

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Розповсюдженість травм периферичної нервової системи (ПНС) має глобальну медико-соціальну значимість. Пошкодження периферичних нервів (ПН) у мирний час складають 9-20% [Хамзаєв Р.І., 2009], а частота пошкоджень сідничного нерва (СН) коливається від 0,84-9,4% випадків [Kline D.G., 1998, Petchprapa S.N., 2010]. Найчастіше постраждалими є люди в молодому, працездатному віці [Живолупов С.О., 2004; Ковилін А.І., 2006; Берснев В.П., 2009]. В основі проблеми відновлення моторної функції у постраждалих внаслідок травматичного ушкодження ПН лежать важкі розлади руху - парези та паралічі м'язів [Ахмедов Р.Р., 2002, Хамзаєв Р.І., 2008], котрі потребують тривалого періоду відновлення [Челишев Ю.О., 2000; Щудло Н.А., 2012], результати котрого не завжди бувають задовільними [Хамзаєв Р.І., 2009] аж до повної втрати працездатності та набуття інвалідності [Федяков А.Г., 2010], тому експериментальний пошук корегуючих процесів відновлення засобів триває [Morani A.S. 2008; Кульчиков А.Є., 2008; Щудло Н.А., 2012].

Вважається, що серед основних причин проблематичності повного функціонального відновлення м'язів в процесі реіннервації є порушення у роботі мікроциркуляторного русла, атрофія м'язових волокон та хронічний невропатичний біль [Bagdatoglu O.T., 2006; Царьов О.А., 2008; Kim T.-W., 2008; Коваленко А.П., 2008]. Існує потреба у пошуку речовин, котрі могли б ефективно стимулювати функціонально значиму реіннервацію м'язів - відновлення саме скоротливої функції [Щудло Н.А., 2012].

Як природна ендогенна сполука з елементами ноотропної, антигіпоксично-антиоксидантної, органопротективної [Greiner C., 2003; Оковитий С.В., 2005], анаболічної [Sia Y.S., 2000; Okun M.S., 2001] та антиноцицептивної [Крупина Н.А. 2006; Коваленко А.П., 2008] активності, здатністю діяти як несинаптичний трофічний фактор [Represa A., 2005], гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) та її метаболіт - гамма-оксималяна кислота (ГОМК), натрієва сіль котрої (оксибутират натрія, ОБН) здатна перетинати ГЕБ, перетворюючись на ГАМК [Zvosec D.L., 2001], відповідають усім тим критеріям, поєднання котрих, на наш погляд, може сприяти процесам посттравматичного відновлення. Незважаючи на те, що ГАМК є нейротропним засобом депримуючого типу дії, ідея її використання за умов травми пов'язана зі здатністю до селективного деполяризуючого впливу по відношенню до травмованої тканини в ЦНС [Pol A.N., 1996].

Зазвичай, в експериментальних дослідженнях обмаль уваги приділяється вивченню сили м'язів у піддослідних тварин - щурів, а літературні дані стосовно скелетної мускулатури їх нижніх кінцівок за умов травми іноді є суперечливими та більш спрямовані на вивчення змін структури та метаболізму м'язів [Ісламов Р.Р., 2004, Wu R.H., 2011], їх судин [Царьов О.А., 2008] та регенерації нервів [Архипова Е.Г., 2007; Щудло Н.А., 2008; Одинак М.М., 2008]. Остаточного невідомо скільки часу потрібно для повного функціонального відновлення денервованих м'язів у щурів [Biral D., 2002; Kurtoglu Z., 2004].

Основною концепцією нашого дослідження було вивчення особливостей динамічного відновлення сили денервованих м'язів та з'ясування можливостей

прискорення такого функціонального відновлення за допомогою ОБН. На нашу думку, вивчення динаміки та встановлення строків повного відновлення сили у функціонально різних м'язів (згиначів та розгиначів) щурів протягом постденерваційного періоду має теоретичне значення, а пошук нових методів відновлювального лікування — практичне, оскільки дія ОБН на регенерацію ПН не вивчена, а відомості щодо його можливих впливів на стан денервованих та реіннервованих м'язів в доступній нам літературі відсутні, що і обумовило мету та задачі даної роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в рамках науково-дослідницької роботи кафедри фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» "Механізми адаптивних реакцій центральних та периферійних відділів нервової системи за нормальних та патологічних умов"(№ держ. реєстрації 0111U002789).

**Мета дослідження** – визначити особливості та динаміку відновлення функціонального стану сідничного нерва та сили м'язів-розгиначів та згиначів травмованої (на боці пошкодження СН) та інтактної контралатеральної (на протилежному боці) кінцівок щурів після травми сідничного нерва та за умов корегуючого впливу оксибутирату натрію.

**Завдання дослідження:**

1. З'ясувати вплив однобічної травми сідничного нерва (СН) на динаміку відновлення сили довільних скорочень м'язів-розгиначів та згиначів стопи травмованої кінцівки;

2. Встановити вплив однобічної травми СН на динаміку відновлення сили довільних скорочень м'язів-розгиначів та згиначів стопи контралатеральної кінцівки;

3. З'ясувати особливості одноразового впливу ОБН на силу довільних м'язових зусиль інтактних щурів та в умовах однобічної травми СН на різних строках відновлення;

4. Дослідити дію хронічного впливу ОБН на силу та динаміку відновлення довільних скорочень м'язів-розгиначів та згиначів обох кінцівок, а також віддалені наслідки такого впливу;

5. Визначити особливості хронічного впливу ОБН на показники викликаних електроміографічних (ЕМГ) відповідей м'язів гомілки (*m. gastrocnemius*, *m. tibialis anterior*) обох кінцівок після травми СН.

6. Оцінити дію хронічного впливу ОБН на силу викликаних (одиначних та тетанічних) м'язових скорочень розгиначів та згиначів гомілки обох кінцівок.

**Об'єкт дослідження** – рухова функція білих щурів за умов експериментальної травми.

**Предмет дослідження** – показники функціонального стану сідничного нерва (функціональний сідничний індекс), сили довільних м'язових скорочень та викликаної непрямим електричним подразненням М-відповіді (поріг, хронаксія, амплітуда, латентний період) і силової активності (амплітуда одиначного та тетанічного скорочення, тривалість фаз напруження та розслаблення одиначного скорочення) розгиначів та згиначів задніх кінцівок за умов денервації.

**Методи дослідження** – моделювання травми сідничного нерва (шляхом його передавлювання), метод відео аналізу відбитків пальців стопи при ходьбі, тензометричні методи вимірювання сили довільних скорочень м'язів стопи під час реалізації твариною норкового інстинкту, електрофізіологічні методи реєстрації викликаних електричних та силових відповідей м'язів, фармакологічні та статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше показано, що: наслідком однобічної травми СН у білих щурів є неоднакова функціональна втрата та відповідно час повного функціонального відновлення сили довільних скорочень у м'язів-розгиначів стопи (тильних флексорів) порівняно з м'язами-згиначами стопи (плантарні флексори) травмованої кінцівки; 2-й та 3-й тижні після травми є «критичним» часовим етапом активації швидкості відновлення сили відповідно згиначів та розгиначів стопи травмованої кінцівки; однобічна травма СН впливає на силу довільних скорочень м'язів інтактної контралатеральної кінцівки, а час повного відновлення сили цих м'язів залежить від їх функціональної групи.

Уперше знайдено, що: одноразове введення ОБН на 3-му тижні після однобічної травми СН має вибірковість дії по відношенню до непошкодженої, травмованої та відновленої структур; хронічне введення ОБН протягом 1-го тижня після однобічної травми СН має антагоністичний вплив на силу довільних м'язових скорочень травмованої та контралатеральної кінцівок.

Уперше встановлено, що хронічне введення ОБН з 2-го по 4-й тижні після однобічної травми СН стимулює регенераційні процеси та прискорює відновлення сили м'язів травмованої кінцівки на 7-8 тижнів в залежності від їх функціональної групи. Зокрема, виявлено, що під дією препарату відбувається зростання сили як викликаних (одиначних та тетанічних) скорочень м'язів гомілки, так і довільних скорочень м'язів стопи травмованої та контралатеральної кінцівок, а вибірковість дії препарату по відношенню до травмованої кінцівки спостерігається лише при реєстрації довільних скорочень з урахуванням функціональної групи м'язів. Стимулюючий ефект на силу довільних м'язових скорочень від хронічного введення ОБН має тривалу дію та зберігається навіть після припинення використання препарату.

Уперше доведено, що хронічне введення ОБН протягом 3-х-тижнів після однобічної травми СН поряд зі зниженням збудливості (зростають пороги збудження) призводить до полегшення проведення збудження (зменшується тривалість фази абсолютної рефрактерності та збільшується амплітуда М-відповіді в фазу відносної рефрактерності) на обох кінцівках при непрямій стимуляції.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дослідження роблять внесок у формування уявлень щодо відмінностей функціональних втрат та динаміки відновлення розгиначів та згиначів, а також розширюють відомості про особливості силових реакцій відповідних м'язів інтактної контралатеральної кінцівки – як відповідь на травму протилежного боку. Дослідження особливостей дії ОБН на силу довільних та викликаних м'язових скорочень в умовах травми ПНС становить значний інтерес, тому що обґрунтовує нові можливості ефективного використання даного препарату у якості стимулятора процесу відновлення

травмованого нерва та з метою збільшення сили м'язових скорочень як травмованої, так і інтактною кінцівок за умов його хронічного введення. Запатентована корисна модель на застосування ОБН як стимулятора прискорення швидкості регенерації та відновлення сили м'язів.

