

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР СПИННОГО МОЗГА ПРИ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКЕ

© 2016 г. А.А. Еремеев, Т.В. Балтина, А.М. Еремеев, М.Э. Балтин,
А.О. Федянин, И.А. Лавров

Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

E-mail: 2Anton.Eremeev@mail.ru

Поступила в редакцию 17.06.16 г.

В экспериментах на лабораторных крысах методом транскраниальной магнитной стимуляции оценено функциональное состояние структур спинного мозга при семисуточной гравитационной разгрузке. Гипогравитацию моделировали вывешиванием животных за хвост в антиортостатическом положении. Регистрировали потенциалы икроножной мышцы, вызванные магнитной стимуляцией эфферентных структур спинного мозга. Обнаружено, что гравитационная разгрузка вызывает значимые изменения параметров моторных потенциалов и времени центрального моторного проведения. Предполагаемыми причинами обнаруженных преобразований, на наш взгляд, является ограничение афферентного притока, прежде всего опорного, а также адаптация центральной нервной системы к новым условиям двигательной активности.

Ключевые слова: спинной мозг, гравитационная разгрузка, транскраниальная магнитная стимуляция, вызванные моторные потенциалы.

Гравитационная разгрузка, имеющая место при космических полетах, существенно изменяет интегральные свойства всей скелетно-мышечной системы, отдельных мышечных клеток, а также элементарные характеристики мышечных волокон [1]. В течение длительного времени этот феномен связывали со снижением в невесомости физических нагрузок и, соответственно, развитием атрофических процессов. Однако известно, что характеристики клеток скелетной мускулатуры во многом определяются влияниями со стороны мотонейронов [2,3]. О рефлекторной природе формирования «гипогравиционного двигательного синдрома» свидетельствует также высокая скорость развития регистрируемых преобразований. Актуальность исследования «командных» механизмов реорганизации моторики определяется значением этих данных для построения общих схем управления движениями и разработки стратегий восстановления двигательного контроля при целом ряде патологических состояний, в условиях невесомости, а также в период реабилитации после космических полетов. В связи с этим важным является получение прямых сведений о функциональном состоянии центральных структур нейромоторной системы (эфферентные пути

спинного мозга, мотонейрон) в условиях гравитационной разгрузки. Транскраниальная магнитная стимуляция является безопасным и безболезненным инструментом, с низким уровнем риска развития побочных эффектов [4,5]. С помощью транскраниальной магнитной стимуляции можно количественно оценить возбудимость кортикоспинальных центров пораженных и непораженных мышц, исследовать локальные сети нейронов коры головного мозга, а также спинного мозга [6]. Использование стимуляции дает новое понимание физиологии нейронных цепей и их реорганизации при изменении двигательной активности [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на нелинейных лабораторных крысах. В эксперименте антигравитационные условия моделировали вывешиванием животных за хвост в антиортостатическом (головой вниз) положении [8]. Через семь суток экспериментального воздействия регистрировали потенциалы икроножной мышцы, вызванные магнитной стимуляцией шейно-грудного и пояснично-крестцового отделов спинного мозга. Интенсивность стимулов достигала 4 Тл, длительность – 0,5 мс, частота – 0,5 имп/мин. Определяли порог возникновения, латентный период, максимальную амплитуду и длительность

Сокращение: ВМП – вызванные моторные потенциалы.

