

УДК 612.75;612.8

## НЕЙРОМОТОРНЫЙ АППАРАТ В УСЛОВИЯХ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ: ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Еремеев А.А.<sup>1</sup>, Чеботарев М.А.<sup>1</sup>, Кузнецов М.В.<sup>1</sup>, Балтин М.Э.<sup>1</sup>, Шенкман Б.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

<sup>2</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

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

*Исследовали функциональное состояние центральных и периферических структур нейромоторного аппарата икроножной мышцы (ИМ) крысы в условиях моделирования гравитационной разгрузки. Опытные условия создавали вывешиванием животных за хвост в антиорто-статическом (головой вниз) положении. Через 7, 14, 21 и 35 сут воздействия моделированной микрогравитации регистрировали электрические ответы ИМ, вызванные раздражением седалищного нерва (рефлекторный (Н), моторный (М) ответы). Показано, что пороги регистрируемых потенциалов снижались на всех сроках тестирования, амплитуда увеличивалась (Н-ответ – на всех сроках тестирования, М-ответ – через 35 сут гравитационной разгрузки). Результаты экспериментов свидетельствуют об изменении состояния двигательных центров, модулирующих свойства и характеристики периферических звеньев нейромоторного аппарата. Причиной регистрируемых преобразований может являться ограничение афферентного притока.*

Ключевые слова: гравитационная разгрузка, нейромоторный аппарат, двигательный центр.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 1. С. 32–36.

Гравитация – один из наиболее значимых природных факторов, сыгравший существенную роль в эволюции функциональных систем наземных животных и человека, в частности, двигательного аппарата.

В настоящее время известно, что в условиях ограничения действия силы тяжести существенно изменяются интегральные свойства мышечной системы и отдельных мышечных групп (сила, работоспособность), а также элементарные характеристики мышц (тонус, объем, структура сократительного аппарата, его энергетический потенциал) [1]. Влияния гравитационной разгрузки на свойства и характеристики различных звеньев двигательного аппарата во многом соответствуют эффектам гипокинезии другого характера (иммобилизация, денервация и т.д.) [2, 3]. Известно, что мотонейрон во многом определяет характеристики сарколеммы, саркоплазматического ретикулула, характер

энергетического метаболизма, набор изоформ сократительных и регуляторных белков и другие характеристики мышечных волокон. Однако в литературе недостаточно информации о принципах управления движениями в условиях, нарушающих и/или ограничивающих моторику, и, как следствие, остается невыясненным большое количество фундаментальных и прикладных вопросов, ответы на которые позволили бы лучше понять механизмы компенсаторно-восстановительной реорганизации двигательного контроля и предложить адекватные способы увеличения эффективности таких перестроек.

Целью данной работы являлась оценка функционального состояния нейромоторного аппарата (спинальные мотонейроны – иннервируемые мышечные волокна) икроножной мышцы (ИМ) крысы в условиях гравитационной разгрузки.

### Методика

Исследование проводили на 27 лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 130–150 г. Опытные условия создавали вывешиванием животных за хвост в антиорто-статическом (головой вниз) положении [4, 5]. Через 7, 14, 21 и 35 сут воздействия микрогравитации у крыс под уретановым наркозом (1,3 г/кг, в/м) регистрировали электрические ответы ИМ, вызванные раздражением седалищного нерва одиночными прямоугольными импульсами длительностью 0,5 мс с частотой 0,5 имп/мин. Интенсивность стимулов варьировала от 0,3 до 30 В. В экспериментах использовали оригинальную исследовательскую установку на базе электромиографа MG-42 фирмы «Медикор», процессора Pentium и программного обеспечения Miograph.

Регистрировали моторный (М) ответ, являющийся электрическим потенциалом мышцы, возникающим при раздражении эфферентов. Методом моносинаптического тестирования рефлекторного (Н) ответа, представляющего собой реакцию двигательного центра на афферентную стимуляцию, оценивали рефлекторную возбудимость спинальных

мотонейронов. Определяли порог возникновения и максимальную амплитуду вызванных потенциалов. Вычисляли значение отношения максимальных амплитуд рефлекторного и моторного ответов  $[(H_{max}/M_{max}) \cdot 100 \ %]$ .