Результати дослідження впроваджені в навчальні плани кафедр фізіології; патофізіології; фармакології, клінічної фармакології та фармакоелектрофізіології; біохімії, медичної та фармацевтичної хімії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (акти впровадження результатів науково-дослідної роботи у навчальний процес від 21.03.2013; 03.04.2013; 12.04.2013; 20.03.2013), а також у навчальні плани кафедр фізіології Одеського національного медичного університету (05.04.2013) та ВНДЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (22.04.2013).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертанткою особисто проведено збір і аналіз літератури за темою роботи, налагоджені методики дослідження, статистичний аналіз отриманих даних. Постановка мети і завдань дослідження, а також інтерпретація отриманих результатів виконані за участю наукового керівника. На основі завдань роботи самостійно проведено тривалі хронічні та гострі експерименти, сформульовані головні висновки дисертації, написані всі її розділи та автореферат. У працях, написаних у співавторстві, здобувач сумісно зі співавторами, виконала аналіз отриманих результатів та приймала участь у написанні тексту статей. Права співавторів публікацій не порушені.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації викладені на: V з'їзді українського біофізичного товариства (Луцьк, 2011); Науково-практичній конференції «БАР: фундаментальні та прикладні питання отримання та використання» (Крим, 2011); V конгресі Українського товариства нейронаук, присвяченому пам'яті П.Г. Костюка (Київ, 2011); III з'їзді фізіологів союзу незалежних держав (Ялта, 2011), VI Міжнародній науковій конференції «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології» (Київ, 2012); конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2012); науково-практичній конференції "Актуальні питання біології, екології, медицини та фармакології» (Дніпропетровськ, 2013).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з яких 4 статті у фахових наукових журналах ВАК України (3 з них – у іноземних виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз), 1 патент на корисну модель, 7 тез доповідей.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертаційна робота викладена на 178 сторінках комп'ютерного тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, переліку використаних першоджерел та 6 додатків. Робота ілюстрована 12 рисунками та 12 таблицями. Список літературних джерел містить 401 найменування (з них 217 – іноземні).

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Експерименти виконані на 74-х молодих репродуктивного віку (5 місяців) білих щурах-самцях (вагою 200-220 г), що утримувалися в стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Відбирали

тварин за наступними критеріями: 1) наявність нормальних вестибулярних рефлексів; 2) коефіцієнт домінування кінцівки не перевищував (1,00); функціональний сідничний індекс (ФСІ) не перевищував (-10) [Крижа-новський Г.Н., 2001; Carmen L., 2007]. Травматичне пошкодження правого СН моделювали шляхом його передавлювання голкоутримувачем [De Vejsada R., 1991]. Ефективність методу підтверджена морфологічно [Ткаченко В.П., 2004].

*В першій серії* експериментів досліджували функціональну втрату та динаміку відновлення сили м'язів пошкодженої та контралатеральної кінцівок. Контролем слугували вихідні показники обох кінцівок до операції. Порівнювали функціональну втрату, а також етапи найбільших тижневих при-ростів сили та час повного відновлення серед функціонально різних груп м'язів стопи (розгиначів та згиначів) у обох кінцівок в динаміці після травми СН.

*В другій серії* експериментів досліджували вплив одноразового введення ОБН (100 мг/кг, внутрішньоочеревинно, «Фармак», Україна) до травми СН та після неї на ранньому (3-й тиждень) та пізньому (14-й тиждень) строках на силу довільних м'язових скорочень обох кінцівок. В експеримент тварин брали через 20 хвилин після ін'єкції. Контролем виступали показники до введення ОБН.

*В третій серії* експериментів досліджували ефекти хронічного введення (щодня, протягом 4-х тижнів після операції) ОБН в тій же дозі на силу довільних м'язових скорочень обох кінцівок. В експеримент тварин брали щотижня (не раніше ніж через 24 години після останньої ін'єкції) протягом введення та у віддалені терміни після нього (10-й та 12-й тижні після операції). Контролем виступала окрема група тварин (з травмою СН, але без ОБН).

*В четвертій серії* в гострих експериментах досліджували ефекти від попереднього 3-х тижневого хронічного введення ОБН після однобічної травми СН на електричні та силові відповіді м'язів згиначів (ТА, m. tibialis anterior) та розгиначів (ГС, m. gastrocnemius) гомілки обох кінцівок.

У роботі застосовані тензометричні методи, які дозволили кількісно оцінити силу довільних скорочень м'язів розгиначів та згиначів стопи задніх кінцівок щурів в динаміці відновлення після травми [Сердюченко І.Я., 1992]. Принцип дії заснований на норковому інстинкті: при спробі витягнути тварину за хвіст із камери, вона впиралась кінцівками в місця заглиблень Т-подібних упорів або хапалася за сітчасті пластини на вході камери, котрі поєднані з тензодатчиками. За допомогою даних тарування перераховували показники максимальних зусиль у Ньютони (1000 г = 9,8 Н). Виміри проводили тричі.

На основі вимірювання параметрів локомоцій, розраховували ФСІ, який, згідно Bain J.R. (1989), залежить від ступеню регенерації малогомілкової та великогомілкової гілок СН та використовується в дослідженнях на тваринах з травмою ПНС та скринінзі дії фармакологічних препаратів [Амикишиєва А.В., 2009]:  $ФСІ = (-38.3 \times ФДС) + (109.5 \times ФМВ) + (13.3 \times ФПВ) - 8.8$ .

Ураховуючи показники оперованої (о) та контралатеральної (к) кінцівок, обчислювали наступні три фактори:

$$1) \text{ фактор міжпальцевої відстані (ФМВ)} = (МВ_о - МВ_к) / МВ_к,$$

$$2) \text{ фактор проміжної відстані (ФПВ)} = (ПВ_о - ПВ_к) / ПВ_к,$$

3) фактор довжини стопи (ФДС) =  $(ДС_о - ДС_к) / ДС_к$ .

Нами було удосконалено чорнильний метод паперової візуалізації відбитків стоп тварин [De Medinaceli L., 1982] шляхом використання відеозапису рухів тварин (відеокамера Panasonic NV-RZ10) вздовж плексиглазової камери з прозорим дном. Це дало можливість більш точного визначення показника ФДС шляхом отримання якісного зображення підошовного боку стопи тварин під час руху та використання програмного підрахунку (Adobe PhotoShop 4.0) наступних відстаней: між 1-м та 5-м пальцями стопи – міжпальцева відстань (МВ); між 2-м та 4-м пальцями – проміжна відстань (ПВ); від краю п'ятки до верхівки 3-го пальця – довжина стопи (ДС). ФДС є критерієм ступеня пошкодження та відновлення функції СН [Gasparini A.L., 2007]. В нормі, ФДС до операції у щурів варіює від нуля (0) до (-10) [Carmen L., 2007].

В гострих дослідах підготовку до реєстрації електричних та силових відповідей м'язів починали з вимкнення супраспинальних впливів шляхом хордотомії на рівні сегментів T<sub>12</sub>-L<sub>1</sub>. Температуру тіла тварин підтримували на рівні 37±2°C. Щоб уникнути наркотичного впливу, реєстрацію біоелектричних явищ в м'язі починали через 1,5-2 год. після перетину спинного мозку. У тварин виділяли СН обох задніх кінцівок, перев'язуючи їх на рівні верхньої третини стегна. Усі маніпуляції з нервами виконували під шаром вазелінової олії. Скляним гачком розділяли СН на великогомілкову та малогомілкову порції, котрі потім по черзі розміщували на подразнюючих електродах. Реєстрували ЕМГ-відповіді GC та TA при їх непрямому подразненні шляхом почергової стимуляції відповідно екстензорного (n. tibialis) та флексорного (n. peroneus) нервів оперованої та контралатеральної кінцівок. Для подразнення використовували електростимулятор типу ЕСУ-2. Інтенсивність подразнення була супрамаксимальною. Вивчали параметри збудливості (поріг та хронаксія), а також параметри сумарних потенціалів дії (амплітуда, латентний період). Для аналізу фаз рефрактерності використовували тест на парні стимули. Ізометричну напругу м'язів (механограму) реєстрували з використанням пристрою для вимірювання сили скорочень м'язів [Сердюченко І.Я., 1992]. Тваринам фіксували стегнові кістки та виділяли дистальні сухожилля GC та TA, котрі почергово з'єднували з тензодатчиком. М'язи стимулювали, подразнюючи відповідні нерви надпороговими стимулами, що дозволяло м'язу скорочуватися з максимальною силою. Скорочення м'язів відбувалося при вихідній силі розтягнення, що створює оптимальне навантаження для «швидких» м'язів (60 г) [Успенський А.Н., 1989]. Наносили одиночні та ритмічні стимули (90 /с., тривалістю – 200 мс). Кожна реалізація скорочення порівнювалась на екрані осцилографа (за амплітудою) зі стандартним натягом в Ньютонах. М'язи тестували спочатку трьома одиночними стимулами, а потім фіксували тетанічне скорочення. Часові параметри одиночного скорочення вивчали за тривалості фаз напруження та розслаблення.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica 6.0. Дані представляли у вигляді середнього арифметичного значення ± стандартна похибка середнього. Достовірність отриманих результатів при міжгруповому порівнянні, враховуючи перевірку на нормальність розподілення отриманих значень (за критеріями Колмогорова-Смірнова), оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Для

множинного порівняння в межах групи на різних етапах експерименту використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) із подальшим застосуванням критерію Бонферроні. Рівень достовірності прийнято при  $p < 0,05$ .

