

Министерство образования и науки РФ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Специальность: 012000 – физиология

Специализация: 012001 – физиология человека и животных

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Дипломная работа

ВЛИЯНИЕ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ НА
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ

Работа завершена:

" ___ " _____ 20__ г. _____ (А.Ф. Нуриева)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель
к.б.н., доцент,

" ___ " _____ 20__ г. _____ (А.А. Еремеев)

Заведующий кафедрой
д.б.н., профессор

" ___ " _____ 20__ г. _____ (Г.Ф. Ситдикова)

Казань–2014

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Введение	4
1 Обзор литературы	6
1.1 Функциональное состояние организма в условиях гравитационной разгрузки	6
1.2 Сократительные свойства мышечных волокон при гравитационной разгрузке	9
1.3 Способы моделирования микрогравитации в наземных условиях	11
1.3.1 Сухая иммерсия	11
1.3.2 Антиортостатическая гипокинезия	12
1.3.3 Антиортостатическое вывешивание	13
1.4 Электрическая стимуляционная миография	14
1.5 Магнитная стимуляционная миография	17
Экспериментальная часть	20
2 Материалы и методы	20
3 Результаты и обсуждение	23
3.1 Влияние гравитационной разгрузки на площадь поперечного сечения икроножной и камбаловидной мышцы крысы	23
3.2 Влияние гравитационной разгрузки на массу мышц голени крысы	25
3.3 Влияние гравитационной разгрузки на амплитуду произвольной электрической активности большеберцовой и икроножной мышцы крысы	27
3.3.1 Влияние гравитационной разгрузки на параметры моторного ответа икроножной мышцы крысы	28
3.4 Параметры вызванных моторных потенциалов икроножной мышцы при магнитной стимуляции грудного отдела спинного мозга крысы	29
3.4.1 Параметры вызванных моторных потенциалов икроножной мышцы при магнитной стимуляции крестцового отдела спинного мозга крысы	30
3.4.2 Время центрального моторного проведения при гравитационной разгрузке	32
ВЫВОДЫ	34
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	35

Список сокращений

ББМ – большеберцовая мышца

ВЦМП – время центрального моторного проведения

ВМП – вызванный моторный потенциал

МН – мотонейрон

М-ответ – прямой мышечный ответ

ИМ – икроножная мышца

КМ – камбаловидная мышца

СМ – спинной мозг

МС – магнитная стимуляция

АНОГ – антиортостатическая гипокинезия

ВМО – вызванный моторный ответ

СРВ – скорость распространения возбуждения

ЭМГ – электромиография

Введение

Одним из наиболее важных и актуальных направлений физиологии и медицины, требующим особого внимания, является изучение природы двигательных патологий и разработка систем их профилактики. Гравитационная разгрузка, имеющая место при космических полетах существенно изменяет интегральные свойства мышечной системы и отдельных мышечных групп (сила мышц, работоспособность), а также элементарные характеристики мышц (тонус, объем, структура сократительного аппарата, его энергетический потенциал).

Последствия гипогравитации, составляющие основу гипогравитационного двигательного синдрома, хорошо исследованы в скелетных мышцах: это мышечная атрофия, уменьшение силы сокращения волокон, снижение выносливости к нагрузке и устойчивости к утомлению [Григорьев , 2004]. Также показано, что наиболее уязвимыми к устранению действия гравитации являются мышцы, выполняющие функцию поддержания позы, например, камбаловидная мышца.

Важным представляется получение прямых сведений о функциональном состоянии всех звеньев нейро-моторной системы в условиях гравитационной разгрузки. Актуальность исследования «командных» механизмов реорганизации моторики определяется значением этих данных для построения общих схем управления движениями и разработки стратегий лечения и приемов, способных ускорить восстановление двигательного контроля при целом ряде патологических состояний, в условиях невесомости, а также в период реабилитации после космических полетов.

Целью настоящей работы являлась оценка функционального состояния центральных и периферических структур нейро-моторного аппарата мышц голени крысы в условиях гравитационной разгрузки.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Определить площадь поперечного сечения икроножной и камбаловидной мышцы крысы при гравитационной разгрузке.
2. Выявить изменения массы мышц голени крысы при гравитационной разгрузке.
3. Проанализировать параметры моторного ответа икроножной мышцы крысы при гравитационной разгрузке.
4. Оценить параметры вызванных моторных потенциалов икроножной мышцы крысы при магнитной стимуляции грудного и крестцового отделов спинного мозга при гравитационной разгрузке.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Функциональное состояние организма в условиях гравитационной разгрузки

В невесомости и при длительном ограничении двигательной активности структурные изменения мышечных волокон в значительной степени сопровождаются снижением их функциональных возможностей и работоспособности человека, что в свою очередь сильно затрудняет последующую реабилитацию как двигательной, так и других систем [Козловская, Шенкман, 1997]. Следовательно, задачи управления сократительными возможностями мышечной системы диктуют необходимость более глубокого и всестороннего исследования базисных закономерностей мышечной пластичности в условиях повышенной и пониженной сократительной активности мышц. Однако до настоящего времени недостаточно изучены пусковые стимулы, определяющие изменения размеров мышечных волокон в условиях реальной или моделируемой гравитационной разгрузки.

Проведение медико–биологических экспериментов по моделированию эффектов космического полета на животных предоставляет возможность исследования на тканевом и клеточном уровнях. Освоения человеком космического пространства в течение последних четырех десятилетий однозначно показали, что гравитация играет важную роль в определении функций различных физиологических систем.

Состояние невесомости в начальный период часто вызывает нарушения пространственной ориентации, иллюзорные ощущения и симптомы болезни движения (головокружение, дискомфорт в желудке, тошнота и рвота), что связывают главным образом с реакциями вестибулярного аппарата и приливом крови к голове [Котовская с соавт.,

2010]. Наблюдаются изменения субъективного восприятия нагрузок и некоторые другие изменения, вызываемые реакциями чувствительных органов, которые настроены на земную силу тяжести [Черепяхин с соавт., 1997]. Невесомость влияет на баланс жидкости в организме, обмен белков, жиров, углеводов, минеральный обмен, а также на некоторые эндокринные функции [Оганов с соавт., 2010]. Наблюдаются потери воды, электролитов (в частности, калия, натрия), хлоридов и другие изменения в обмене веществ [Шульженко с соавт., 1976]. Ослабление действия внешних сил на структуры, несущие весовую нагрузку, приводит к потере кальция и других веществ, важных для поддержания прочности костей [Григорьева с соавт., 1987]. После длительного воздействия невесомости возможны явления легкой мышечной атрофии, некоторая слабость мускулатуры конечностей и т.д. [Burke, 1981].

В условиях реальной и моделируемой невесомости происходят глубокие нарушения деятельности всех звеньев двигательной системы, объединяемые в понятие «гипогравитационного двигательного синдрома» [Nagy *et al.*, 2000]. Среди этих нарушений ведущую роль занимает снижение сократительных возможностей скелетных мышц, обусловленное изменениями структуры [Шенкман с соавт., 2004] и функции скелетных мышц [Edgerton *et al.*, 2000]. Подобная перестройка мышечной системы обусловлена двумя основными ее качествами - гравитационной зависимостью и чрезвычайной пластичностью [Жуков с соавт., 1981]. И. Б. Козловская с сотрудниками (2004) предположили, что снижение сократительных свойств скелетных мышц при переходе к невесомости обуславливается рефлекторным снижением мышечного тонуса, обуславливаемым в свою очередь устранением опоры. В дальнейшем это предположение было подтверждено в ряде исследований, показавших, что глубина снижения скоростно-силовых свойств в условиях микрогравитации существенно различается, будучи более выраженной в мышцах тонических («антигравитационных») [Desplanches *et al.*, 1987]. Существенно расширили и углубили представление о ведущей роли фактора опоры в развитии

изменений мышечных свойств в невесомости результаты исследований активности двигательных единиц трехглавой мышцы голени в иммерсии. Было показано, что устранение опоры сопровождается изменением порядка рекрутирования двигательных единиц в экстензорах голени, отчетливо суппрессируя активность единиц малых (тонических) и облегчая активность единиц больших (фазических) [Киренская с соавт., 1986]. Все сказанное выше указывает на важность получения прямых данных об изменении скоростно-силовых свойств камбаловидной и икроножной мышц как при опорной разгрузке, так и с применением искусственной опоры в этих условиях, однако до настоящего времени таких данных нет.

Результаты физиологических и морфофизиологических исследований в модельных условиях и в невесомости легли в основу представления о тесной связи большинства обуславливаемых гипогравитацией двигательных нарушений с устранением опорных нагрузок, играющих важную роль в системе контроля тонической мышечной активности [Козловская с соавт., 2007]. Исследуя изменения тонуса мышц голени в экспериментальных ситуациях, различающихся степенью опорной разгрузки, обнаружено, что скорость развития тонических сдвигов в мышцах-разгибателях прямо зависела от степени их безопорности [Гевлич с соавт., 1987].