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

### Результаты и обсуждение

Электромиографическое исследование позволяет с большой степенью точности изучить динамику реорганизации двигательных единиц, дает возможность судить о функциональном состоянии любого звена в сложной цепи взаимодействия различных элементов нейромоторного аппарата – мотонейрона, его аксона, нервно-мышечной передачи и мышечных волокон [6]. В проведенных экспериментах обнаружено, что при моделировании гравитационной разгрузки параметры регистрируемых в ИМ электрических потенциалов, вызванных стимуляцией седалищного нерва, отличались от таковых, регистрируемых при исследовании интактных животных.

#### Моторный ответ ИМ крысы

Через 7 сут воздействия микрогравитации порог М-ответа составил  $78,2 \pm 7,8 \ %$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Через 14 сут величина порога уменьшалась и достигала  $31,6 \pm 7,3 \ %$  ( $p < 0,05$ ). Через 21 сут значение порога составило  $40,1 \pm 9,4 \ %$  ( $p < 0,05$ ), через 35 сут –  $71,5 \pm 12,5 \ %$  ( $p < 0,05$ ) от контроля. Результаты представлены на рис. 1, А.

Амплитуда М-ответа ИМ крысы через 7 сут гравитационной разгрузки незначительно отличалась от контрольных значений и составила  $111,3 \pm 7,5 \ %$  ( $p > 0,05$ ). Через 14 сут величина амплитуды М-ответа достигала  $115,4 \pm 8,5 \ %$  ( $p > 0,05$ ); через 21 сут –  $113,7 \pm 9,4 \ %$  ( $p > 0,05$ ) по сравнению с контролем. Через 35 сут амплитуда моторного ответа увеличивалась до  $130,9 \pm 11,1 \ %$  ( $p < 0,05$ ). Результаты представлены на рис. 1, Б.

В исследованиях с участием людей при моделировании гипогравитации описаны изменения электромиографических параметров, характеризующих состояние центральных и периферических звеньев

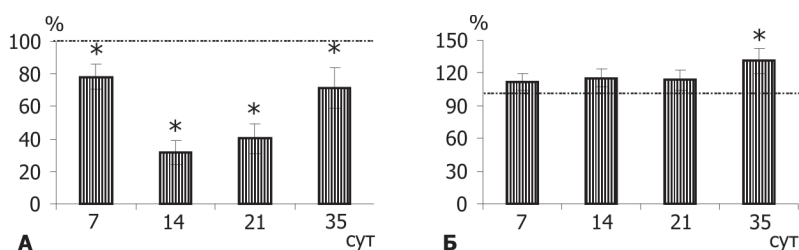


Рис. 1. Значения параметров моторного ответа ИМ крысы на разных сроках гравитационной разгрузки.

Здесь и на рис. 2, 3 по оси абсцисс: сутки воздействия микрогравитации. По оси ординат: А – значения порога, Б – значение амплитуды моторного ответа, выраженные в процентах по отношению к контролю.

Здесь и на рис. 2, 3 прерывистая линия – контрольные значения, принятые за 100 %; \* – достоверность,  $p < 0,05$

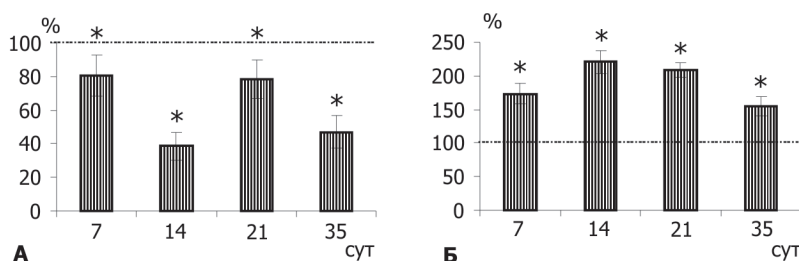


Рис. 2. Значения параметров рефлекторного ответа ИМ крысы на разных сроках гравитационной разгрузки.