Експериментальні процедури здійснювалися відповідно до загальноприйнятих норм і принципів, затверджених Постановою першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), Законом України № 3446-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.06 р., зі змінами від 15.12.2009 р. Проведення досліджень також схвалено Комісією з біоетики Державного закладу «ДМА МОЗ України» (протокол № 4 від 11.03.13 р.).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Динамічні особливості функціональних змін дистальних м'язів пошкодженої та контралатеральної задніх кінцівок щурів після односторонньої травми сідничного нерва.** Метою першого напрямку наших досліджень було вивчення особливостей функціональної втрати та відновлення моторної функції травмованої (табл.1) та контралатеральної (табл. 2) кінцівок після травми нерва. Нами було проаналізовано 546 відео зображень відбитків слідів та проведено 3276 вимірів сили протягом всього періоду спостереження.

Таблиця 1

### Аналіз змін середніх значень сили м'язів та функціонального сідничного індексу (ФСІ) на різних термінах після травмування сідничного нерва правої кінцівки ( $M \pm m$ ; $n=21$ )

Тижні після операції	Сила розгиначів (Н)	%	p	Сила згиначів (Н)	%	p	ФСІ (абс.зн.)	p
К	2,37±0,08	-		1,41±0,03	-		-6,12±0,69	
Після операції								
1	0,51±0,02	-78	<0,001	0,51±0,04	-64	<0,001	-65,36±3,25	<0,001
2	0,65±0,03	-73	<0,001	0,82±0,03	-42	<0,001	-58,63±3,19	<0,001
3	1,17±0,05	-51	<0,001	0,99 ±0,02	-30	<0,001	-36,87±3,40	<0,001
4	1,24±0,05	-48	<0,001	1,12 ±0,02	-21	<0,001	-38,14±3,17	<0,001
5	1,4 ±0,09	-41	<0,001	1,12 ±0,07	-21	<0,001	-22,22±1,66	<0,001
6	1,33±0,06	-44	<0,001	1,12 ±0,06	-21	<0,001	-25,83±1,41	<0,001
7	1,69±0,04	-29	<0,001	1,26±0,04	-11	<0,01	-27,07±2,7	<0,001
8	1,73±0,04	-27	<0,001	1,36 ±0,03	-4	>0,05	-21,77±2,21	<0,001
9	1,94±0,05	-18	<0,001	1,31 ±0,03	-7	<0,05	-16,96±2,05	<0,001
10	2,06±0,04	-13	<0,01	1,42 ±0,02	0	>0,05	-18,26±2,13	<0,001
11	2,25±0,04	-5	>0,05	1,46 ±0,03	+3	>0,05	-13,01±1,29	<0,001
12	2,37±0,03	0	>0,05	1,51 ±0,02	+7	<0,01	-7,43±0,57	>0,05

Примітки: К – контроль (значення до операції), % - функціональні зміни по відношенню до контролю: «-» - втрата по відношенню до контролю, «+» - приріст по відношенню до контролю; p – достовірна різниця між дослідом і відповідним контролем.

Як свідчать факти, після перетинання нерву, період повного відновлення моторної активності травмованої кінцівки, стан якої оцінювали за показником ФСІ та силою довільних скорочень м'язів, склав 12 тижнів. Слід зазначити, що перед травматизацією СН показники довільних зусиль відповідних м'язів лівої та правої кінцівок не мали достовірної різниці.

В динаміці функціональних змін згідно ФСІ та сили скорочень м'язів (розгиначів та згиначів стопи) травмованої кінцівки протягом 12 тижнів спостерігалися відмінності в ступені функціональної втрати та часу, необхідного для відновлення. Так, через тиждень після операції серед м'язів травмованої кінцівки

найбільша відносна функціональна втрата була притаманна м'язам-розгиначам стопи (78 %), тоді як для згиначів пальців стопи вона була меншою (64 %). Абсолютна функціональна втрата за індексом ФСІ склала 65 % (табл. 1). Це дає підставу стверджувати, що за даною методикою нами був сформований стан експериментальної травматизації ПН. Повне відновлення за показником ФСІ та силою м'язів-розгиначів травмованої кінцівки спостерігалось наприкінці 12-го тижня, тоді як сила згиначів стопи цієї ж кінцівки відновилася на 10-му тижні.

Показово, що м'язи інтактної контралатеральної кінцівки також відреагували на односторонню травму СН появою відносної функціональної втрати сили довільних скорочень - 38% (розгиначі) та 16% (згиначі). Повне відновлення сили згиначів інтактної контралатеральної кінцівки відбулося на 2-му тижні після операції, в той час як у розгиначів – лише на 10-му тижні (табл. 2).

Таблиця 2

**Аналіз змін середніх значень сили м'язів інтактної контралатеральної кінцівки на різних термінах після травмування сідничного нерва з протилежного боку (M±m; n=21)**

Тижні після операції	Сила розгиначів (Н)	%	p	Сила згиначів (Н)	%	p
К	2,39±0,08	-		1,42±0,02	-	
Після операції						
1	1,47±0,05	-38	<0,001	1,19±0,03	-16	<0,001
2	1,74±0,07	-27	<0,001	1,42 ±0,04	0	>0,05
3	2,06±0,03	-13	<0,01	1,42 ±0,02	0	>0,05
4	1,95±0,07	-18	<0,001	1,44 ±0,02	0	>0,05
5	1,88±0,06	-21	<0,001	1,43 ±0,06	0	>0,05
6	1,75±0,07	-26	<0,001	1,42 ±0,04	0	>0,05
7	1,9 ±0,04	-20	<0,001	1,43 ±0,02	0	>0,05
8	2,04±0,05	-14	<0,001	1,52 ±0,03	+7	<0,05
9	2,1 ±0,05	-12	<0,01	1,48 ±0,03	+4	=0,04
10	2,55±0,05	+7	>0,05	1,41 ±0,03	0	>0,05
11	2,58±0,03	+8	>0,05	1,58 ±0,02	+11	<0,001
12	2,65±0,04	+11	=0,03	1,62 ±0,03	+14	<0,001

Позначення ті ж, що і на таблиці 1.

Виявлений нами вплив травмування СН не лише на силу симетричних м'язів денервованої іпси-, але і контралатеральної задніх кінцівок у щурів, свідчить, що основні процесів відновлювальної реорганізації системи моторного контролю, що розвивається в ЦНС внаслідок травми ПНС. Той факт, що м'язи розгиначі стопи як іпсилатеральні (на боці пошкодження), так і контралатеральні (на протилежному боці) виявилися більш чутливим до денерваційного пошкоджуючого впливу, вказує на те, що передавлювання СН більше впливає на фазну активність м'язів стопи, ніж на позну. Тому вказані м'язи потребують більшого терміну для повного відновлення сили майже однакового як у контралатерального, так і відповідного денервованого комплексу. Результати функціонального приросту посттравматичного відновлення кінцівки протягом періоду дисперсійного аналізу змін щотижневого функціонального приросту травмованої кінцівки (за індексом ФСІ та силою м'язів) протягом періоду посттравматичного відновлення свідчать про те, що 3-й тиждень після операції є певною мірою «критичним» часовим інтервалом, бо в цей час спостерігається найбільший тижневий функціональний «приріст» (ФСІ - 22% та



сили м'язів-розгиначів - на 80%). Значний «приріст відновлення» (61%) у згиначів відбувся на 2-му тижні (табл. 3).