Результатом атрофических изменений мышц является снижение их функциональных возможностей. Известно, что белок является не только строительным элементом клетки, он также обеспечивает основную функцию мышцы — сокращение. Поддержание или изменение мышечной массы осуществляется за счет изменения соотношения скоростей синтеза и распада белка. Интенсивность и специфичность этих процессов регулируется с помощью многочисленных сигнальных механизмов, результатом взаимодействия которых является формирование качественного и количественного белкового состава мышечного волокна. У нас в стране широко развернута экспериментальная работа с лабораторным моделированием невесомости (погружение в воду, пребывание в

горизонтальном положении, ограничение подвижности). В такого рода экспериментах изучаются эффекты, обусловленные снижением величины и отсутствием колебаний гидростатического давления крови, уменьшением весовой нагрузки на опорные структуры, состоянием гиподинамии, т. е. теми факторами, значение которых в развитии нарушений, обусловленных влиянием невесомости на организм, по-видимому, является ведущим. Отсюда становится яснее одна из важнейших сторон гипокинезии и ее микрогравитационного варианта (гиподинамии) — многогранное отрицательное влияние на многие системы.

Следовательно, обусловленные снятием весовой нагрузки в условиях невесомости и гипокинезии изменения состояния костной ткани в ряде случаев являются умеренными, а мышечных тканей — существенными. Выраженность отмеченных адаптивных сдвигов значительно варьирует для различных костей скелета и различных мышечных групп.

1.2 Сократительные свойства мышечных волокон при гравитационной разгрузке

Известно, что продолжительная невесомость сопровождается снижением тонуса, уменьшением силы и выносливости скелетных мышц человека [Fitts *et al.*, 2010]. На уровне одиночного мышечного волокна гравитационная разгрузка сопровождается атрофическими изменениями — уменьшением объема миофибриллярного аппарата и снижением основных сократительных характеристик. Основными причинами снижения сократительных свойств одиночных мышечных волокон при гравитационной разгрузке являются отсутствие напряжения, в связи с устранением силы тяжести, и уменьшение нейромышечной активности. Сопутствующим условием невесомости является устранение опоры, которое приводит к уменьшению активности опорного афферентного входа и сопровождается снижением тонической мышечной активности [Григорьев с соавт., 2004].

Установлено, что вследствие устранения опорной нагрузки снижается активность «медленных» двигательных (моторных) единиц, - это в свою очередь неизбежно приводит к бездействию или обездвиживанию мышечных волокон соответствующего типа. Вместе с тем, в отсутствии физических нагрузок в условиях невесомости и при антиортостатической гипокинезии в скелетных мышцах наблюдается гипотрофия вплоть до полной атрофии, выражающаяся в снижении площади поперечного сечения мышечных волокон и уменьшении содержания мышечных белков. Особенно сильно это выражено в гравитационно-зависимых мышцах (например, в камбаловидной). Показано также, что при гравитационной разгрузке, вероятно, в результате атонии, снижается интенсивность протеосинтеза мышечных белков и усиливается протеолиз [Подлубная с соавт., 2004]. Атрофия мышц, понимаемая как редукция мышечной массы, является естественным и постоянным следствием пребывания млекопитающего в условиях гипокинезии различного характера, гравитационной разгрузки (реальной или моделируемой) или иммобилизации мышцы. Эта редукция, как было отмечено выше, сопровождается снижением сократительных возможностей как целой мышцы, так и ее отдельных волокон.

Сама опорная стимуляция целиком или частично предотвращает атрофию скелетных мышц при реальной или моделируемой гравитационной разгрузке в отсутствие нагруженного сокращения мышцы [Widrick *et al.*, 2001]. Однако осталось невыясненным, предотвращает ли такое профилактическое воздействие изменение соотношения тяжелых цепей миозина в «быструю» сторону. Вопрос о соотношении вклада центрального и локального уровня регуляции мышечной деятельности в поддержание ее миозинового фенотипа остается открытым. Пребывание в условиях реальной или моделированной микрогравитации приводит к развитию структурно-функциональных изменений волокон постуральных мышц вследствие снижения их сократительной активности. Так, недавно было показано, что продолжительная моделируемая гравитация (3 мес и более) помимо

дистрофических изменений в волокнах поперечно-полосатых мышц ведет к их дегенерации и развитию жировой дистрофии [Hauschka *et al.*, 1988]

Все животные являются уникальными по паттерну распределения мышечных волокон и композиции мышц. С увеличением размера и веса животного увеличивается пропорция мышечных волокон быстрого типа. Необходимо также учитывать, что у одного биологического вида одна и та же мышца может состоять из медленно сокращающихся волокон, тогда как у другого эта же мышца может содержать значительное количество быстрых волокон. Это может быть связано с поведением животного, под которым мы понимаем всю совокупность проявлений внешней, преимущественно двигательной активности животного, направленной на установление жизненно необходимых связей организма со средой. Однако на сегодняшний день практически нет сравнительных данных сократительных свойств одиночных волокон скелетных мышц млекопитающих. Такой анализ важен в связи с расширением числа видов млекопитающих, используемых в полетных экспериментах с тем, чтобы изучить действие экстремальных факторов космического полета, в первую очередь микрогравитации, на организм животных, отличающихся по характеру обмена и реактивности.

Известным последствием гравитационной разгрузки (в частности, космического полета) как у человека, так и у животных является потеря массы мышц, особенно тех, которые участвуют в поддержании позы тела в условиях земной гравитации [Португалов с соавт., 1976; Shenkman *et al.*, 1994].

1.3 Способы моделирования микрогравитации в наземных условиях

1.3.1 Сухая иммерсия

Наиболее перспективными в исследованиях двигательных эффектов гипогравитации у человека оказались иммерсия (погружение в жидкую среду,

равную по плотности тканям человеческого организма) [Шульженко с соавт., 1975] и антиортостатическая гипокинезия [Сорокин с соавт., 1969].

Разработанный как наземное средство моделирования условий микрогравитации метод сухой иммерсии заключается в погружении испытуемого в ванну с термостатируемой водой. При этом испытуемый отделен от воды водонепроницаемой тонкой тканью, площадь которой существенно превышает площадь зеркала воды. Помещенный в ванну таким образом, человек оказывается свободно "вывешенным" в толще воды. Давление воды на различные части его тела уравновешено, что создает близкие к безопорности условия. Показано, что при этом в двигательной системе регистрируются изменения, характерные для крайних проявлений гравитационной разгрузки: стремительное падение тонуса и силовых качеств мышц экстензоров, нарушения вертикальной позы и локомоций изменения в системах сухожильных и кожных рефлексов, отражающие глубокие изменения в активности сенсорных систем и их взаимодействии [Газенко с соавт., 1975]. Подтверждено, что иммерсия аккуратно воспроизводит в организме человека двигательные [Овсянников, 1972], сердечно-сосудистые [Виль-Вильямс, Шульженко, 1976] и другие обусловливаемые невесомостью изменения физиологических функций.

В тоже время, первая предложенная для животных иммерсионная модель обладала рядом существенных недостатков. Необходимо было создание простого и экономичного устройства, которое позволило бы находиться животным под водой в течение продолжительного периода времени, обеспечивало свободный доступ к пище, воде и кислороду и защищало кожные покровы от длительного воздействия воды [Буравкова, Ларина, 2004].

1.3.2 Антиортостатическая гипокинезия

Одним из воздействий, наиболее часто применяемых для моделирования невесомости, является антиортостатическая гипокинезия

(АНОГ). Этот метод получил довольно широкое применение в космической медицине для изучения и лучшего понимания вероятных механизмов регуляции физиологических функций в условиях космического полета и для испытания различных средств профилактики неблагоприятного воздействия невесомости. Используемый для этой цели в последнее время постельный режим с отклонением головного конца кровати на $5 - 7^\circ$ ниже горизонта дополняет модель физиологических эффектов микрогравитации существенным для космического полета явлением - перераспределением жидких сред организма в краниальном направлении. Исследования здорового человека и состояние его отдельных физиологических систем в условиях клиностатической гипокинезии, начатые в 60 - 70-х годах, и антиортостатической гипокинезии - в последние десятилетия, оказались весьма актуальными сегодня, когда проблема гипокинезии приобрела многомерность и может рассматриваться в нескольких различных аспектах. Для систематического изучения реакций в условиях экспериментальной гипокинезии весьма благоприятными оказались развитие и внедрение в клиническую практику в последние 20 лет радиационно-физических методов неинвазивной диагностики. Результаты исследований в условиях гипокинезии сопоставляются с эффектами микрогравитации в космическом полете как ситуации максимального дефицита механической нагрузки по определению. Однако необходимо помнить, что космонавты в процессе полета регулярно выполняют специальные физические упражнения. Это является одной из составляющих системы профилактических мероприятий, направленных на предупреждение адаптации организма человека к условиям гравитации, но не всегда достигающих этой цели в полном объеме.

1.3.3 Антиортостатическое вывешивание

Однако проведение исследований при реальных космических полетах связано с рядом трудностей, в том числе и финансовых, потому что большинство экспериментов в настоящее время проводится в наземных

условиях моделированием некоторых эффектов невесомости. Так, для создания некоторых физиологических эффектов невесомости в течение длительного периода времени на крысах, часто используют антиортостатическое вывешивание, при котором происходит перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении, характерное для невесомости [Коваленко, 1977]. Антиортостатическое вывешивание крыс приводит к развитию атрофии мышц задних конечностей [Ohira *et al.*, 1992]. Кроме того известно, что вывешивание приводит к снижению скорости синтеза белка уже после коротких сроков воздействия [Loughna *et al.*, 1989]. Животное вывешивается таким образом, чтобы полностью снять весовую нагрузку на задние конечности частичным подъемом всего животного в наклонном положении с опущенным головным концом. При таком способе вывешивания частично снимается весовая нагрузка на передние конечности крысы и, кроме того, создаются условия для увеличения кровенаполнения головного конца туловища. С помощью передних лап животное свободно передвигается по решетчатому полу клетки в любом направлении, самостоятельно подходит к кормушке с поилкой и пользуется ими. Полученный к настоящему времени экспериментальный материал позволяет провести физиологические параллели между влиянием реальной невесомости и антиортостатическим положением [Коваленко с соавт., 1998], т. е. антиортостатическое вывешивание является адекватной моделью для оценки гемодинамических изменений в организме млекопитающих, схожих с таковыми в реальном космическом полете. Наиболее применимой эта модель является для сердечно-сосудистой и двигательной систем.