По оси ординат: А – значения порога, Б – значения амплитуды рефлекторного ответа, выраженные в процентах по отношению к контролю

двигательной системы [7, 8]. Обнаруженное в проведенных экспериментах снижение порога М-ответа ИМ может являться следствием увеличения возбудимости эфферентов соответствующих спинальных мотонейронов в результате изменения их функционального состояния. Возрастание амплитуды моторных потенциалов (35 сут), по-видимому, обусловлено повышением синхронности реакции двигательных единиц на стимул в результате их реорганизации после изменений условий моторики. Показано, что при функциональных сдвигах в работе нервно-мышечного аппарата может происходить не только снижение числа функционирующих двигательных единиц по сравнению с нормой, но и его повышение [9]. У обследуемых в условиях иммерсионной гипокинезии при реализации движения могут рекрутироваться новые двигательные единицы, а задействованные – увеличивать частоту импульсации [10]. Процессы, развивающиеся в мышце, как предполагается, тесно связаны с параметрами рефлекторных реакций. Данное заключение полностью подтверждается результатами изучения характеристик Н-ответа ИМ.

#### Рефлекторный ответ ИМ крысы

Порог рефлекторного ответа ИМ крысы через 7 сут антиортостатического вывешивания составил

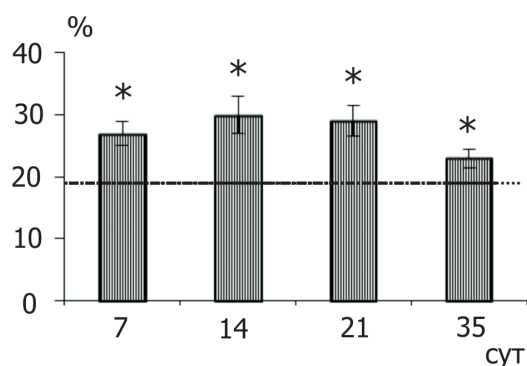


Рис. 3. Отношение максимальных амплитуд рефлекторного и моторного ответов ИМ крысы на разных сроках гравитационной разгрузки.

По оси ординат: значения  $(H_{\max}/M_{\max}) \cdot 100 \%$

80,5 ± 12,5 % от контроля ( $p < 0,05$ ). Через 14 сут воздействия экспериментальных условий, величина порога снижалась и составила 38,7 ± 8,4 % ( $p < 0,05$ ), через 21 сут – 78,4 ± 11,5 % ( $p < 0,05$ ) и через 35 сут – 47,0 ± 9,5 % ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными контрольной группы. Результаты представлены на рис. 2, А.

Амплитуда рефлекторного ответа ИМ крысы через 7 сут гравитационной разгрузки увеличилась и составила 173,3 ± 15,4 % от контроля ( $p < 0,05$ ). Через 14 сут амплитуда Н-ответа возросла до 220,5 ± 16,7 % ( $p < 0,05$ ). Через 21 сут величина амплитуды составила 208,3 ± 10,3 % ( $p < 0,05$ ) через 35 сут – 154,6 ± 15,2 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями, зарегистрированными у интактных животных. Результаты представлены на рис. 2, Б.

Н-ответ моделирует моносинаптическое проведение через ЦНС сигналов, функционально важных для реализации двигательной функции и используется для оценки рефлекторной возбудимости спинальных мотонейронов [11]. Показанные в ходе эксперимента изменения параметров Н-ответа ИМ (снижение порога и увеличение амплитуды) указывают на повышение возбудимости мотонейронов соответствующего двигательного центра. В исследованиях, выполненных после длительных космических полетов, у большинства членов экипажей также выявлялись признаки резкого облегчения в системе спинальных рефлекторных механизмов, проявлявшиеся существенным снижением порогов, увеличением амплитуды и расширением рефлексогенной зоны ахиллова Т-рефлекса, а в некоторых случаях – появлением клонической активности [12].

Была дана оценка значения отношения максимальных амплитуд Н- и М-ответов ИМ. Обнаружено, что значение  $H_{\max}/M_{\max}$ , определяемое на всех исследуемых сроках воздействия микрогравитации, увеличивалось по сравнению с результатами, полученными в контрольной серии экспериментов.

При исследовании интактных животных отношение максимальных амплитуд Н- и М-ответов ИМ составило 19,0 ± 1,3 %. Через 7 сут после разгрузки задних конечностей величина  $H_{\max}/M_{\max}$  достигала 27,0 ± 2,0 % ( $p < 0,05$ ), через 14 сут – 30,0 ± 3,0 % ( $p < 0,05$ ), через 21 сут 29,0 ± 2,5 % ( $p < 0,05$ ), через 35 сут – 23,0 ± 1,5 % ( $p < 0,05$ ) от контроля. Результаты представлены на рис. 3.