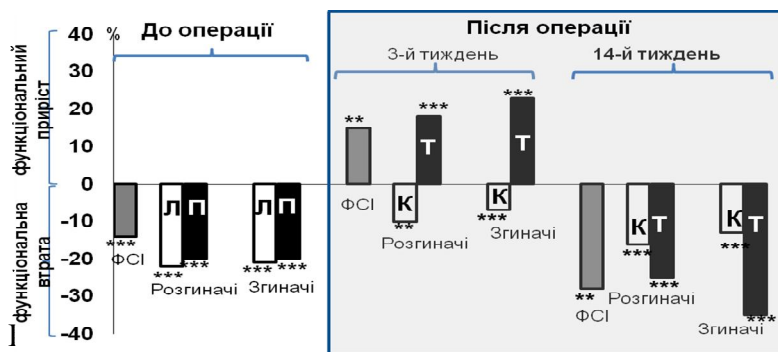
Таблиця 3

**Дисперсійний аналіз щотижневих післяопераційних змін (%) середніх значень функціонального сідничного індексу (ФСІ) та сили м'язів травмованої кінцівки (розгиначів та згиначів стопи) ( $M \pm m$ ;  $n=21$ )**

Тижні після операції	%	р	%	р	%	р
1	-59	<0,001	-78	<0,001	-64	<0,001
2	+6	>0,05	+27	<0,01	+61	<0,001
3	+22	<0,001	+80	<0,001	+21	<0,001
4	-1	>0,05	+6	>0,05	+13	<0,01
5	+16	>0,05	+13	>0,05	0	>0,05
6	-4	>0,05	-5	>0,05	0	>0,05
7	-1	>0,05	+27	<0,001	+13	<0,05
8	+5	>0,05	+2	>0,05	+8	>0,05
9	+5	>0,05	+12	<0,01	-4	>0,05
10	-1	>0,05	+6	>0,05	+8	>0,05
11	+5	>0,05	+9	<0,01	+3	>0,05
12	+6	<0,001	+5	<0,05	+3	>0,05

Примітка: р – достовірна різниця між відповідним і попереднім тижнями (за критерієм Бонферроні); % - функціональні зміни по відношенню до попереднього тижня: «-» - втрата, «+» - приріст.

**Функціональні характеристики дистальних м'язів задніх кінцівок з ушкодженням СН пошкодженої та інтактною контралатеральною кінцівок за умов односторонньої травми СН та під впливом одноразового введення ОБН.** Аналіз одноразового впливу ОБН на ФСІ та скоротливу активність м'язів обох кінцівок до ушкодження нерва та на ранніх (3-й тиждень) та пізніх (14-й тиждень) строках після травмування СН показав, що ОБН здійснює різний вплив на непошкоджену, травмовану та відновлену структури (рис. 1).



**Рис.1. Порівняльний аналіз впливу одноразового введення оксиду натрію на функціональні зміни сідничного нерва (за функціональним сідничним індексом) та м'язів стопи (за силою довільних скорочень) задніх кінцівок до та після травми сідничного нерва.**

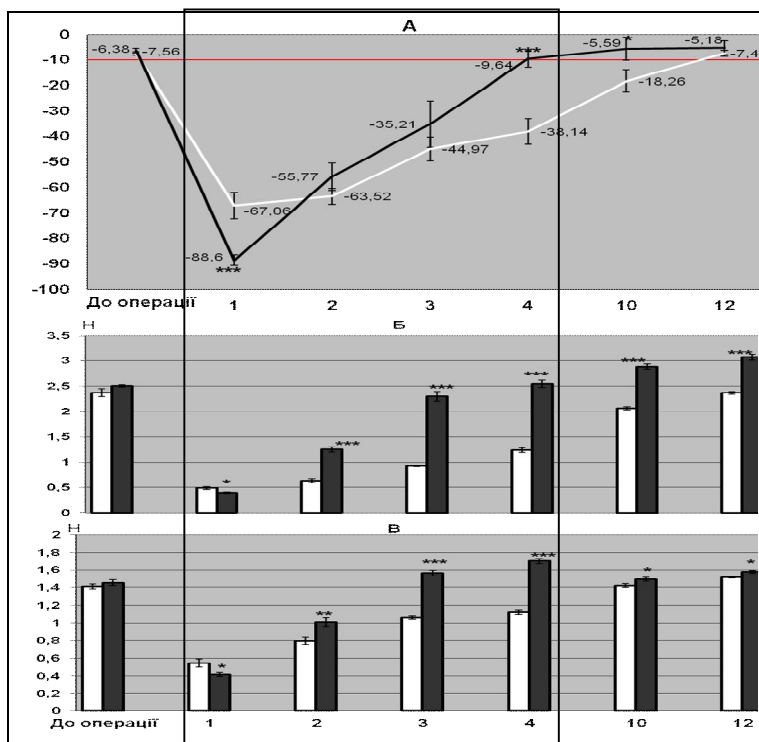
приріст) сили скорочень м'язів розгиначів та згиначів стопи по відношенню до контролю. Контроль - значення до введення ОБН (на рівні нульової позначки); П – права інтактна кінцівка – (чорний стовбець), котра після операції виступає травмованою (Т). Л – ліва інтактна кінцівка - (білий стовбець) - контралатеральна (К; по відношенню до місця пошкодження) \*\* - різниця між дослідом і відповідним контролем при  $p < 0,01$ ; \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Введення ОБН до травмування СН викликало функціональну втрату за індексом ФСІ, абсолютне значення котрого достовірно змінилося ( $p < 0,001$ ) з  $-4,11 \pm 0,94$  до  $-17,76 \pm 2,26$ . М'язи (розгиначі та згиначі) обох кінцівок також зазнали функціональної втрати, оскільки сила їх довільних зусиль знизилася, в середньому

на 20 % порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). Введення ОБН на 3-му тижні після операції вплинуло протилежним чином на силу травмованої та контралатеральної кінцівок. Так, сила довільних скорочень травмованої кінцівки зросла (на 18-23%), тоді як симетричних м'язів контралатеральної («здорової») кінцівки - зменшилася (на 7-10%). Відбулося також зменшення посттравматичної абсолютної функціональної втрати (згідно ФСІ) з  $-32,51 \pm 4,27$  до  $-17,56 \pm 4,32$ . Така дія ОБН може бути пов'язана з його здатністю «розгальмовувати» мотонейрони іпсилатерального центру та гальмувати мотонейрони контралатерального. Не виключена можливість деполяризуючої селективної дії ОБН по відношенню до травмованого нерву.

На 14-й тиждень після передавлювання СН, ОБН призводив до зниження сили м'язів обох кінцівок. Але функціональна втрата м'язів травмованої кінцівки була більшою (25-35 %) порівняно з контралатеральною (13-16 %). За ФСІ функціональна втрата також зросла до 37%. Встановлені відмінності функціональних змін сили довільних скорочень під впливом одноразового введення ОБН до та після травмування нерву, вказують, що ефект препарату залежить від наявності травмування та від стадії перебігу посттравматичного процесу.

**Функціональні характеристики дистальних м'язів пошкодженої та інтактної кінцівок за умов однобічної травми сідничного нерву на тлі хронічного введення ОБН.** Аналіз ефектів хронічного застосування ОБН засвідчив стимулюючий вплив препарату на процес відновлення СН та сили м'язів травмованої кінцівки (рис. 2).

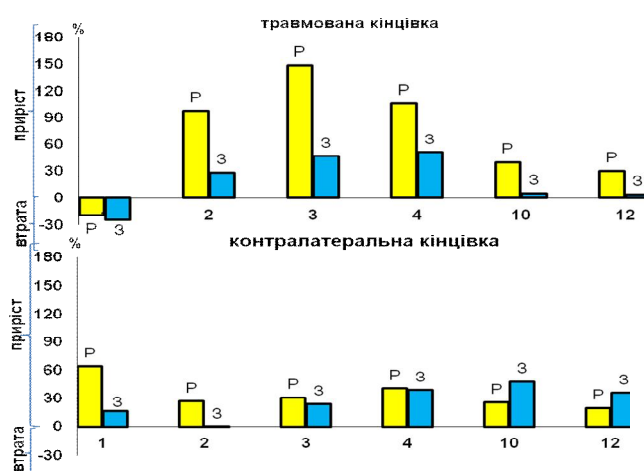


**Рис. 2.** Динаміка функціонального відновлення пошкодженого нерва (за функціональним сідничним індексом (А) та сили м'язів-розгиначів (Б) та згиначів стопи (В) травмованої кінцівки під впливом хронічного введення оксибутирату натрію протягом 4-х тижнів після травми нерва.

Примітки: По вісі абсцис – тижні після пошкодження правого сідничного нерва; по вісі ординат – значення ФСІ (А) та сили скорочень (Н) м'язів контрольної (білий стовбець) та експериментальної (чорний стовбець) груп щурів (Б, В). Наведено середні значення та похибка середнього  $M \pm m$ ; \* - різниця між дослідом і відповідним контролем при  $p < 0,05$ ; \*\* - при  $p < 0,01$ ; \*\*\* - при  $p < 0,001$ .