1.4 Электрическая стимуляционная миография

Электромиография (ЭМГ) - метод исследования биоэлектрических потенциалов, возникающих в скелетных мышцах человека и животных при возбуждении мышечных волокон; регистрация

электрической активности мышц. Существует несколько видов электромиографии: интерференционная ЭМГ - она отводится накожными электродами при произвольных сокращениях мышц или при пассивном сгибании или разгибании конечности; локальная ЭМГ - отведение потенциалов производится с помощью концентрически соосных электродов, погруженных в мышцу и стимуляционная ЭМГ (электро-нейромиография) - отведение биопотенциалов осуществляется как накожными, так и игольчатыми электродами при раздражении периферического нерва, что позволяет исследовать нервно-мышечную передачу, рефлекторную деятельность, определить скорость проведения возбуждения по нерву.

Двигательная точка обычно располагается на самом выпуклом участке мышцы. При исследовании М-ответа используют биполярный способ отведения: один электрод является активным, второй - референтным. Используют стимулы супрамаксимальной интенсивности. По мере увеличения интенсивности стимула амплитуда М-ответа увеличивается за счет включения новых двигательных единиц. Плавное повышение амплитуды М-ответа связано с различной возбудимостью нервных волокон: сначала возбуждаются низкопороговые быстропроводящие толстые волокна, затем тонкие медленнопроводящие волокна. Когда в М-ответ включаются все мышечные волокна исследуемой мышцы, при дальнейшем увеличении интенсивности стимула амплитуда М-ответа перестает увеличиваться.

При исследовании анализируют следующие параметры: амплитуду М-ответа; форму, площадь, длительность негативной фазы М-ответа; порог вызывания М-ответа; СРВ по моторным волокнам, латентность М-ответ.

Амплитуду М-ответа оценивают по негативной фазе, так как ее форма более постоянна, и измеряют в милливольтгах (мВ). Снижение амплитуды М-ответа - отражение уменьшения количества сокращающихся мышечных волокон. Причины снижения амплитуды М-ответа: нарушение возбудимости нервных волокон, когда их часть не генерирует импульс в ответ на стимуляцию электрическим током; демиелинизация нервных волокон, когда

мышечные волокна не отвечают на нервный импульс, однако трофическая функция нерва остается сохранной;

различные миопатии; М-ответ отсутствует при атрофии мышцы, разрыве нерва или его полной дегенерации. Данные стимуляционной ЭМГ не позволяют однозначно оценить уровень поражения периферического нейромоторного аппарата - для этого необходима игольчатая ЭМГ.

Форма, площадь и длительность М-ответа. В норме М-ответ представляет собой негативно-позитивно колебание сигнала. Длительность измеряют по длительность негативной фазы, площадь также измеряют по площади негативной фазы. Самостоятельного диагностического значения показатели площади и длительности М-ответа не имеют, но в совокупности с анализом его амплитуды и формы можно судить о процессах формирования М-ответа. При демиелинизации нервных волокон происходит десинхронизация М-ответа с увеличением его длительности и снижением амплитуды. Порог М-ответа. Порогом М-ответа называют интенсивность стимула, при которой появляется минимальный М-ответ. Обычно М-ответ с нервов верхних конечностей начинает регистрироваться при амплитуде стимула 15 мА и длительности 200 мкс, с нижних конечностей- 20 мА и 200 мкс соответственно.

Скорость распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам и латентность М-ответа. СРВ определяют, как расстояние, которое проходит импульс по нервному волокну за единицу времени, и выражают в метрах в секунду. Время между подачей электрического стимула и началом М-ответа называется латентностью М-ответа. СРВ снижается при демиелинизации, так как на участках разрушения миелиновой оболочки импульс распространяется не сальтаторно, а последовательно, что вызывает увеличение латентности М-ответа. Латентность М-ответа зависит от расстояния между стимулирующим и отводящим электродом. СРВ на участке нерва вычисляют путем деления расстояния между точками стимуляции на разность латентностей М-ответов в этих точках: $V=(D2-D1)/(L2-L1)$, где V- скорость проведения по

двигательным волокнам; D2- дистанция для второй точки стимуляции; D1- дистанция для первой точки стимуляции; D2-D1- отражает расстояние между точками стимуляции; L1- латентность в первой точке стимуляции; L2- латентность во второй точке стимуляции. Определение СРВ позволяет выяснить, на каком участке нерва (дистальном, среднем или проксимальном) имеют место патологические изменения. В норме амплитуда М-ответа несколько выше в дистальных точках стимуляции, в проксимальных точках М-ответ несколько растягивается и десинхронизируется, что приводит к некоторому увеличению его длительности и снижению амплитуды. СРВ по нервам немного в проксимальных точках стимуляции. Снижение СРВ, амплитуды и десинхронизация М-ответа свидетельствуют о поражении нерва. Исследование СРВ по двигательным волокнам позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз и провести диагностику при таких заболеваниях, как туннельные синдромы, аксональные и демиелинизирующие полиневропатии, мононевропатии.

В последние годы получены весьма убедительные данные, свидетельствующие о чрезвычайно высокой чувствительности нервно-мышечной системы к различным физиологическим и патологическим процессам, происходящим в организме в динамике онтогенеза или при заболеваниях. [Гехт, 1990]. Обнаружены ЭМГ-изменения при поражении не только самих ДЕ, но и надсегментарных пирамидных и экстрапирамидных структур, образований вегетативной нервной системы, а также при заболеваниях внутренних органов, обменных нарушениях и т. п. [Magladery et al., 1950]. Дальнейший прогресс ЭМГ несомненно связан с расширением ее диагностического применения в неврологии, педиатрии, психиатрии, травматологии, микрохирургии, в клинике внутренних болезней и др.

1.5 Магнитная стимуляционная миография

Метод магнитной стимуляции (МС) в настоящее время вызывает повышенный интерес исследователей и клиницистов во всем мире. В 1985

году А. Barker с сотрудниками (университет Шеффилда, Великобритания) благодаря интенсивным инженерным и клиническим разработкам впервые создали магнитный стимулятор, обладающий достаточной мощностью, чтобы возбуждать моторную кору головного мозга непосредственно через черепную коробку и вызывать мышечные сокращения в конечностях. Тем самым было положено начало исследованиям возможностей МС в диагностике и лечении заболеваний нервной системы [Karin 2006]. Специальное оборудование помогает оценить функцию проводящих путей нервной системы, связывающих в единое целое головной и спинной мозг, нервы конечностей. Компьютерная или магнитно-резонансная томография позволяют оценить структуру головного и спинного мозга, а магнитная стимуляция, в отличие от них, – оценить функциональное состояние нервной системы и выявить заболевание на начальной стадии. Данный метод позволяет дать прогноз восстановления утраченных функций при нарушениях мозгового кровообращения, травмах головного и спинного мозга. Физиологической основой метода является деполяризация мембраны нервной клетки вследствие генерации электрического поля в глубине тканей. Деполяризация мембраны приводит к появлению и дальнейшему распространению потенциала действия. При этом возбуждается проксимальная часть аксона быстропроводящих мотонейронов на уровне первых трех перехватов Ранвье (D-волна) и несколько вставочных нейронов, которые с различной временной задержкой передают возбуждение на мотонейрон (I-волна) [Terao *et al.*, 2002]. Так, в ответ на однократно предъявленный стимул моторной коре появляется залп нисходящих волн возбуждения, конечной мишенью которых являются альфа-мотонейроны, передающие возбуждение периферическим нервам. Кортикальная стимуляция с использованием переменного магнитного поля является одной из самых физиологичных методик, так как при этом возбуждаются именно те корковые нейроны, которые первыми активируются при совершении произвольного движения.

Регистрация волны возбуждения с мышц конечностей дает возможность исследовать такие параметры, как время центрального моторного проведения (ВЦМП), характеристики вызванного моторного ответа (ВМО) (порог, амплитуда, латентный период, форма и др.), анализировать процессы возбуждения и торможения в мозге (период молчания, транскаллозальное торможение, внутрикорковое торможение и возбуждение). Эти показатели используются в клинике для оценки функционального состояния кортико-спинального тракта зрелости у детей, картирования мышечного представительства, а также для исследования нейропластических процессов, возбудимости зрительной коры, локализации центра речи. Изучение амплитуды вызванного моторного ответа дает представление о количестве вовлекаемых в стимуляцию мотонейронов, в то время как величина порога ВМО отражает возбудимость корковых мотонейронов. При поражениях кортико-спинального тракта (таких как инсульт, спинальная травма) имеет место повышение порога вызванного моторного ответа. Вычисление времени центрального моторного проведения — разность между латентным временем вызванного моторного ответа при корковой стимуляции и латентным временем вызванного моторного ответа при сегментарной стимуляции выбранного уровня — позволяет дифференцировать уровень поражения пирамидного пути (корковый, спинальный).