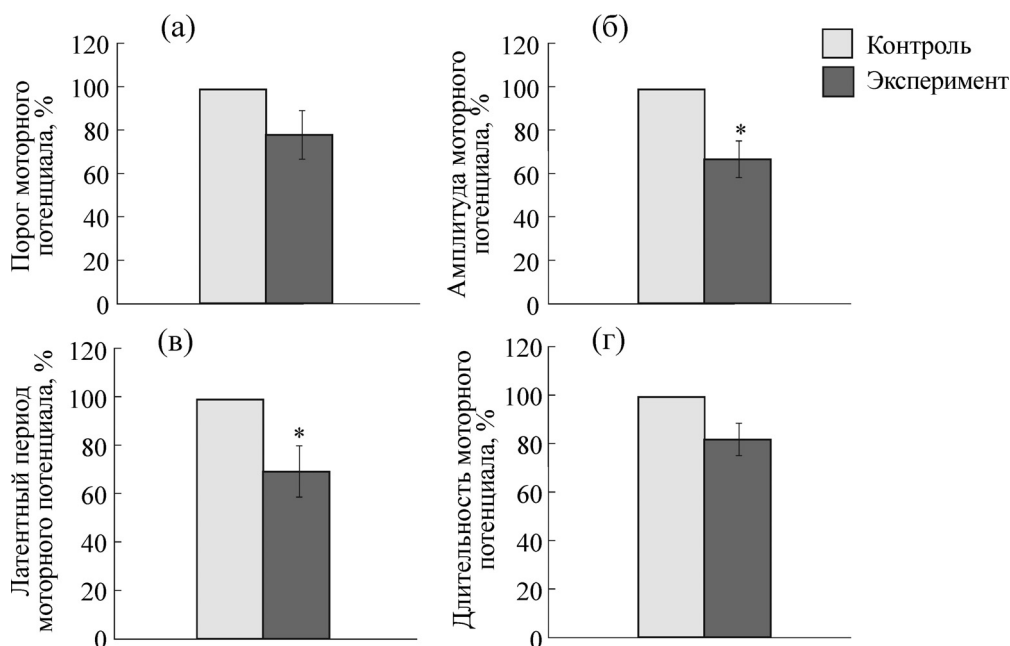


Рис. 1. Параметры вызванных моторных потенциалов икроножной мышцы крысы при стимуляции шейно-грудного отдела спинного мозга через семь суток гипогравитации: (а) – порог, (б) – амплитуда, (в) – латентный период, (г) – длительность вызванных моторных потенциалов, выраженные в процентах по отношению к контрольным значениям, принятым за 100%. * – Достоверность, $p < 0,05$.

ность вызванных моторных потенциалов (ВМП). Также оценивали разность между временем распространения импульса от момента стимуляции шейно-грудного отдела спинного мозга до момента регистрации ВМП и временем распространения импульса от момента стимуляции пояснично-крестцового отдела спинного мозга до момента регистрации ВМП – время центрального моторного проведения. Перед оценкой параметров ВМП выявляли оптимальную позицию и угол расположения катушки, при котором регистрируемые потенциалы обладали максимальной амплитудой и минимальным латентным периодом. Порог возникновения определяли как минимальную интенсивность магнитного стимула, при которой возникают отчетливые ответы в трех–пяти последовательных предъявлениях.

В экспериментах использовали исследовательскую установку «Нейро-МВП-4» фирмы «Нейрософт» (Россия). Контрольной служила группа интактных животных ($n = 5$). Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Origin. Достоверность результатов определяли по t -критерию Стьюдента.

Все процедуры исследования соответствовали Хельсинкской декларации 1975 г. и одобрены Комиссией по биоэтике Казанского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что через семь суток после воздействия экспериментальных условий параметры ВМП икроножной мышцы отличались от таковых, регистрируемых в контроле. Так, порог ВМП при стимуляции шейно-грудного отдела спинного мозга снизился до $77,1 \pm 12,1\%$ ($p > 0,05$) в сравнении с контрольными данными, принятыми за 100%, амплитуда составила $65,5 \pm 9,3\%$ ($p < 0,05$), латентный период – $68,7 \pm 11,3\%$ ($p < 0,05$), длительность ВМП – $81,6 \pm 5,8\%$ ($p > 0,05$). Результаты представлены на рис. 1.

При стимуляции пояснично-крестцового отдела спинного мозга порог ВМП икроножной мышцы составил $65,0 \pm 8,4\%$ ($p < 0,05$), амплитуда снизилась до $48,3 \pm 5,1\%$ ($p < 0,05$), латентный период – $64,1 \pm 7,7\%$ ($p < 0,05$), длительность возростала до $126,9 \pm 7,9\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Результаты представлены на рис. 2.

Изменения амплитуды и длительности ВМП, на наш взгляд, могут быть связаны с неполным количеством двигательных единиц, генерирующих потенциал действия. Показано, что при функциональных сдвигах в работе нервно-мышечного аппарата может происходить реорганизация функционирующих двигательных единиц [9]. Другой причиной регистрируемых