Однак, хронічне введення ОБН протягом першого тижня після травмування СН вплинуло на збільшення функціональної втрати як за показником ФСІ (рис. 2, А), так і за силою м'язів розгиначів та згиначів травмованої кінцівки (рис.2, Б,В), в середньому, на 20 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Впродовж 14-28-ми денного хронічного введення ОБН, в експериментальній групі спостерігалось зменшення функціональної втрати та поява приростів сили травмованої кінцівки. Причому, за

показником ФСІ відмічалася лише тенденція до зменшення абсолютної функціональної втрати, тоді як сила довільних м'язових скорочень найбільше зросла у розгиначів (в 2-2,5 рази), ніж у згиначів стопи (на 30-50 %). Повне відновлення ФСІ та сили м'язів з травмованим нервом в експериментальній групі відбулося раніше (у згиначів – на 3-му, а у розгиначів та згідно ФСІ – на 4-му тижнях хронічного введення ОБН), ніж в контрольній (відповідно, на 10-му та 12-му) (рис. 2). Віддалені наслідки після хронічного застосування ОБН (на 10-му та 12-му тижнях після травмування, тобто через 6 та 8 тижнів після припинення його введення), засвідчили зберігання приросту сили м'язів травмованої кінцівки: у розгиначів (на 30-40 %) та згиначів (4-5 %) порівняно з контролем (рис. 2). Результати показали, що після денервації м'язів, за допомогою ОБН можна корегувати регенеративно-реіннерваційні процеси. Стимулюючий вплив ОБН на силу довільних скорочень травмованої кінцівки починається з 2-го тижня хронічного введення ОБН тваринам після операції та зберігається у віддалений період після припинення введення препарату. Порівнюючи ефекти хронічного введення ОБН на функціональні зміни сили м'язів травмованої та інтактної кінцівок, ми виявили, що впродовж 1-го післяопераційного тижня застосування ОБН, спостерігалася вибірковість його дії по відношенню до пошкодженої та непошкодженої структур (на травмованому боці функціональна втрата зросла, а на контралатеральному – зменшилася) (рис. 3).



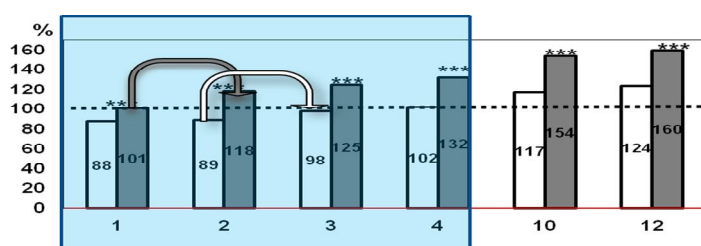
**Рис. 3.** Достовірні зміни сили довільних скорочень м'язів-розгиначів (Р) та згиначів (З) стопи обох кінцівок протягом 4-х тижневого посттравматичного хронічного введення оксиду натрію та після нього (10-й та 12-й тижні).

Примітки: по вісі абсцис - час після травми, тижні; по вісі ординат – діаграма інкрементів достовірних ( $p < 0,05$ ) функціональних змін (%; приростів чи втрат) згідно середніх значень сили довільних скорочень м'язів обох кінцівок експериментальної групи по відношенню до контрольної (нульова позначка).

Протягом 2-4-х тижневого хронічного введення ОБН спостерігалася зростання сили м'язів обох кінцівок (як травмованої, так і контралатеральної), причому найбільшим воно було у м'язів травмованої кінцівки (в 2-2,5 рази), тоді як у м'язів інтактної воно було значно меншим (в середньому, на 30%). Збільшення сили м'язів інтактної кінцівки не залежало від функціонального призначення м'язів, тобто було однаковим для розгиначів та згиначів), а сила м'язів травмованої кінцівки мало таку залежність (у розгиначів було найбільшим). Найбільший приріст сили м'язів у віддалені терміни після припинення введення препарату (10-й та 12-й тижні), виявився однаковим для обох кінцівок (сила збільшилась максимально на 30-40% порівняно з контролем). Цей приріст залежав від функціонального призначення м'язів: у м'язів травмованої кінцівки він спостерігався у розгиначів, а у м'язів контралатеральної – у згиначів (рис. 3).

Таким чином, протягом хронічного застосування ОБН, спостерігалася певна вибірковість його дії по відношенню до травмованої кінцівки, що є аргументом здатності препарату впливати на відновлення функціонального стану травмованого нерва та/або денервованих м'язів. Не виключено, що це відбувається за рахунок його впливу на сегментарні та/або нервово-м'язові ланки.

Оскільки ми спостерігали стимулюючий ефект на відновлення сили м'язів травмованої та інтактної кінцівок, ОБН хронічного введення ОБН по відношенню до сили м'язів обох кінцівок (травмованої та контралатеральної), то наступним кроком наших досліджень була перевірка анаболічних властивостей цього препарату за допомогою аналізу маси тіла експериментальних тварин. При цьому, нами було показано, що на фоні хронічне введення ОБН відбувалося збільшення маси тіла тварин (рис. 4).



**Рис. 4.** Вплив хронічного введення оксibuтирату натрію (протягом 4-х тижнів після травми сідничного нерва) на масу тіла (%) білих щурів у ранній (1-4-й тижні) та пізній (10-й та 12-й тижні) періоди після травми.

Примітки: По вісі абсцис – тижні після пошкодження нерва; по вісі ординат – зміна маси тіла (%) тварин контрольної (білий стовбець) та експериментальної (чорний стовбець) груп по відношенню до вихідної середньої маси тіла (212 г) до операції (прийнятої за 100 % та позначеної пунктиром). Стрілками показані найбільші тижневі прирости в межах однієї групи; інші позначення ті ж, що на рис. 2.

Через тиждень після операції у тварин контрольної групи маса тіла знизилася до 88% від вихідного значення. Таке явище у літературі носить назву «відповідь на денервацію» і пов'язується не лише зі зниженням маси денервованих м'язів, але і з відчуттям посттравматичного болю. Аналіз показав, що у щурів експериментальної групи маса тіла в цей час не знизилася, а через 2 тижні після травмування СН перевищила вихідний рівень на 18%, тоді як у тварин контрольної групи - залишилася незмінно зниженою. Цей тижневий приріст маси тіла тварин експериментальної групи був найбільший (в середньому, на 38 г) протягом раннього посттравматичного періоду, тоді як у тварин контрольної групи подібний приріст спостерігався на 3-му тижні (в середньому, на 20 г.).

Кінцевим ефектом 4-х тижневого впливу ОБН на масу тіла тварин було її збільшення, в середньому на 30% порівняно з контролем. У віддалені терміни після попереднього введення (10-й та 12-й тижні), у тварин колишньої експериментальної групи маса тіла була більшою, ніж в контролі. В експериментальній групі приріст маси тіла по відношенню до вихідної ваги був більшим (на 54-60%), ніж у тварин в контролі (на 17-24%). Це свідчить про те, що стимулюючий ефект впливу ОБН на силу м'язових скорочень може бути пов'язаний з ендокринологічним ефектом дії препарату – відомою здатністю значно підвищувати вміст гормону росту в крові, з функціями якого ми пов'язуємо анаболічний ефект ОБН по відношенню до маси тіла.

Дослідження викликаних електричних та силових відповідей м'язів гомілки щурів після односторонньої травми сідничного нерва та хронічного введення оксиду натрію. Аналізуючи показники ЕМГ контрольної групи (з травмою нерва, але без впливу ОБН), ми виявили яким чином передавлювання СН змінює функціональні характеристики його порцій (*n. tibialis* та *n. peroneus*) на боці травми (за показниками поріг та хронаксія), м'язів гомілки (*mm. GC, TA*) травмованої кінцівки (амплітуда, латентний період, сила одиночного і тетанічного скорочень) та впливає на динаміку відновлення другої ЕМГ-відповіді при парній стимуляції нервів через 3 тижні після травми (рис. 5)

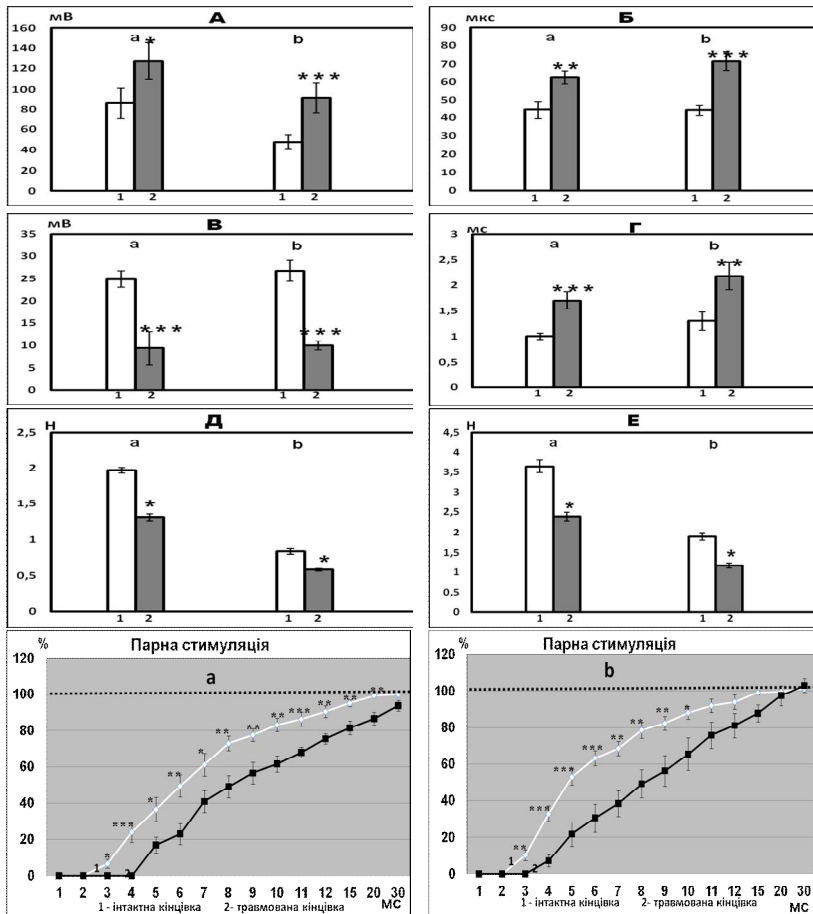


Рис. 5. Вплив травми сідничного нерва на функціональні характеристики нервів задньої кінцівки (А, Б), м'язів гомілки (В–Е) та динаміку відновлення другої ЕМГ-відповіді м'язів при парній стимуляції нервів у щурів контрольної групи на 22-гу добу після травми.