Таким образом, МС открыла новые возможности в исследованиях физиологии мозга здорового человека, в изучении пластичности мозга в норме и патологии, новые подходы к оценке функции зрительной, соматосенсорной, лобной коры, центра речи, пополнила арсенал методов диагностики мозговых инсультов, демиелинизирующих заболеваний, нервно-мышечных заболеваний, миелопатий различной этиологии, спинальной травмы [McComas, 1977]. Как метод неинвазивный и безболезненный, МС находит широкое применение в клинической неврологии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на нелинейных лабораторных крысах массой 180-200 г.

В качестве модели гравитационной разгрузки была использована модель антиортостатического (вниз головой) вывешивания [Morey-Holton *et al.*, 2002].

Перед вывешиванием животное усыпляли ингаляцией эфира. Хвост обрабатывали антисептическим средством, обматывали гипоаллергенным пластырем примерно на две трети, чтобы защитить кожу и избежать повреждений. На пластырь крепили клейкую упругую полосу и устанавливали дополнительные биндажи лейкопластыря и бечевки, чтобы сформировать «ручку», за которую животное подвешивали на штыре в специальной клетке (25x25x30 см) таким образом, что бы задние конечности не касались поверхности. Передняя стенка клетки была сделана из стекла и позволяла осуществлять постоянный контроль над животным. Длительность воздействия экспериментальных условий составила 14 суток.

Мышцы голени послужили материалом для морфометрического исследования. После воздействия экспериментальных условий мышцы выделяли в пределах сухожилий и определяли их массу. Затем полученные мышечные пробы фиксировали с использованием тканевого клея *Tissue-Tek*® (*OCT*TM *Compound* 4583) на специально подготовленной подложке из картона и в таком состоянии немедленно замораживали в жидком азоте.

На основе забранного мышечного материала изготавливались гистологические препараты – серийные криостатные срезы толщиной 10 мкм с использованием ротационного микротомы – криостата. Площадь поперечного сечения была измерена не менее чем у 100 волокон каждого

типа с помощью системы анализа изображений QUANTIMET-500 (Leica, Германия) с цветной цифровой видеокамерой JVC ТК-1280Е.

Методами стимуляционной миографии оценивали функциональное состояние нейро-моторного аппарата. Перед снятием показателей животным производили спинализацию между 2 и 3 грудными позвонками под общим эфирным наркозом. Опыт начинали через 2 часа после спинализации. Животное фиксировали в положении лежа спиной вверх. С помощью игольчатых электродов регистрировали моторный (М-) ответ ИМ, вызванный раздражением эфферентов седалищного нерва одиночными прямоугольными импульсами электрического тока длительностью 0.5 мс с частотой 0.5 имп/мин. Интенсивность стимулов варьировала от 0.3 до 30.0 В. Определяли порог возникновения и максимальную амплитуду вызванного потенциала [Mgladery, McDougal, 1950].

Также регистрировали моторные потенциалы ИМ, вызванные магнитной стимуляцией грудного и 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, длительность ВМП и ЦВМП.

При стимуляции подбирали такое положение катушки магнитного стимулятора, при котором ВМП имели максимальную амплитуду, минимальную латентность, постоянную форму и конфигурацию.

Для определения порога возникновения вызванных потенциалов при МС, выявляли оптимальную позицию и угол расположения катушки, при котором полученные ВМП обладали максимальными амплитудами и минимальными латентными периодами. Затем определяли значения моторных порогов при МС с помощью повышения или понижения индукции магнитного поля интенсивности с приростом или убыванием на 5%. Порог возникновения был определен как минимальная интенсивность МС, при которой возникают отчетливые ответы в 3-5 последовательных предъявления.

Определение амплитуды и латентности ВМП, регистрируемых при магнитной стимуляции проводили аналогично методу стимуляционной миографии (латентность - время от подачи импульса до появления ответа, амплитуда - величина ответа от пика до пика ВМП). ЦВМП представляло собой разность времени общего проведения (время распространения магнитного импульса от момента стимуляции грудного отдела спинного мозга до момента регистрации ВМП) и времени периферического проведения (время распространения магнитного импульса от момента стимуляции пояснично-крестцового отдела спинного мозга до момента регистрации ВМП). В качестве контрольных использовали данные, полученные при исследовании интактных животных.

В экспериментах использовали исследовательскую установку «Нейро-МВП4» фирмы Нейрософт.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ «Origin». Достоверность результатов определяли по t-критерию Стьюдента. Если значение p было меньше, чем 0,05, то это считали значимым изменением.

Все эксперименты проводили в соответствии с правилами обращения с лабораторными животными. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями инструкции № 12/313 от 06.01.73 г. Министерства здравоохранения РФ «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментальных биологических клиник» и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08. 1977г. №755)

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Влияние гравитационной разгрузки на площадь поперечного сечения икроножной и камбаловидной мышцы крысы

Площадь поперечного сечения ИМ крысы до воздействия гравитационной разгрузки составила 10298 ± 1436 мкм², через 7 суток после воздействия экспериментальных условий площадь поперечного сечения ИМ крысы снизилась до 7138 ± 1286 мкм² ($p < 0.05$). Результаты представлены на рисунке 1.

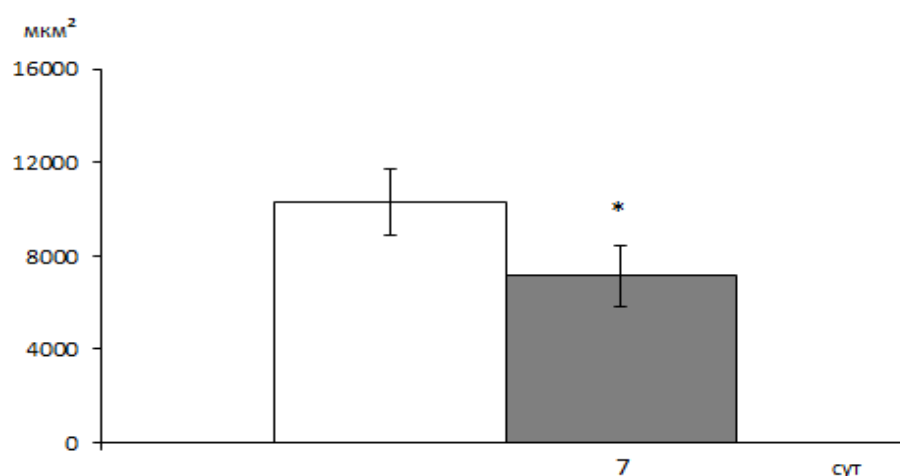


Рисунок 1 - Изменение площади поперечного сечения икроножной мышцы крысы при гравитационной разгрузке. По оси абсцисс обозначены сутки воздействия экспериментальных условий; по оси ординат - площадь поперечного сечения икроножной мышцы, выраженная в мкм². Светлые столбцы – контрольные значения; темные столбцы – данные, полученные в ходе эксперимента.*- достоверность, $p < 0.05$.

Площадь поперечного сечения КМ мышцы крысы до воздействия гравитационной разгрузки составила 14572 ± 1201 мкм², через 7 суток после влияния микрогравитации площадь поперечного сечения КМ мышцы крысы снизилась до 9571 ± 1540 мкм² ($p < 0.05$). Результаты представлены на рисунке 2.

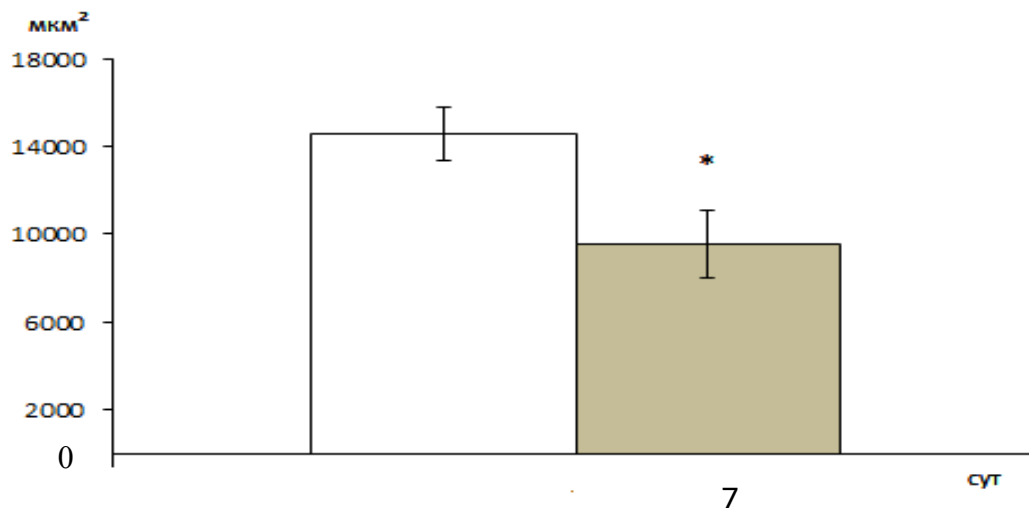


Рисунок 2 - Изменение площади поперечного сечения камбаловидной мышцы крысы при гравитационной разгрузке. По оси абсцисс обозначены сутки воздействия экспериментальных условий; по оси ординат - площадь поперечного сечения камбаловидной мышцы, выраженная в мкм². Светлые столбцы – контрольные значения; темные столбцы – данные, полученные в ходе эксперимента. *- достоверность, $p < 0.05$.