Отношение максимальных амплитуд рефлекторного и моторного ответов считается точным показателем, отражающим количество возбуждаемых альфа-мотонейронов при афферентной стимуляции [13]. Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют об увеличении пула мотонейронов спинального двигательного центра, реагирующего на раздражение и соответственно сужение подпороговой каймы.

В литературе описано увеличение рефлекторной возбудимости мотонейронов камбаловидной мышцы крыс при гравитационной разгрузке. Авторы связывают обнаруженные изменения с уменьшением размеров сомы нейрона и преобразованием уровня пресинаптического торможения [14]. Данное объяснение не является единственно возможным. В ряде исследований показано, что моделирование гипогравитации может приводить к денервационно-подобным перестройкам [2]. Еще в 1949 г. авторы работы [15] обнаружили, что при перерезке нерва денервированная часть клеток-мишеней может становиться более чувствительной к оставшемуся афферентному входу. Подобное явление известно как «закон денервации». Денервационная суперчувствительность может вести к увеличению рефлекторной активности [16]. В условиях антиортостатического вывешивания происходит нарушение опорной чувствительности, которой отводится большая доля участия в двигательном контроле. В частности установлено, что опорная афферентация выполняет роль триггера в системе позно-тонических реакций [1]. Механические раздражения стопы ограничивают или предотвращают изменения в скелетных мышцах в условиях гипогравитации [17, 18]. Вероятно, обнаруженное в проведенных экспериментах увеличение возбудимости мотонейронов ИМ является следствием ограничения афферентного притока, возможно, в том числе и опорного, а также адаптацией центральной нервной системы к новым условиям двигательной активности.

#### Выводы

1. Порог моторного ответа ИМ крысы при гравитационной разгрузке снижается, амплитуда увеличивается (35 сут воздействия экспериментальных условий).
2. Рефлекторная возбудимость спинального двигательного центра ИМ крысы, определяемая по

характеристикам Н-ответа, в условиях гравитационной разгрузки повышается.

3. Гипоафферентация играет ключевую роль в изменении состояния двигательных центров, модулирующих свойства и характеристики периферических звеньев нейромоторного аппарата.

Авторы выражают благодарность члену-корреспонденту РАН, профессору, ведущему специалисту ГНЦ РФ – ИМБП РАН Инесе Бенедиктовне Козловской за содействие и полезные консультации при проведении исследования, а также профессору Казанского университета Иллариону Николаевичу Плещинскому за ценные замечания при обсуждении полученных результатов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 15-04-05951.