Примітки: А – поріг (мВ) ЕМГ-відповідей, Б – хронаксія (мкс) при стимуляції *n. tibialis* (а) та *n. peroneus* (б); В – амплітуда (мВ) максимальних ЕМГ-відповідей м'язів. Г – латентний період цих відповідей (мс), Д та Е – зусилля (Н) одиночних (Д) та тетанічних (Е) ізометричних скорочень *mm. GC* (а) та *TA* (б). Темні стовбці (2) – на боці травми нерва, світлі (1) – на інтактному. За умов парної стимуляції: а, б – відповіді *mm. GC* та *TA*; по вісі абсцис – міжстимульний інтервал (мс), по вісі ординат – амплітуда другої відповіді, нормована відносно першої, прийнятої за 100 %.

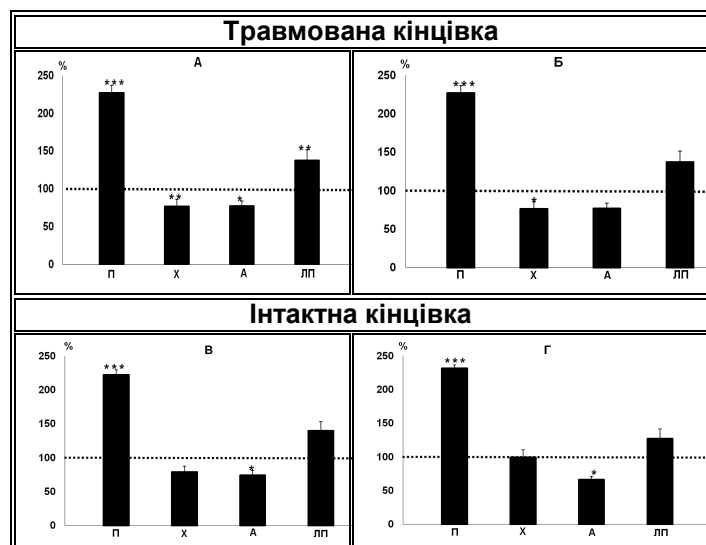
Наведено  $M \pm m$ ; інші позначки ті ж, що на рис. 2.

За умов непрямого подразнення вищезгаданих м'язів (шляхом стимуляції відповідно *n. tibialis* та *n. peroneus*) спостерігалось зниження збудливості на боці компресії СН (через зростання порогів в 1,5-2 рази), збільшення хронаксії вказаних нервових стовбурів (на 40-60 %) та зменшення (в 2,5 рази) амплітуди ЕМГ-відповідей *mm. GC* та *TA*, що іннервуються волокнами даних нервів. Вищевказані зміни засвідчили розвиток процесів демієлінізації рухових нервових волокон та їх дегенерації внаслідок травми. Збільшення ЛП м'язових відповідей на боці компресії (на 70 %) свідчило про зниження швидкості проведення по тим моторним волокнам у складі *n. tibialis* та *n. peroneus*, котрі в певній мірі зберегли свої функціональні можливості. Зниження сили ізометричних одиночних та тетанічних скорочень вищезгаданих м'язів (на 30%), вочевидь, пов'язано з денерваційною атрофією деякої



частини м'язових волокон та порушеннями синаптичних контактів з волокнами-мішенями. Спостерігалось подовження фази абсолютної рефрактерності (ФАР) на боці компресії, а криві відновлення були зсунуті в бік більш триваліших міжстимульних інтервалів. Це пов'язано з уповільненням процесів збудження через травмування нервових волокон. Таким чином, ми констатували розвиток посттравматичної периферичної нейропатії на боці пошкодження СН, котра збереглася на 3-му тижні після операції.

Аналізуючи вплив хронічного введення ОБН на ті ж характеристики викликаної активності, виміряні на тому ж терміні після травми, ми порівняли функціональні зміни на боці компресії та на контралатеральному боці (рис. 6).



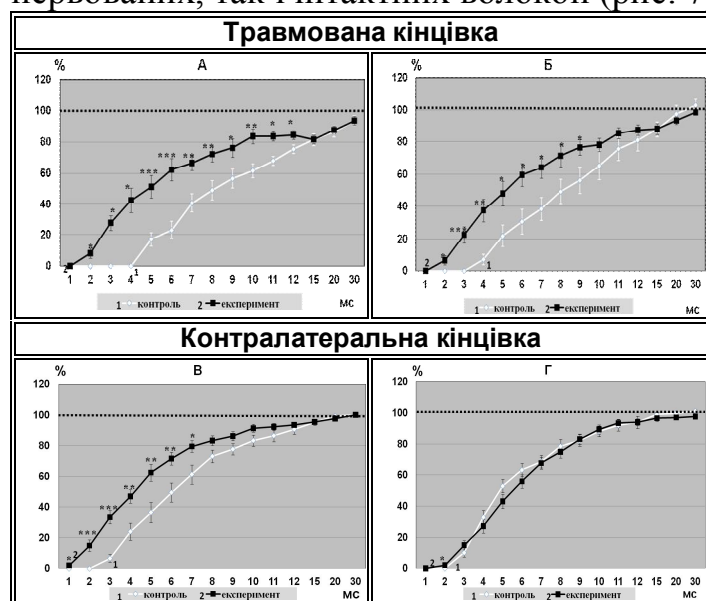
**Рис.6. Вплив хронічного введення оксибутирату натрію на характеристики збудливості нервів та м'язів гомілки щурів, виміряні через 3 тижні після травми СН.**

Примітки: приведені нормовані значення (%) параметрів; за 100 % прийняті значення контрольної групи, котрим ОБН не вводили. П – поріг, Х – хронаксія при стимуляції *n. tibialis* (A,B) та *n. peroneus* (B,Г); А та ЛП – амплітуда та латентний період ЕМГ-відповідей *m. gastrocnemius* (A,B) та *m. tibialis anterior* (B,Г), викликаних стимуляцією нервів. Інші позначення ті ж, що на рис. 2.

Отримані дані засвідчили відсутність різниці функціональних змін між обома кінцівками під впливом препарату. На обох кінцівках спостерігалось: достовірне зменшення збудливості (через збільшення порогів збудження *n. tibialis* та *n. peroneus* в 2 рази) порівняно з контролем. При цьому показник хронаксії зменшився, в середньому, на 25%. Спостерігалось також достовірне зменшення амплітуди сумарної м'язової відповіді (в середньому, на 20-30 %) та тенденція до збільшення ЛП (в середньому, на 40%). За умов непрямой стимуляції такі зсуви параметрів можуть бути пов'язані зі змінами в нервових волокнах, нервово-м'язових синапсах та/або змінами в самих м'язах. Причиною зниження збудливості нервових стовбурів після хронічного введення ОБН може бути збільшення мембранного потенціалу через розвиток гіперполяризації.

Наступним етапом аналізу електричних відповідей м'язів голени травмованої та контралатеральної кінцівок була реєстрація фаз рефрактерності при парних подразненнях. Перше було тестуюче, а друге – кондиціонуюче. Ін'єкції ОБН призвели до вкорочення ФАР на обох кінцівках (тобто ЕМГ-відповідь виникала раніше (на 2-й мс), ніж в контролі (відповідно на 4-5-й мс). В експериментальній групі щурів спостерігалось відновлення амплітуди кожної другої ЕМГ-відповіді при суттєво більш коротких міжстимульних інтервалах. Виключенням з загальної схеми відповіді м'язів була ГА на контралатеральному боці, оскільки її криві відновлення співпадали з контролем. Зазначені зміни вказують на виникнення так званого «полегшення» проведення збудження на 2-й стимул пари на тлі хронічного введення

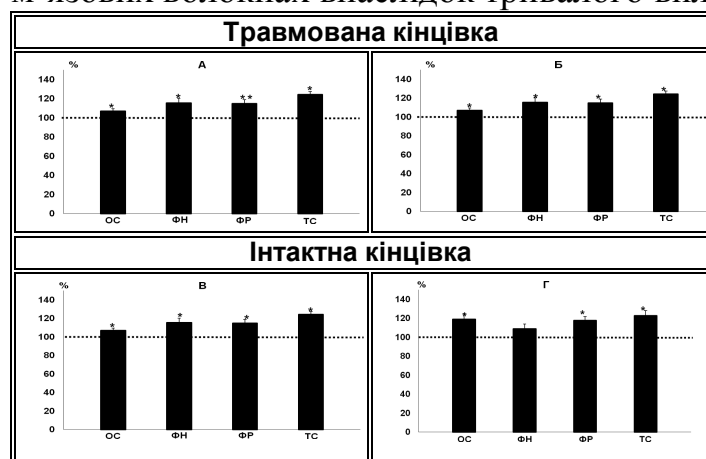
ОБН, що може бути пов'язане з активацією  $Ca^{2+}$  каналів мембрани м'язових, як денервованих, так і інтактних волокон (рис. 7).