Сопутствующим условием невесомости является устранение опоры, которое приводит к уменьшению активности опорного афферентного входа и сопровождается снижением тонической мышечной активности [Григорьев с соавт., 2004]. Известно, что редукция площади поперечного сечения мышечных волокон при гравитационной разгрузке обусловлена не только уменьшением содержания мышечных белков, но и дегидратацией. Причем соотношение белкового и небелкового компонента массы мышц в этих условиях остается неизменным [Ohira *et al.*, 2002]. Показано, например, что снижение жесткости мышечных волокон, выделенных из КМ мышцы крысы после её пребывания в условиях опорной разгрузки сопровождается уменьшением относительного содержания тайтина (цитоскелетного белка поперечно-полосатых мышц позвоночных) [Lieber *et al.*, 2004]. По-видимому, основной причиной подобных изменений наряду со снижением

напряжения, является накопление ионов кальция, что может быть сигналом к разрушению цитоскелетных и саркомерных белков.

3.2 Влияние гравитационной разгрузки на массу мышц голени крысы

Под воздействием 7 суток вывешивания масса КМ мышцы крысы снизилась до $67 \pm 8 \%$ ($p < 0.05$) от контрольных значений, при более длительном сроке вывешивания в 14 суток масса КМ составила $57 \pm 5 \%$ ($p < 0.05$) в сравнении с данными, полученными при исследовании интактных животных.

Масса ИМ через 7 суток вывешивания достоверно не отличалась от контрольных значений и составила $96 \pm 3\%$ ($p > 0.05$), однако, при увеличении срока вывешивания до 14 суток масса ИМ существенно снизилась до $68 \pm 8\%$ ($p < 0.05$) в сравнении с данными, полученными при исследовании интактных животных.

Значение массы ББМ крысы под воздействием 7 суточного вывешивания незначительно отличалось от контрольных значений и составило $101 \pm 6\%$ ($p > 0.05$), однако, через 14 суток гравитационной разгрузки, масса ББМ мышцы крысы уменьшилась и составила $61 \pm 5\%$ ($p < 0.05$) в сравнении с контролем. Результаты представлены на рисунке 3.

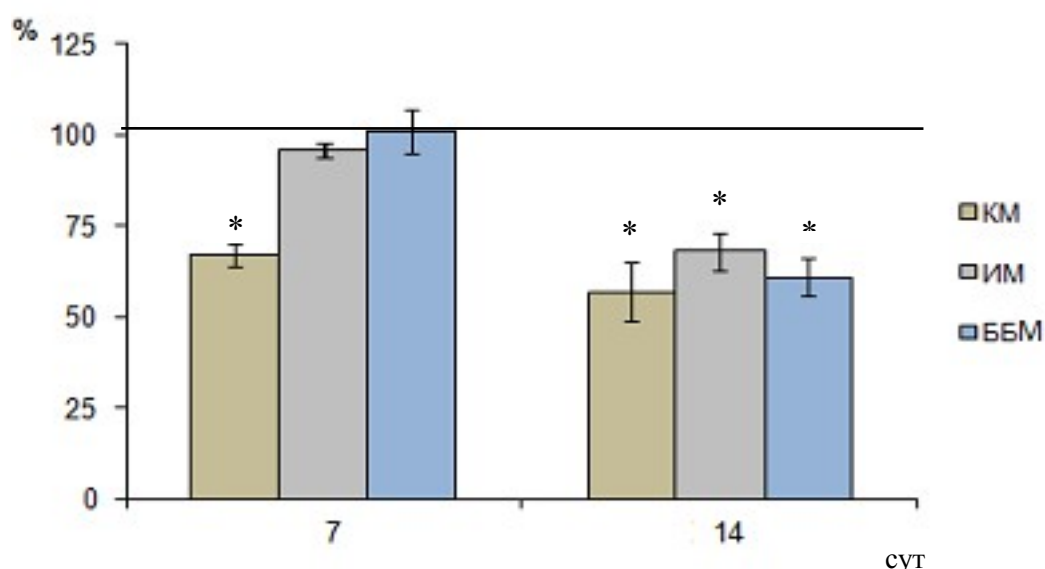


Рисунок 3 - Изменение массы мышц голени крысы на разных сроках гравитационной разгрузки. По оси абсцисс обозначены сутки воздействия экспериментальных условий; по оси ординат изменение массы мышц голени, выраженное в процентах по отношению к контролю. Сплошной черной линией обозначены контрольные значения, принятые за 100%. *- достоверность, $p < 0.05$.

Показано что мышцы, разгибающие нижние конечности, в наибольшей степени подвержены как снижению скоростно-силовых свойств, так и гипогравитационной атрофии [Gazenko *et al.*, 1986]. Результаты наших экспериментов показали, что наиболее быстрое и интенсивное снижение массы при гравитационной разгрузке наблюдаются у КМ крысы, к 14 суткам воздействия экспериментальных условий значение массы ИМ и ББМ также уменьшается. Одной из причин, ведущих к дисфункции исполнительного мышечного аппарата, в условиях гипокинезии представляется дефицит мышечных нагрузок. Многочисленные исследования эффектов физических нагрузок в условиях гипокинезии привели к пониманию важной роли этого фактора для поддержания структурно-функциональных характеристик мышц.

3.3 Влияние гравитационной разгрузки на амплитуду произвольной электрической активности большеберцовой и икроножной мышцы крысы

Средняя амплитуда произвольной электрической активности ББМ крысы при воздействии микрогравитации в течение 14 суток снижалась до 36.8 ± 2.8 % по отношению к контрольным значениям. Также уменьшалась средняя амплитуда произвольной электрической активности ИМ и к 14 суткам воздействия экспериментальных условий составила 5.3 ± 3.6 % в сравнении данными, полученными при исследовании интактных животных. Результаты представлены на рисунке 4.

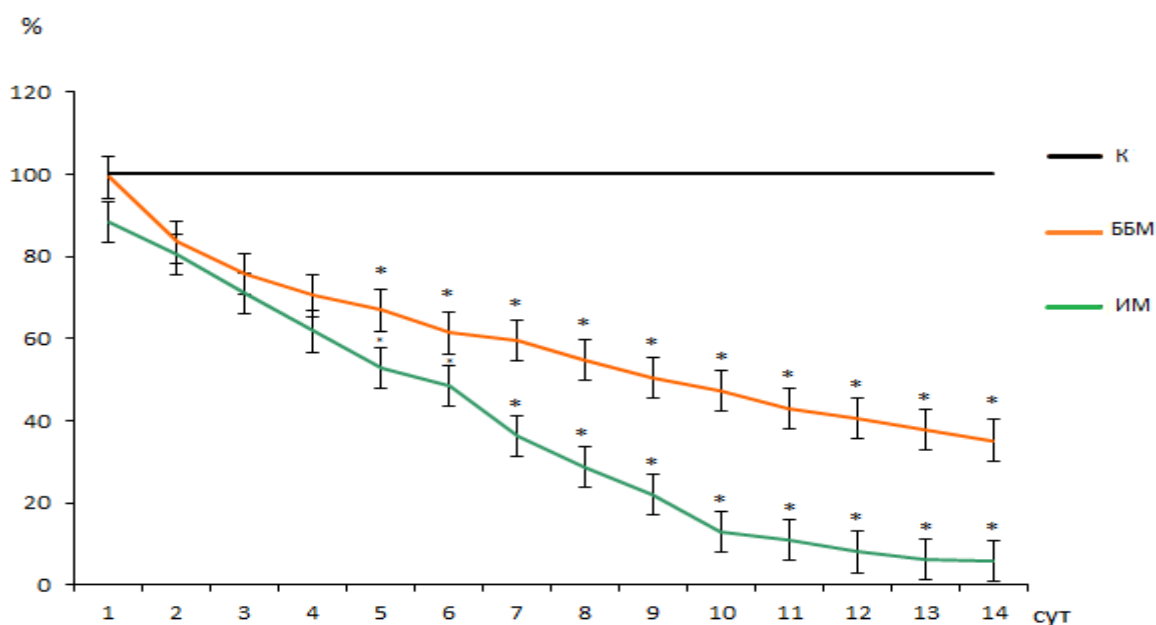


Рисунок 4 - Изменение амплитуды произвольной электрической активности большеберцовой и икроножной мышцы крысы при гравитационной разгрузке. По оси абсцисс обозначены сутки воздействия экспериментальных условий; по оси ординат – средняя амплитуда, выраженная в процентах по отношению к контролю. Сплошной черной линией обозначены контрольные значения, принятые за 100%. *- достоверность, $p < 0.05$.

Известно, что электромиографическое исследование позволяет с большой степенью точности изучить динамику реорганизации двигательных

единиц, что дает возможность судить о функциональном состоянии любого звена в сложной цепи взаимодействия различных элементов двигательной единицы – мотонейрона, его аксона, нервно-мышечной передачи и мышечных волокон [Гехт с соавт., 1997]. Согласно результатам исследования на ранних этапах гипогравитационного воздействия ведущую роль в развитии двигательных нарушений играют функциональные изменения и атония, связанные с нарушениями в деятельности сенсорных систем — проприоцептивной и опорной; на более поздних - основу двигательных расстройств в большей мере составляют структурные мышечные изменения [Козловская с соавт., 1987; Григорьев с соавт., 2004]. В условиях микрогравитации ЭМГ мышц голени крысы характеризовалась своими специфическими функциональными сдвигами, связанными, возможно, с преобразованием состояния центральных структур двигательного аппарата. Вероятными причинами регистрируемых при микрогравитации трансформаций предполагается весовая разгрузки и отсутствия привычных мышечных усилий [Kozlovskaya, 1989], а также снижение степени растяжения мышечных волокон [Wang *et al.*, 2002; Yu *et al.*, 2007].