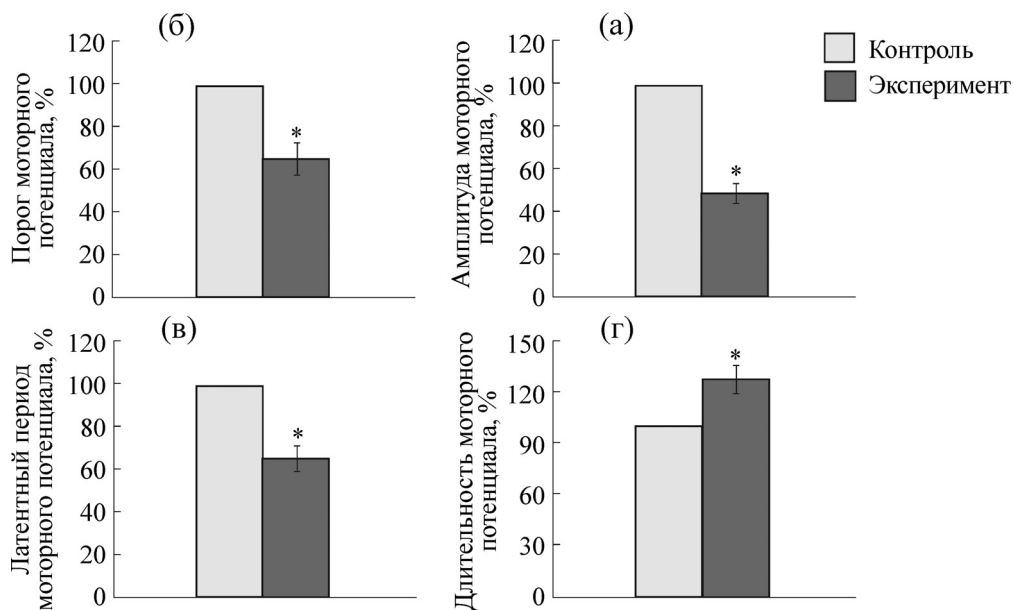


Рис. 2. Параметры вызванных моторных потенциалов икроножной мышцы крысы при стимуляции пояснично-крестцового отдела спинного мозга через семь суток гипогравитации: (а) – порог, (б) – амплитуда, (в) – латентный период, (г) – длительность вызванных моторных потенциалов, выраженные в процентах по отношению к контрольным значениям, принятым за 100%. * – Достоверность, $p < 0,05$.

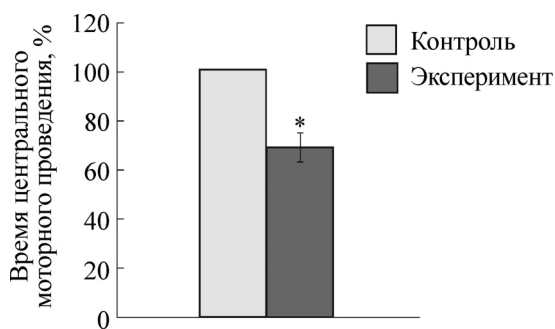


Рис. 3. Время центрального моторного проведения через семь суток гипогравитации, выраженное в процентах по отношению к контрольным значениям, принятым за 100%. * – Достоверность, $p < 0,05$.

преобразований, не исключаящей первую, могут быть процессы десинхронизации на уровне внутриспинальных эфферентных путей.

Пороги латентного периода ВМП определяют локальную возбудимость мотонейронов спинного мозга и характеризуют эффективность синаптической активации мотонейронов спинного мозга [10]. Уровень возбудимости спинальных мотонейронов имеет особое значение. Известны эксперименты и наблюдения в условиях снижения гравитационных эффектов, которые демонстрируют облегчение произвольных шаговых движений у человека [11]. В последнее десятилетие наблюдается растущий интерес к пониманию состояния нейронных спи-

нальных схем для выполнения движений [12–14]. Облегчающий эффект моделируемой невесомости может быть использован для изучения ритмогенеза спинного мозга при травмах, для вовлечения мотонейронов спинного мозга в процессы восстановления двигательных функций [15]. Регистрируемое уменьшение порога и латентного периода ВМП может свидетельствовать об увеличении эффективности передачи возбуждения в следующих структурах двигательной системы: двигательные пути спинного мозга, мотонейроны, двигательные корешки. Данное заключение подтверждается результатами оценки времени центрального моторного проведения.

Через семь суток антиортостатического вывешивания время центрального моторного проведения уменьшилось и составило $69,3 \pm 7,5\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с данными, полученными при исследовании интактных животных. Результаты представлены на рис. 3.