**Рис. 7. Вплив хронічного введення оксиду натрію на динаміку відновлення другої ЕМГ-відповіді м'язів гомілки при парній стимуляції.**

Примітки: по вісі абсцис – міжстимульний інтервал (мс), по вісі ординат – амплітуда другої відповіді, нормована відносно першої, прийнятої за 100 %. А, В – динаміка амплітуди відповідей *m. gastrocnemius*, Б, Г – *m. tibialis anterior*; А, Б – на боці травми СН; В, Г – на інтактному боці (контралатерально). Білий колір (1) – значення контрольної групи; чорний колір (2) – експериментальної після введення ОБН. Інші позначення ті ж, що на рис. 2.

Аналіз результатів хронічного введення ОБН на силові відповіді (одиначні та тетанічні) і на тривалість фаз поодиноких скорочень м'язів гомілки засвідчив білатеральний стимулюючий вплив ОБН. Амплітуда одиночних та тетанічних ізометричних скорочень (*mm. GC* та *TA*) зростали на 20-30 %. Вказані іотропні зміни, а також подовження (на 11-18 %) фаз напруження та розслаблення м'язів при їх одиночних скороченнях можуть свідчити про збільшення концентрації  $Ca^{2+}$  в м'язових волокнах внаслідок тривалого впливу ОБН (рис. 8).



**Рис. 8. Вплив хронічного введення оксиду натрію на силові відповіді та на тривалість фаз напруження (ФН) і розслаблення (ФР) одиночних скорочень *m. GC* (А, В) та *TA* (Б, Г) на боці травми нерва (А,Б) і на інтактному боці (В, Г).**

Примітки: за 100 % прийняті значення контрольної групи. Інші позначення ті ж, що на рис. 2.

Так, в гострих експериментах нам не вдалося виявити значної специфіки дії ОБН на нервово-м'язовий апарат задньої кінцівки щурів з пошкодженням СН. Така вибірковість дії якщо і проявлялася, то на рівні слабкої тенденції. В той же час така специфіка спостерігалася нами раніше в ході реєстрації характеристик довільного скорочення м'язів при тій же самій схемі введення ОБН в хронічних експериментах.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і вирішення наукового завдання, яке полягає в дослідженні процесу відновлення довільних зусиль функціонально різних м'язів задніх кінцівок (розгиначів та згиначів) у щурів за умов експериментальної

травми сідничного нерва та корекції цього процесу оксидутиратом натрію (ОБН) на підставі встановлення функціонального стану сідничного нерва, електричних та силових (довільних і викликаних) відповідей м'язів.

1. Виявлено, що травмування сідничного нерва призводить до виникнення більшої функціональної втрати довільних зусиль у м'язів-розгиначів стопи (на 78 %) травмованої кінцівки порівняно зі згиначами (на 64 %). Період повного посттравматичного відновлення сили м'язів-розгиначів є більш тривалішим (12 тижнів), ніж у м'язів-згиначів (10 тижнів). На 2-й та 3-й тиждень після травми сідничного нерва спостерігаються найбільші "прирости" швидкості відновлення сили відповідно згиначів та розгиначів стопи травмованої кінцівки. Це може пояснюватися тим, що денервація має більш пошкоджуючий вплив на фазу активності більше, ніж на позну. Постденерваційна функціональна втрата м'язів та час, необхідний для повного відновлення довільних скорочень м'язів стопи, що іннервуються малоомілковою гілкою сідничного нерва є більшими, ніж у тих, що іннервуються його великоомілковою гілкою.

2. Встановлено, що одностороннє травмування сідничного нерва супроводжується зниженням сили довільних м'язових скорочень інтактної контралатеральної кінцівки. При цьому найбільша функціональна втрата спостерігається у м'язів-розгиначів стопи (37 %) порівняно зі згиначами пальців стопи (17 %). При цьому період відновлення сили м'язів-розгиначів є більш тривалішим (10 тижнів), ніж у згиначів (2 тижні). Це вказує на те, що контралатеральна кінцівка є чутливою до травми «протилежного боку», а зміни, що відбуваються за цих умов в "інтактних" парних м'язах відповідають перетворенням в іпсилатеральному (на боці операції) моторному центрі після травми. М'язи-розгиначі контралатеральної кінцівки, як і травмованої, потребують більшого часу для відновлення. Це вказує на те, що денервація має більш пошкоджуючий вплив на фазу активності не лише з боку травми, але і з контралатерального боку, а процес відновлення фазної активності є більш тривалішим та має меншу швидкість.

3. Встановлено, що одноразове введення ОБН (100 мг/кг) по-різному впливає на непошкоджену, травмовану та відновлену структури: введення інтактним щурам (до операції) викликає однакову функціональну втрату (20 %) сили довільних скорочень м'язів обох кінцівок; введення на ранніх строках після операції (3-й тиждень) викликає збільшення сили м'язів травмованої (18-23%) та зниження сили м'язів контралатеральної (7-10%) кінцівок; введення на пізніх строках після операції (14-й тиждень) призводить до зниження сили м'язів обох кінцівок, причому найбільша функціональна втрата спостерігалася саме у м'язів травмованої кінцівки (25-35%) порівняно з м'язами контра-латеральної (13-16%).

4. Виявлено, що хронічне введення ОБН в ранній дегенеративний період (1-й тиждень після травми) вибірково діє по відношенню до пошкодженої та непошкодженої структур, знижуючи силу довільних скорочень на травмованій (20%) та підвищуючи її на контралатеральній кінцівці (10-30%). При хронічному введенні препарату в регенеративно-реіннерваційний період (2-4-й тижні після травми) підвищується сила довільних м'язових скорочень обох кінцівок. При цьому спостерігається вибірковість стимулюючої дії ОБН по відношенню до травмованої



структури з урахуванням функціональної групи м'язів: найбільше зростання сили м'язів (в 2-2,5 рази) виявилось у розгиначів травмованої кінцівки, тоді як у інших м'язів (розгиначів і згиначів контра-латеральної кінцівки; згиначів травмованої) цей приріст був меншим (30%).

5. З'ясовано, що хронічне введення ОБН протягом 4-х тижнів після травми сідничного нерва впливає на прискорення процесу відновлення функціонального стану сідничного нерва та сили довільних м'язових скорочень стопи травмованої кінцівки. Повне функціональне відновлення у згиначів та розгиначів стопи спостерігається раніше (відповідно на 3-му та 4-му тижнях після операції) ніж в контролі (на 10-му та 12-му). Віддалений ефект (на 10-му та 12-му тижнях після операції) від попереднього хронічного застосування препарату проявляється в однаковому (30-40 %) зростанні сили довільних скорочень м'язів обох кінцівок порівняно з контролем.

6. Встановлено, що хронічне введення ОБН (протягом 3-х тижнів після операції) викликає однакові білатеральні функціональні зміни: збудливість нервово-м'язового комплексу за умов непрямой активації м'яза розгинача (*m. gastrocnemius*) та згинача (*m. tibialis anterior*) гомілки обох кінцівок значно знижується (за рахунок зростання порогів збудження в 2 рази), зменшується амплітуда сумарної ЕМГ-відповіді (20-30 %) та стає тривалішим латентний період (40 %). При цьому виникає вкорочення фази абсолютної рефрактерності та «полегшення» проведення збудження на кожен 2-й стимул за умов парної стимуляції.

7. Виявлено, що сила викликаних (одиначних та тетанічних) ізометричних скорочень, а також тривалість фаз (напруження та розслаблення) одиначного скорочення м'язів обох кінцівок однаково зростають (відповідно, на 20-30% та 11-18%) під дією хронічного введення ОБН (протягом 3-х тижнів після операції).

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Родинський О.Г. Відновлення функціональної реіннервації дистальних м'язів задньої кінцівки щура після передавлювання сідничного нерва / О.Г. Родинський, І.Я. Сердюченко, Т.В. Демченко // Нейрофізіологія / Neurophysiology. – 2010. - № 5. – С. 405 – 417. (Особистий внесок – проаналізовано літературу, проведено експерименти, оброблено результати та написано основні розділи статті).
2. Родинський О.Г. Вплив системного введення гамма-гідроксибутирату на відновлення функцій дистальних м'язів задньої кінцівки щурів після передавлювання сідничного нерва / О.Г. Родинський, І.Я. Сердюченко, Т.В. Демченко // Нейрофізіологія / Neurophysiology. – 2011. - № 2. – С. 134 –145. (Особистий внесок дисертанта – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, спільно з авторами написання тексту статті).
3. Родинський О.Г. Комплексний аналіз відновлення функціональної реіннервації дистальних м'язів задньої кінцівки щура після передавлювання сідничного нерва / О.Г. Родинський, І.Я. Сердюченко, Т.В. Демченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. - Вип.1. - С. 253-256. (Особистий внесок дисертанта – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, спільно з авторами аналіз літератури та написання тексту).