3.3.1 Влияние гравитационной разгрузки на параметры моторного ответа икроножной мышцы крысы

Через 7 суток воздействия микрогравитации порог М-ответа составил $78.2 \pm 7.8\%$ ($p < 0.05$) по сравнению с контролем. Амплитуда М-ответа ИМ крысы через 7 суток гравитационной разгрузки не значительно отличалась от контрольных значений и составила $111.3 \pm 7.5\%$ ($p > 0.05$). Результаты представлены на рисунке 5.

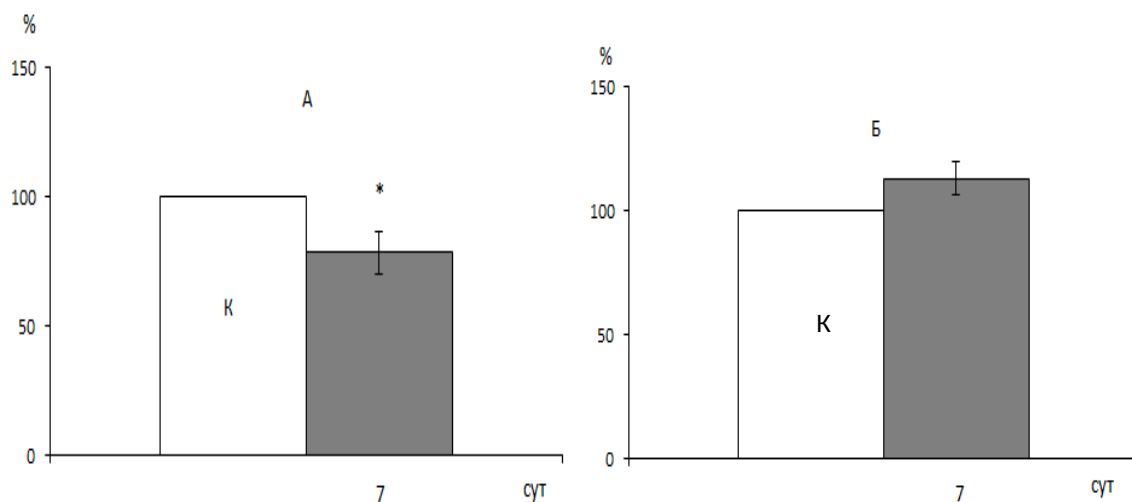


Рисунок 5 - Значения параметров моторного ответа икроножной мышцы крысы через 7 суток воздействия гравитационной разгрузки. По оси абсцисс обозначены сутки воздействия микрогравитации; по оси ординат обозначены: А - значения порога, Б – значение амплитуды моторного ответа, выраженные в процентах по отношению к контролю. Светлые столбцы – контрольные значения; темные столбцы – данные, полученные в ходе эксперимента. *- достоверность, $p < 0.05$.

Изменение возбудимости эфферентов в сторону увеличения, вероятно, служило причиной для снижения порога моторного ответа. Известно, что в условиях снижения или устранения поступления афферентных сигналов к мотонейрону, происходит его деафферентация [Gutmann *et al.*, 1962], которая приводит к повышенной возбудимости нейрона или отдельных его участков [Burke, 1970; Vock *et al.*, 1998].

3.4 Параметры вызванных моторных потенциалов икроножной мышцы при магнитной стимуляции грудного отдела спинного мозга крысы

Порог ВМП через 7 суток после гравитационной разгрузки снизился до $77.14 \pm 12.1\%$ ($p > 0.05$) по отношению к контролю, амплитуда ВМП составила $65.5 \pm 9.3\%$ ($p < 0.05$), латентный период ВМП – $68.7 \pm 11.3\%$ ($p < 0.05$), длительность ВМП – $81.6 \pm 5.8\%$ ($p > 0.05$) в сравнении с данными,

полученными при исследовании интактных животных. Результаты представлены на рисунке 6

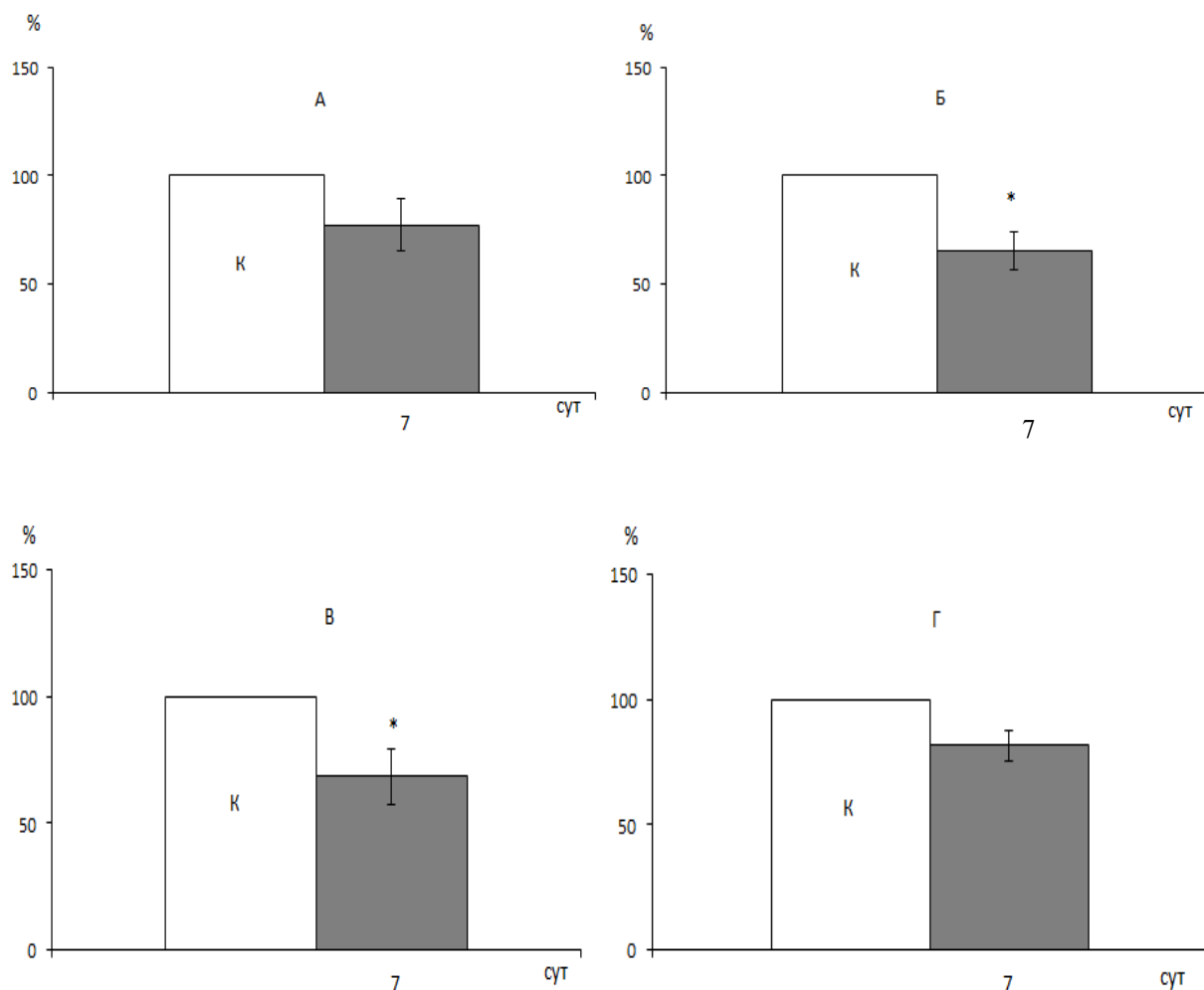


Рисунок 6 - Параметры вызванных моторных потенциалов икроножной мышцы при магнитной стимуляции грудного отдела спинного мозга крысы в условиях гравитационной разгрузки. По оси абсцисс обозначены сутки воздействия микрогравитации; по оси ординат обозначены: А – порог, Б – амплитуда, В – латентный период, Г – длительность ВМП, выраженные в процентах по отношению к контролю. Светлые столбцы – контрольные значения; темные – данные, полученные в ходе эксперимента.* - достоверность, $p < 0.05$

3.4.1 Параметры вызванных моторных потенциалов икроножной мышцы при магнитной стимуляции крестцового отдела спинного мозга крысы

Порог ВМП через 7 сут после гравитационной разгрузки составил $65.0 \pm 8.4\%$ ($p < 0.05$), амплитуда снизилась до $28.3 \pm 5.1\%$ ($p < 0.05$), латентный период составил $64.06 \pm 7.7\%$ ($p < 0.05$), длительность возростала до $126.9 \pm 7.9\%$ ($p < 0.05$) в сравнении с данными, полученными при исследовании интактных животных. Результаты представлены на рисунке 7.