#### Список литературы

1. Григорьев А.И., Козловская И.Б., Шенкман Б.С. Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 5. С. 508–521.  
Grigoriev A.I., Kozlovskaya I.B., Shenkman B.S. The role of support afferents in organisation of the tonic muscle system // Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I. M. Sechenova. 2004. V. 9. № 5. P. 508–521.
2. Бабакова Л.Л., Краснов И.Б., Поздняков О.М. Влияние 3-месячного моделирования эффектов невесомости на структурную организацию нервно-мышечного аппарата камбаловидной мышцы крыс // Авиакосм. и экол. мед. 2008. Т. 42. № 4. С. 31–35.  
Babakova L.L., Krasnov I.B., Pozdnyakov O.M. Impact of 3-month simulation of the microgravity effects on the neuromuscular junction structure in rats m. soleus // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2008. T. 42. № 4. P. 31–35.
3. Bayol S., Loughna P.T., Brownson C. Phenotypic expression of IGF binding protein transcripts in muscle, in vitro and in vivo // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. V. 273. № 1. P. 282–286.
4. Ильин Е.А., Новиков В.Е. Стенд для моделирования физиологических эффектов невесомости в лабораторных экспериментах с крысами // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1980. Т. 24. № 3. С. 79–80.  
Ilyin E.A., Novikov V.E. Stand for modelling the physiological effects of weightlessness in laboratory experiments with rats // Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina. 1980. V. 24. № 3. P. 79–80.
5. Morey-Holton E.R., Globus R.K. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects // J. Appl. Physiol. 2002. V. 92. P. 1367–1377.
6. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог, 1997.  
Gekht B.M., Kasatkina L.F., Samoylov M.I., Sanadze A.G. Electromyography in the diagnosis of neuromuscular diseases. Taganrog, 1997.
7. Gazenko O.G., Grigoriev A.I., Kozlovskaya I.B. Mechanisms of acute and chronic effects of microgravity // Physiologist. 1986. V. 29. P. 48–50.
8. Kozlovskaya I.B., Dmitrieva I.F., Grigorieva L.S. et al. Gravitational mechanisms in the motor system. Studies in real and simulated weightlessness // Stance and Motion: Facts and Concepts / V.S. Gurfinkel, M.E. Ioffe, J. Massion, J.P. Roll, eds. 1988. P. 37–48.
9. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография: Руководство для врачей. М., 1986.  
Badalyan L.O., Skvortsov I.A. Clinical electroneuro-myography: A Guide for Physicians. Moscow, 1986.
10. Киренская А.В., Козловская И.Б., Сирота М.Г. Влияние иммерсионной гипокинезии на характеристики ритмической активности двигательных единиц камбаловидной мышцы // Физиология человека. 1986. Т. 12. С. 617–632.  
Kirenskaya A.V., Kozlovskaya I.B., Sirota M.G. Effect of immersion hypokinesia on the characteristics of the rhythmic activity of the motor units of the soleus muscle // Fiziologiya cheloveka. 1986. V. 12. P. 617–632.
11. Cho S.H., Lee J.H. Comparison of the amplitudes of the H-reflex of post-stroke hemiplegia patients and normal adults during walking // J. Phys. Ther. Sci. 2013. V. 25. № 6. P. 729–732.
12. Kozlovskaya I.B., Kreidich Yu.V., Rakhmanov A.S. Mechanisms of the effects of weightlessness on the motor system of man // Physiologist. 1981. V. 24. P. 559–564.
13. Pensini M., Martin A. Effect of voluntary contraction intensity on the H-reflex and V-wave response // Neurosci. Lett. 2004. V. 367. P. 369–374.
14. De-Doncker L., Kasri M., Falempin M. Soleus motoneuron excitability after rat hindlimb unloading using histology and a new electrophysiological approach to record a neurographic analogue of the H-reflex // Experim. Neurol. 2006. V. 201. P. 368–374.
15. Cannon W.B., Rosenblueth A. The supersensitivity of denervated structures: a law of denervation. N.Y., 1949.
16. Goldberger M. Motor recovery after lesions // Trends Neurosci. 1980. V. 3. № 11. P. 288–291.
17. Шенкман Б.С., Подлубная З.А., Вихлянцев И.М. и др. Сократительные характеристики и белки саркомерного цитоскелета волокон m. soleus человека в условиях гравитационной разгрузки. Роль опорного стимула // Биофизика. 2004. Т. 49. № 5. С. 881–890.  
Shenkman B.S., Podlubnaya Z.A., Vikhlyantsev I.M. et al. Human soleus fibers contractile characteristics and sarcomeric cytoskeletal proteins after gravitational unloading. Contribution of support stimulus // Biofizika. 2004. V. 49. № 5. P. 881–890.
18. Miller T.F., Saenko I.V., Popov D.V. et al. Effect of mechanical stimulation of the support zones of soles on the muscle stiffness in 7-day dry immersion // J. Gravit Physiol. 2004. V. 11. № 2. P. 135–136.

Поступила 10.09.2014

**NEUROMOTOR APPARATUS IN THE  
CONDITION OF GRAVITATIONAL  
UNLOADING: CENTRAL AND PERIPHERAL  
EFFECTS**

**Eremeev A.A., Chebotarev M.A.,  
Kuznetsov M.V., Baltin M.E., Shenkman B.S.**

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).  
2015. V. 49. № 1. P. 32–36

*The functioning of central and peripheral structures of the gastrocnemius m. neuromotor apparatus was studied in rats exposed to simulated gravitational unloading.*

*Gastrocnemius reflex (H) and motor (M) responses evoked by electrical stimulation of the sciatic nerve were measured after 7, 14, 21 and 35 days of tail-suspension. It was shown that thresholds of registered potentials went down on all days of testing; the H-amplitude rose during every testing and M-amplitude rose after 35 days of the gravitational unloading. Results of the experiments indicate changes in the functioning of motor centers that modulate properties and characteristics of peripheral neuromotor structures. The observed rearrangements can be caused by reduction of the afferent inflow.*

Key words: gravitational unloading, neuromotor apparatus, motor center.