4. Родинський О.Г. Електричні та силові відповіді м'язів гомілки щура після однобічної компресії сідничного нерва і системного введення гамма-гідроксибутирату / О.Г. Родинський, І.Я. Сердюченко, Т.В. Демченко // Нейрофізіологія/Neurophysiology. – 2013. - №2.- С. 175-186. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, аналіз літератури та написання тексту статті).
5. Патент України на корисну модель № 61826 (2011), МПК А61К31/185 Застосування гамма-оксимасляної кислоти як стимулятора прискорення швидкості регенерації та відновлення сили м'язових скорочень / О.Г. Родинський, І.Я. Сердюченко, Т.В. Демченко; заявник і патентовласник ДЗ «ДМА Міністерства охорони здоров'я України» - № и 201101705; заявл. 25.07.2011; опубл. 25.07.2011, Бюл. № 14. (Особистий внесок дисертанта - проаналізовано літературу, проведено дослідження, написано текст).
6. Родинский А.Г. Влияние однократного введения ГОМК на восстановление функциональной реиннервации дистальных мышц задних конечностей у крыс после передавливания седалищного нерва / А.Г. Родинский, И.Я. Сердюченко, Т.В. Демченко // Научные труды III съезда физиологов СНГ. - Ялта. - 2011. – С.189. (Особистий внесок дисертанта – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, спільно з авторами написання тексту).
7. Демченко Т.В. Вплив одноразового та системного введення гамма-гідроксибутирату на відновлення сили м'язів задніх кінцівок у щурів після передавлювання сідничного нерва/ Т.В. Демченко О.Г. Родинський, О.В. Мозгунов // Матеріали V з'їзду українського біофізичного товариства. – Луцьк. - 2011. – С.50-51. (Особистий внесок дисертанта – проведення експериментів, обробка результатів, спільно з авторами написання тексту).
8. Родинський О.Г. Вплив гамма-гідроксибутирату натрію на відновлення сили м'язів задніх кінцівок щурів після експериментальної травми сідничного нерва/ О.Г. Родинський, Т.В. Демченко, О.В. Мозгунов, О.М. Гніненко // Тези доповідей V конгресу Українського товариства нейронаук. – Київ, 2011. – С.103. (Особистий внесок дисертанта – проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, спільно з авторами написання тексту).
9. Родинський А.Г. Влияние системного введения ГОМК на восстановление силы мышц задних конечностей у крыс после травмы/ А.Г. Родинский, Т.В. Демченко // Тезисы докладов Научно-практической конференции «Биологически-активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». - Новый Свет, Крым. – 2011. - С.597. (Особистий внесок дисертанта – проведення експериментів, обробка результатів, спільно з авторами написання тексту).
10. Демченко Т.В. Влияние системного введения ГГОВ на вызванные силовые ответы мышц задних конечностей крыс в раннем посттравматическом периоде / О.Г. Родинський, Т.В. Демченко // Научные труды VI Международной научной конференции "Психофизиологические и висцеральные функции в норме и патологии". Киев, 9-11 октября 2012. – С. 78. (Особистий внесок – проведення експериментів, обробка результатів, спільно з авторами написання тексту).

11. Родинський О.Г. Аналіз біоелектричної активності нервово-м'язового комплексу задніх кінцівок у щурів в умовах однобічної експериментальної травми та під впливом системного введення ГГОБ / О.Г. Родинський, Т.В. Демченко, Гніненко О.М. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: тез. доп. мат. V науково-практичної конференції "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" м. Тернопіль; 1-2 листопада 2012. – №2 (17). - С. 206. (Особистий внесок – проведення експериментів, обробка результатів, спільно з авторами написання тексту).
12. Родинский А.Г. Электрические ответы мышц голени крысы после односторонней компрессии седалищного нерва и системного введения оксибутирата натрия / А.Г. Родинский, Т.В. Демченко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Актуальні питання біології, екології, медицини та фармакології», м. Дніпропетровськ; 26-27 вересня 2013. - С. 86. (Особистий внесок дисертанта – проведення експериментів, обробка результатів, спільно з авторами написання тексту).

### АНОТАЦІЯ

**Демченко Т.В. Особливості відновлення довільних м'язових зусиль згиначів та розгиначів після пошкодження периферичних нервів задніх кінцівок у щурів. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин. – Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського МОН України, Сімферополь. – 2013.

Виявлено вплив однобічної травми сідничного нерва на силу довільних м'язових скорочень згиначів та розгиначів стопи травмованої та контралатеральної кінцівок, а також часові етапи їх функціонального відновлення. Показано, що на обох кінцівках найбільша втрата та термін повного відновлення сили притаманні тильним флексорам порівняно з плантарними. З'ясовано, що при одноразовому та хронічному введенні ОБН має вибіркочу дію по відношенню до нервово-м'язового апарату травмованої кінцівки. При хронічному введенні ОБН прискорює відновлення сили м'язів травмованої кінцівки та стимулює зростання сили м'язів інтактною контралатеральною кінцівкою, причому цей ефект спостерігається навіть через 5-8 тижнів після припинення його введення. Під дією хронічного введення ОБН поряд зі зниженням збудливості, відбувалося полегшення проведення збудження на обох кінцівках при непрямому подразненні м'язів гомілки після травми нерва.

**Ключові слова:** експериментальна компресія нерва, сила м'яза, розгиначі та згиначі задньої кінцівки, оксибутират натрію.

### АННОТАЦІЯ

**Демченко Т.В. Особенности восстановления произвольных мышечных усилий сгибателей и разгибателей после повреждения периферических нервов задних конечностей у крыс. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 – физиология человека и животных. – Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь. – 2013.

Проводился комплексный анализ динамики восстановления функциональной реиннервации дистальных мышц задних конечностей после одностороннего передавливания седалищного нерва. Обнаружены отличия функциональных потерь и сроков восстановления мышц сгибателей и разгибателей стопы. Травма СН в большей мере сказывается на развитии силы мышц-разгибателей стопы, а период их полного восстановления более длительный, чем у сгибателей. Показано, что сила мышц интактной (контралатеральной) конечности также изменяется. На 2-й и 3-й неделях после травмы нерва процессы реиннервации и восстановления силы разгибателей и сгибателей травмированной конечности наиболее выражены. Как при одностороннем, так и при хроническом введении после травмы, ОБН избирательно действует по отношению к травмированной структуре. Хроническое ведение ОБН со 2-й по 4-ю недели после травмы ускоряет восстановление мышц травмированной конечности и стимулирует возрастание силы мышц контралатеральной. Установлено, что на фоне ОБН происходит возрастание силы мышц голени как при вызванных раздражениях (одиночных и тетанических), так и произвольных сокращений мышц травмированной и контралатеральной конечностей. Показано, что облегчение восстановления силы произвольных сокращений проявляется не только на фоне 4-х недельного хронического введения ОБН, а и в последующие 8 недель после прекращения его введения. ОБН после 3-х недельного введения, наряду со снижением возбудимости, облегчает проведение возбуждения при непрямом раздражении мышц на обеих конечностях (абсолютный рефрактерный период уменьшается). Избирательность действия ОБН по отношению к мышцам травмированной конечности проявляется только в ходе регистрации произвольных сокращений, в то время как в острых экспериментах (на фоне вторичной травмы и наличия наркоза) нивелируется.

**Ключевые слова:** экспериментальная компрессия седалищного нерва, сила мышцы, разгибатели и сгибатели задней конечности, оксибутират натрия.

#### ABSTRACT

**Demchenko T.V. Peculiarities of restoration of voluntary muscular movemets of flexors and extensors after damage of peripheral nerves of rats' hind limbs. – Manuscript.**

The dissertation on obtaining of scientific degree of the candidate of biological sciences on speciality 03.00.13 – Human and Animal Physiology. – Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol. - 2013.

It was found influence of unilateral sciatic nerve injury on the voluntary muscle contraction force of the distal hindlimbs (injured and contralateral) in rats. Functional reinnervation of the flexors was characterized by a relatively greater initial force of contraction and more rapid recovery than those of the extensors. After injury of nerve the single and systemic injections of sodium gammahydroxybutyrate (NaGHB) have selective action against the injured structure. Shown that systemic injection of NaGHB within 4 weeks after injury the recovery of the muscle activity was accelerated on the side of compression of the nerve; the rates of such recovery in various muscles were dissimilar. Within the late time intervals (10th and 12th weeks) contractile force of the injured foot increased.

**Key words:** experimental compression of the sciatic nerve, muscle force, hindlimb extensors and flexors, sodium gammahydroxybutyrate.