shown that 5 days after cutting the sciatic nerve an increase of the monosynaptic reflex arc excitability was observed. The increased excitability of the motor neurons is reduced by bilateral thyroidectomy performed 3 weeks before the experiment or by injection of the protein synthesis inhibitor (aurantin) for 5 days after the nerve cutting. Since the excitability increase after the nerve cutting occurred in later terms than that after the posterior roots cutting it is supposed to be a result of cessation of the axoplasmatic transport over the afferent fibres. The latter is the signal to the development of additional receptor sections as shown in experiments of other authors with the denervated muscle.

Список литературы

1. Вебер Н. В. Электрические реакции передних корешков спинного мозга, вызванные раздражением пирамидного тракта после деафферентации.— В кн.: Механизмы компенсаторных приспособлений. М., 1964, с. 87—98.
2. Волков Е. М., Наследов Г. А., Полетаев Г. И., Улумбеков Э. У. Сравнительная характеристика электрофизиологических изменений мышечного волокна лягушки после денервации и после блокады аксоноплазматического транспорта.— Физиол. журн., СССР, 1977, 63, № 10, с. 1432—1437.
3. Костюк П. Г. Пре- и постсинаптические функциональные изменения при дегенерации центральных синапсов.— Физиол. журн. СССР, 1962, 48, № 11, с. 1316—1324.
4. Савостькина Л. А. Влияние перерезки дорсального корешка наmono- и полисинаптические рефлексы спинного мозга.— Физиол. журн. СССР, 1966, 52, № 1, с. 40—45.
5. Серкс М., Оппенгеймер Дж. Выделение и характеристика рецепторов гормонов щитовидной железы.— В кн.: Взаимодействие гормонов с рецепторами. М., 1979, с. 364—374.
6. Силаев А. Б., Орлова Т. И., Миронова И. Б. и др. Химическая природа антибиотика аурантинина.— В кн.: Аурантин — противоопухолевый антибиотический препарат из группы актиномицинов. М., 1962, с. 26—39.
7. Andres K. N. Untersuchungen über morphologischen Veränderungen in Spinalganglien während der retrograden Degeneration.— Z. Zellforsch., 1961, 55, N 1, S. 49—79.
8. Csillik B., Kyihar E., Elithiekh A. A. Degenerative atrophy of central terminals of primary sensory neurons induced by blockade of axoplasmic transport in peripheral nerves.— Experientia, 1977, 33, N 5, p. 656—657.
9. Eccles J. C., Kruevic 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.
10. Gallego R., Kuno M., Nunez R., Snider W. D. Disuse enhances synaptic efficacy in spinal motoneurons.— J. Physiol. (Gr. Brit.), 1979, 291, N 1, p. 191—205.
11. Grampf W., Harris I., Tesleff S. Inhibition of denervation changes in skeletal muscle by blockers of protein synthesis.— J. Physiol. (Gr. Brit.), 1972, 221, N 3, p. 743—754.
12. Kaizawa I., Takahashi I. Fiber analysis of the lumbar spinal roots and their sciatic branches in rats.— Tohoku J. Exp. Med., 1970, 100, N 1, p. 61—74.
13. Kuno M., Llinas R. Alteration of synaptic action in chromatolized motoneurons of the cat.— J. Physiol., 1970, 210, N 4, p. 823—828.
14. Romanes G. The motor pools of the spinal cord.— In: Organization of the spinal cord. Progress in Brain Research Amsterdam etc., 1964, vol. 2, p. 93—119.

Кафедра нормальной физиологии  
Днепропетровского медицинского института

Поступила в редакцию  
31.III 1980 г.