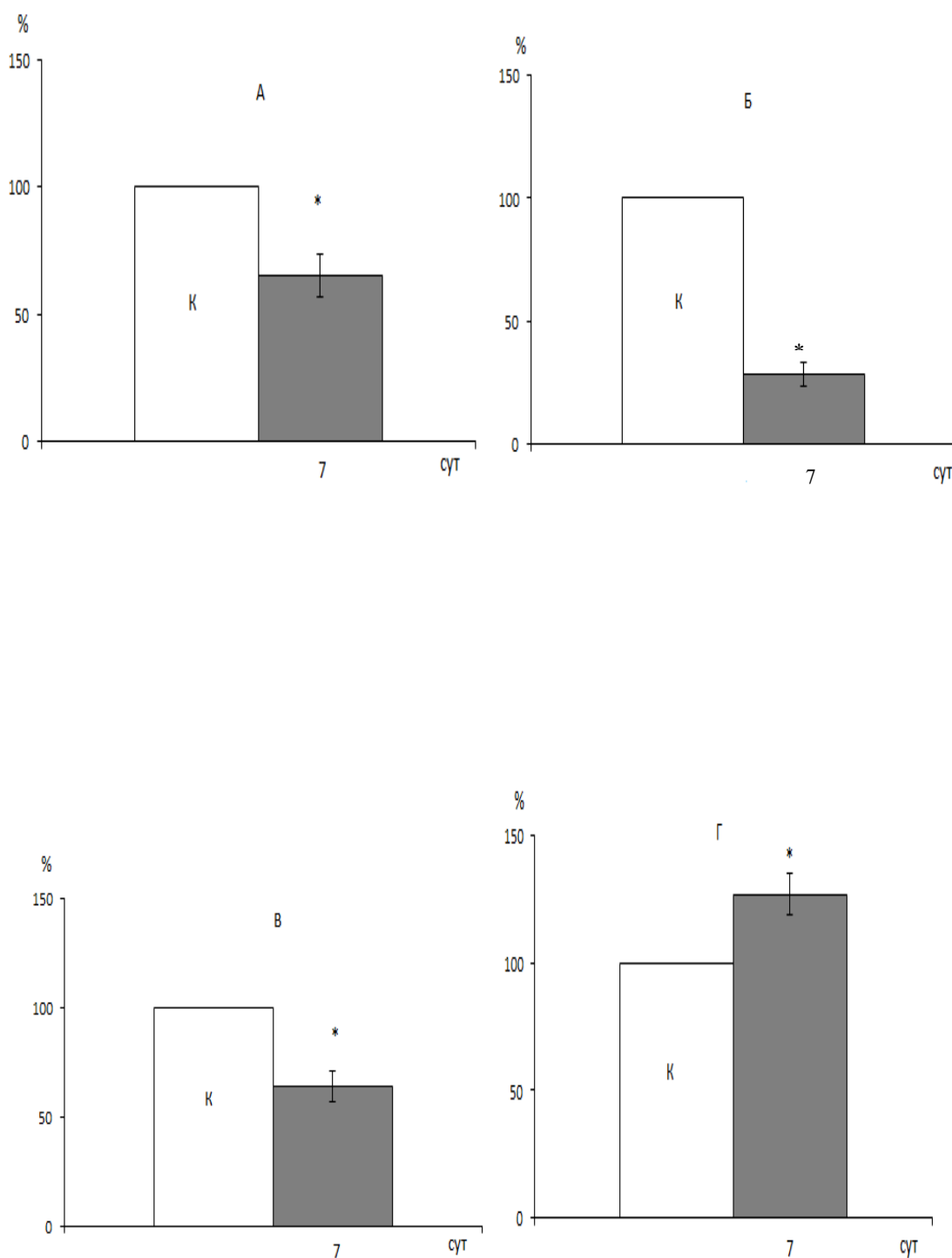


Рисунок 7 - Параметры вызванных моторных потенциалов икроножной

мышцы крысы при магнитной стимуляции крестцового отдела спинного мозга крысы в условиях гравитационной разгрузки по отношению к контролю. По оси абсцисс обозначены сутки воздействия микрогравитации; по оси ординат обозначены: А – порог, Б – амплитуда, В – латентный период, Г – длительность ВМП, выраженные в процентах по отношению к контролю. Светлые столбцы – контрольные значения; темные – данные, полученные в ходе эксперимента. * - достоверность, $p < 0.05$

Изменения амплитуды и длительности ВМП на наш взгляд могут быть связаны с не полным количеством двигательных единиц, генерирующих потенциал действия, и с десинхронизацией на уровне внутриспинальных эфферентных путей. В то же время, уменьшение порога и латентного периода ВМП, вероятно, указывает на увеличение эффективности передачи возбуждения в следующих структурах двигательной системы: двигательные пути спинного мозга, мотонейроны, двигательные корешки, периферические аксоны.

3.4.2 Время центрального моторного проведения при гравитационной разгрузке

Время центрального моторного проведения через 7 сут. антиортостатического вывешивания снижалось до $69.3 \pm 7.5\%$ ($p < 0.05$) в сравнении с данными, полученными при исследовании интактных животных. Результаты представлены на рисунке 8.

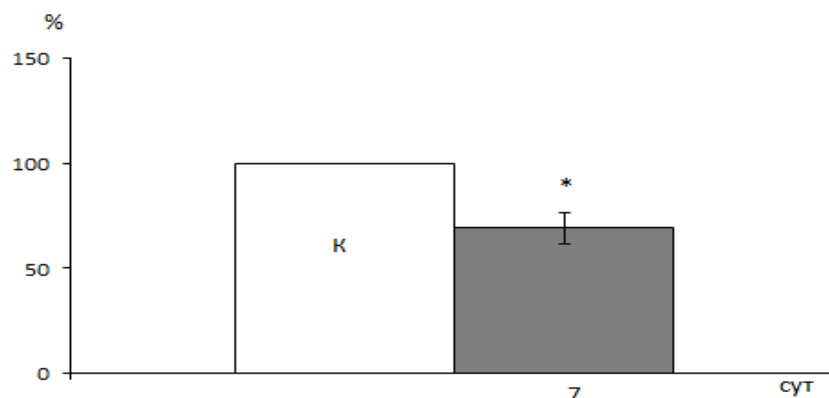


Рисунок 8 - Время центрального моторного проведения при гравитационной разгрузке. По оси абсцисс обозначены сутки воздействия экспериментальных условий; по оси ординат – ВЦМП, выраженное в процентах по отношению к контролю. Светлые столбцы – контрольные значения, принятые за 100%; темные – данные, полученные в ходе эксперимента.* - достоверность, $p < 0.05$

Известно, что ВЦМП отражает функциональное состояние внутриспинальных структур, обеспечивающих афферентное проведение возбуждения. Вероятно, уменьшение определяемого показателя при опорной разгрузке связано с активацией в этих условиях процессов облегчения проведения и передачи возбуждения на уровне ЦНС, что, в целом указывает на увеличение эффективности проводниковой функции спинного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Площадь поперечного сечения икроножной и камбаловидной мышц крысы в условиях гравитационной разгрузки снижается.
2. Через 7 суток гравитационной разгрузки снижается масса камбаловидной мышцы крысы; через 14 суток происходит снижение массы икроножной и большеберцовой мышц.
3. Порог моторного ответа икроножной мышцы крысы в условиях гравитационной разгрузки снижается.
4. Время центрального моторного проведения в условиях гравитационной разгрузки снижается.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Бабакова, Л. Л.** Влияние 3-месячного моделирования эффектов невесомости на структурную организацию нервно-мышечного аппарата камбаловидной мышцы крысы [Текст] / Л.Л. Бабакова, И.Б.Краснов, О.М.Поздняков // Авиакосмическая и экологическая медицина. - 2008.- Т. 43.- С.31-35.
2. **Гевлич, Т. Н.** Оценка тонуса скелетных мышц методом регистрации поперечной жесткости [Текст] / Т.Н. Гевлич, Л.С. Григорьева, М.И. Бойко, И.Б. Козловская // Косм.биол. авиакосм.мед.,- 1983.- N5. - С.86-89.
3. **Гехт, Б. М.** Теоритическая и клиническая электромиография [Текст]./ Б. М. Гехт // Наука.-1990.- С.229.
4. **Григорьев, А. И.** Скелетная мышца в безопорном мире [Текст] / А.И. Григорьев, Б.С. Шенкман // Вестник Российской Академии Наук. – 2008. - С.337-345.
5. **Григорьев, А. И.** Роль опорной афферентации в организации тонических мышечных движений [Текст] / А. И. Григорьев, И.Б.Козловская, Б.С. Шенкман // Рос. Физиол. журнал им. Сеченова И.М. - 2004. - Т. 90. - С.508-521.
6. **Григорьева, Л. С.** Влияние невесомости и гипокинезии на скоростно-силовые свойства и тонус скелетных мышц [Текст] / И. Б. Козловская, Л.С. Григорьева // Косм. биол. и авиакосм. мед. - 1987. - Т. 21. - С.27-30.
7. **Григорьева, Л. С.** Влияние семисуточной опорной разгрузки на скоростно-силовые свойства скелетных мышц [Текст] / И. Б. Козловская, Л.С. Григорьева // Косм. биол. мед. - 1983. - Т. 17. - С.21-25.
8. **Животченко, В. Л.** Модельные исследования устойчивости вертикальной позы человека в условиях измененной гравитации [Текст] / В.Л.Животченко // В сб.: Проблема адаптации в космической биологии и медицине. -1982. - С. 34-40.