Известно, что время центрального моторного проведения отражает функциональное состояние внутриспинальных структур, обеспечивающих проведение возбуждения. Уменьшение определяемого показателя при опорной разгрузке может быть связано с активацией в этих условиях процессов облегчения и увеличением эффективности проведения и передачи возбуждения на уровне центральной нервной системы. В литературе описано повышение рефлекторной

возбудимости мотонейронов камбаловидной и икроножной мышц крысы при гравитационной разгрузке. Авторы объясняют обнаруженные изменения уменьшением размеров сомы нейрона и преобразованием уровня пресинаптического торможения [10] и/или развитием так называемой денервационно-подобной суперчувствительности, обуславливающей повышение рефлекторной активности [3]. Наиболее значимые изменения характеристик ВМП при стимуляции пояснично-крестцового отдела спинного мозга связаны, на наш взгляд, с полным лишением задних конечностей опорной функции при антиортостатическом вывешивании.

Таким образом, обнаруженные в проведенных экспериментах изменения параметров ВМП икроножной мышцы являются, вероятно, следствием ограничения афферентного притока, прежде всего опорного, а также адаптацией центральной нервной системы к новым условиям двигательной активности. Положительный эффект моделируемой невесомости на активность мотонейронов спинного мозга может повысить полезность спинальных методов стимуляции мозга для развития терапевтических методов для людей с ограниченными возможностями.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 15-15-20036).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. И. Григорьев, И. Б. Козловская и Б. С. Шенкман, Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова **90** (5), 508 (2004).
2. D. Pette and G. Vrbova, *Muscle & Nerve* **8** (8), 676 (1985).
3. А. А. Еремеев, М. А. Чеботарев, М. В. Кузнецов и др., *Авиакосмическая и экологическая медицина* **49** (1), 32 (2015).
4. M. Hallett, *Neuron* **55** (2), 187 (2007).
5. M. Loporto, C. McAllister, J. Williams, et al., *J. Mot. Behav.* **43** (5), 361 (2011).
6. G. W. Thickbroom, *Exp. Brain. Res.* **180** (4), 583 (2007).
7. M. Cortes, R. M. Black-Schaffer, and D. J. Edwards, *Neuromodulation* **15** (4), 316 (2012).
8. E. R. Morey-Holton and R. K. Globus, *J. Appl. Physiol.* **92** (4), 1367 (2002).
9. Л. О. Бадалян и И. А. Скворцов, *Клиническая электроэнцефалография: Руководство для врачей*. (Медицина, М., 1986).
10. S. Groppa, A. Oliviero, A. Eisen, et al., *Clin. Neurophysiol.* **123** (5), 858 (2012).
11. V. R. Edgerton, G. Courtine, Y. P. Gerasimenko, et al., *Brain Res. Rev.* **57** (1), 241 (2008).
12. H. Hultborn, *J. Physiol.* **533** (1), 5 (2001).
13. V. A. Selionov, I. A. Solopova, D. S. Zhvansky, et al., *Neuroscience* **235** (3), 96 (2013).
14. R. van den Brand, J. Heutschi, Q. Barraud, et al., *Science* **336** (6085), 1182 (2012).
15. Y. Gerasimenko, R. R. Roy, and V. R. Edgerton, *Exp. Neurol.* **209** (2), 417 (2008).
16. L. De-Doncker, M. Kasri, and M. Falempin, *Exp. Neurol.* **201**(2), 368 (2006).

Changes in the Functional State of the Spinal Cord Cellular Structures under Gravitational Unloading

A.A. Eremeev, T.V. Baltina, A.M. Eremeev, M.E. Baltin, A.O. Fedianin, and I.A. Lavrov

Kazan Federal University, Kremlevskaya ul. 18, Kazan, 420008 Russia

In experiments with laboratory rats using transcranial magnetic stimulation we evaluated a functional state of the spinal cord structures under gravitational unloading lasted for 7 days. Hypogravity was simulated by means of an animal tail suspension in the antiorthostatic position. Potentials evoked by magnetic stimulation of efferent structures of the spinal cord were recorded from gastrocnemius muscle. We found that gravitational unloading causes significant changes in parameters of motor potentials and conduction velocity of motor signals. We think that the limitation of the afferent inflow, first of all the motor one as well as adaptation of the central nervous system to a new condition of motor activity are assumed to produce the observed changes.

Key words: spinal cord, gravitational unloading, transcranial magnetic stimulation, evoked motor potentials