9. **Жуков, Е. К.** Функциональные свойства скелетных мышц и мышечных волокон. Периферическая организация нервно-мышечного аппарата [Текст] / Е.К.Жуков // Физиология мышечной деятельности, труда и спорта. - 1969. -С. 61-85.
10. **Ильина-Какуева, Е. И.** Биологическая активность скелетных мышц в условиях переходных эффектов гипо- и гипергравитации [Текст] / Е.И. Ильина-Какуева, В.В. Португалов // Арх. анат.- 1979.- Т.76.- С.22-27.
11. **Козловская, И. Б.** Сравнительный анализ влияния невесомости и ее моделей на скоростно-силовые свойства и тонус скелетных мышц человека [Текст] / Л.С.Григорьева, Г.И. Гевлич, И.Б. Козловская // Космич. биология и авиакосмич. мед. - 1984. - Т. 18. -С.22-26.
12. **Коряк, Ю. А.** Нервно – мышечная адаптация к кратковременным и продолжительным космическим полетам человека [Текст] / А.И. Григорьев, Ю. А. Коряк, И. Б. Ушаков // РАН ИМБП РАН Российский сегмент. – 2011. –Т.2. –С.93-123.
13. **Козловская, И. Б.** Опорная афферентация в контроле тонической мышечной активности [Текст] / И.Б. Козловская // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.- 2004. - Т. 90. - С.418 - 419.
14. **Котовская, А. Р.** Особенности адаптации и дезадаптации сердечно-сосудистой системы человека в условиях космического полета [Текст] / А.Р. Котовская, Г.А. Фомина // Физиология человека. - 2010.- Т.36.- С.78-86.
15. **Лившиц, А. В.** Электрофизиологические исследования при поражении спинного мозга [Текст]/ А.В. Лившиц // Хирургия спинного мозга. Медицина. -1990. – С.352 .
16. **Никитин, С. С.** Транскраниальная магнитная стимуляция и вызванные потенциалы мозга в диагностике и лечении болезней нервной системы [Текст] / С.С. Никитин, А.Л. Куренков., А.А. Гринь // — Москва.— 2007.— С.36-37.

17. **Овсянников, А. В.** Современные представления об участии спинальных механизмов в управлении движениями [Текст] / А.В. Овсянников, Т.М. Киселева // Физиологические основы управления движениями. - 1977. - С.55-67.
18. **Оганов, В. С.** Функциональная пластичность скелетных мышц млекопитающих в условиях невесомости [Текст] / В.С.Оганов, А.Н.Потапов // Авиакосмическая и экологическая медицина. -2006.- Т.40. - С.27-35.
19. **Оганов, В. С.** Сравнительный анализ изменений костной системы космонавтов в длительных орбитальных полетах и возможности прогноза для межпланетных миссий [Текст] / В.С. Оганов, В.В.Богомолов, А.В. Бакулин, В.Е. Новиков, О.Е. Кабицкая, Л.М. Мурашко, В.В. Моргун, Р.Р. Каспранский // Физиология человека.- 2010.- Т.36.- С.39-47.
20. **Подлубная, З. А.** Белки саркомерного цитоскелета и миозиновый фенотип волокон M. soleus при ее хроническом растяжении на фоне вывешивания задних конечностей крысы [Текст] / З.А. Подлубная, И.М. Вихлянцев, А.М. Мухина, Т.Л. Немировская, Б.С. Шенкман // Биофизика. - 2004. - С.424-429.
21. **Сидоренко, А.В.** Нелинейный анализ электромиограмм [Текст] / А.В. Сидоренко, В.И. Ходулев, А.П. Селицкий // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2006.. – С. 53–59.
22. **Черепяхин, М. А.** Влияние длительного постельного режима на мышечный тонус и проприорецептивные рефлексы здорового человека [Текст] / М.А.Черепяхин // Космич.биол. и мед. – 1968. - С.43 – 47.
23. **Шенкман, Б. С.** Сократительные характеристики и белки саркомерного цитоскелета волокон м. Soleus человека в условиях гравитационной разгрузки. Роль опорного стимула [Текст] / Б.С. Шенкман, З.А. Подлубная, И.М. Вихлянцев, К.С. Литвинова, С.Н.

- Удальцов, Т.Л. Немировская, Ю.С. Лемешева, А.М. Мухина, И.Б.Козловская // Биофизика. - 2004. - Т.49. - С.881-890.
24. **Arnaud, S. B.** Gravity, Calcium, and bone: update 1989 [Text] / S. B. Arnaud, E. Morey-Holton // The Physiologist. -1990.- V. 33. - P.65 - 68.
25. **Bock, O.** Problems of sensorimotor coordination in weightlessness[Text] / O. Bock // Brain Res. Brain Res. – 1998. – V.28. – P. 115-160
26. **Burke, R. E.** Motor Units: anatomy, physiology and functional organization [Text] / R.E. Burke // Handbook of physiology. The nervous system. Motor control. - 1981. - V. 2. - P.345-322.
27. **Crone, C.** Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man [Text] / C. Crone, H. Hultborn, B. Jespersen, J. Nielsen // Journal of Physiology. -1987. -V. 389. -P.163-185.
28. **Desmedt, J. E.** The tonic vibration reflex and the vibration paradox in limb and jaw muscles in man [Text] / J. E. Desmedt, E. Godaux // Spinal and Supraspinal Mechanisms of Voluntary Motor Control and Locomotion. Basel: Karger, -1980.-P. 215-247.
29. **Ferris, D. P.** Soleus H-reflex gain in human walking and running under simulated reduced gravity [Text] / D. P. Ferris, P. Aagaard, E. B. Simonsen, C. T. Farley, P. Dyhre-Poulsen // Journal of Physiology. - 2001. - V. 530. - P.167-180.
30. **Granit, R.** Reflex control of posture and movement [Text] / R. Granit, O. Pompeiano // Progress in Brain Research. -1979. - V. 50. - P.11.
31. **Goldspink, D. F.** The influence of denervation and stretch on the size and protein turnover of rat skeletal muscle [Text] / D.F. Goldspink // J. Physiol. - 1977.- V. 269. - P.87-88.
32. **Harper, G. P.** The International Spinal Research Trust's strategic approach to the development of treatments for the repair of spinal cord injury [Text] / G.P. Harper, P.J. Banyard, P.C. Sharpe // Spinal Cord. – 1996. - V. 34. - P.449-459.

33. **Ilyin, E. A.** Microgravity and musculoskeletal system of mammals [Text] / E.A. Ilyin and V.S. Ogahov // Adv.Space Res. -1989.-V.9. -P.11-19.
34. **Jakubiec-Puka, A.** Contents of myosin heavy chains in denervated slow and fast rat leg muscles [Text] / A. Jakubiec-Puka, I. Ciechomska, J. Morga at al. // Сопр. Biochem. Physiol. Biochem. Mol. Biol. – 1999. - V. 122. - P.355- 362
35. **Karin Edebol Eeg-Olofsson.** Transcranial magnetic stimulation [Text] / Karin Edebol Eeg-Olofsson // Paediatric. Clin. Neurophysiol. - 2006. - V.14. - P.231-237
36. **Kawakami, Y.** Training induced changes in muscle architecture and specific tension [Text] / Y. Kawakami, T. Abe, T. Fukunaga // Eur. J. Appl. Physiol. -1995. -V. 72. - P.37.
37. **Kayser, B.** Alpha-motoneuron excitability at high altitude [Text] / B. Kayser, R. Bokenkamp, T. Binzoni // European Journal of Applied Physiology & Occupational Physiology. - 1993. - V. 66. - P.1-4.
38. **Kozlovskaya, I. B.** Experimental analysis of motor effects of weightlessness [Text] / I.B. Kozlovskaya, I.F. Aslanova, L.S. Grigorieva // Physiologist, -1982. - P.49 -52.
39. **Lieber, R. L.** Structural and functional changes in spastic skeletal muscle [Text] / R.L Lieber, S. Steinman, I. Barach, H. Chambers // Muscle Nerve. -2004. - V. 29. - P.615
40. **Lungy, O. V.** Changes in spinal reflex excitability associated with motor sequence learning [Text] / O.V. Lungy // J. Neurophysiol. - 2010. - P.54-57.
41. **Magladery, J.W.** Identification of certain reflexes in the electromyogram and the conduction velocity of peripheral nerve fibers [Text] /J.W. Magladery , D. B. McDougal // Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. - 1950 -.V. 86.- P.265–290.
42. **McComas, A. J.** Neuromuscular function and disorder [Text] / A.J. McComas // - London. – 1977. - P. 364.

43. **Rossini, P. M.** Central motor conduction time studies [Text] / P.M. Rossini, F. Pauri // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* - 1999. - V. 51. – P.199-211.
44. **Terao, Y.** Basic mechanisms of TMS [Text] / Y. Terao, Y. Ugawa // *J. Clin. Neurophysiol.* - 2002. - V. 19. – P.322-343.
45. **Tower, S. S.** Atrophy and denervation in skeletal muscle [Text] / S.S. Tower // *Amer. J. Anat.* - 1935. - V. 56. - P. 1-44.
46. **Thomson, W. E.** Muscular deconditioning and its prevention in space flights [Text] / W. E. Thomson // *Prog. Skylab Life Sci. Symp.* -1974. - V. 11. - P. 403-404.
47. **Vonstein, W.** Some reflections on maximum speed sprinting technique [Text] / W. Vonstein // *New Studies in Athletics.* - 1996. – V.11. – P. 161-165.
48. **Walls, E. W.** The microanatomy of muscle [Text] / E.W. Walls // *The structure and function of muscle.* -1960. - P.21-61.
49. **Widrick, JJ.** Functional properties of slow and fast gastrocnemius muscle fibers after a 17-day spaceflight [Text] / JJ. Widrick, JG. Romatowski, KM. Norenberg, // *J Appl Physiol.* - 2001. - P. 2203-11.
50. **Wang, K.** Sarcomere-Associated Cytoskeletal Lattice in Striated Muscle. Review and Hypothesis [Text]/ K. Wang// *Cell and Muscle Motility* –1985. - V. 6. - P.315-369.