

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕИННЕРВАЦИИ ДИСТАЛЬНЫХ МЫШЦ ЗАДНЕЙ КОНЕЧНОСТИ КРЫС ПОСЛЕ ПЕРЕДАВЛИВАНИЯ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА

Поступила 15.06.10

В хронических экспериментах (в течение 12 недель) на двух группах крыс линии Вистар пубертатного возраста проводился комплексный анализ динамики восстановления функциональной реиннервации дистальных мышц задних конечностей после передавливания седалищного нерва. Использовали модифицированный нами метод анализа данных видеозаписи изображений стоп при ходьбе (для оценки степени функциональной реиннервации мышц-разгибателей пальцев стопы) и тензометрический метод измерения силы сокращений мышц-разгибателей лодыжки и сгибателей пальцев стопы во время реализации животными норкового инстинкта. В первой группе животных ($n = 21$) исследовали динамику восстановления силы мышц-сгибателей пальцев стопы и мышц-разгибателей стопы, а также изменения функционального седалищного индекса после повреждения седалищного нерва без дополнительных фармакологических воздействий. Во второй группе ($n = 29$) анализировали те же показатели, но после однократного введения гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) животным до операции и на ранних (три-четыре недели) и поздних (14 недель) сроках после передавливания седалищного нерва. В пределах первой недели после передавливания наименьшая потеря активности наблюдалась у мышц-сгибателей пальцев стопы по сравнению с таковой у мышц-разгибателей стопы и пальцев. Значительное восстановление функциональной реиннервации мышц-разгибателей стопы и разгибателей пальцев (до 52 и 87 % соответственно) отмечалось на третьей–седьмой неделях после повреждения нерва. Восстановление функциональной реиннервации мышц-сгибателей пальцев стопы характеризовалось относительно большей величиной начальной силы сокращений и большей скоростью восстановления по сравнению с таковыми у мышц-разгибателей стопы и разгибателей пальцев стопы в последующие сроки. Практически полное восстановление функциональной реиннервации у мышц-сгибателей пальцев стопы происходило на 10-й, а у мышц-разгибателей стопы – на 12-й неделе. Для выяснения возможных различий процессов восстановления функций мышц-сгибателей и разгибателей производился анализ влияния ГОМК на сократительную активность мышц этих групп в различные сроки после повреждения. Во второй группе животных введение ГОМК до операции приводило к снижению силы сокращения мышц. После повреждения правого седалищного нерва и введения ГОМК на третьей неделе после травмы восстановление силы сокращения всех упомянутых мышц на стороне операции было более значительным. Функциональная потеря силы мышц левой конечности при этом возрастала на 10 % для мышц-разгибателей стопы и на 7 % для мышц-сгибателей пальцев стопы. Однократное введение ГОМК в поздние сроки после травмы приводило к относительному снижению силы сокращений как мышц-сгибателей, так и разгибателей, причем функциональная потеря была наибольшей у мышц-сгибателей пальцев стопы, составляя 35 %.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мышечная сила, травма седалищного нерва, видеоанализ, разгибатели, сгибатели, функциональный седалищный индекс (ФСИ), гамма-оксимасляная кислота (ГОМК).

¹Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины (Украина).

Эл. почта: tatiana_mashko@mail.ru (Т. В. Демченко).

ВВЕДЕНИЕ

Поражение периферических нервов занимает значительное место в структуре травм различных видов [1, 2]. Проблема функционального восстановления после подобных повреждений исключительно актуальна, так как в настоящее время, к сожалению, отмечается неуклонное увеличение количества случаев травмирования в спорте, быту, транспорте и на производстве. Подобная ситуация представляет собой большую медико-социальную проблему, поскольку такие травмы связаны с частичной или полной потерей трудоспособности, зачастую необратимой [3–5].

Изучению различных видов повреждения нервов и динамики связанных с этим клинических симптомов [5–8], разработке способов хирургического лечения поврежденных нервов [9–12], раскрытию механизмов регенерации после травматизации нерва и разработке методов ее ускорения [11, 13–17] было посвящено значительное количество исследований. Одним из основных объектов исследований механизмов травматизации и регенерации элементов периферической нервной системы является седалищный нерв [6, 18, 19]. Известно, что травматические повреждения седалищного нерва приводят к разнообразным вегетативно-трофическим нарушениям и патологическим изменениям мускулатуры. Это ограничивает функцию нижних конечностей и является важным звеном в патогенезе посттравматических заболеваний и инвалидизации [6, 18].

Считается, что характерный признак начала реиннервации мышцы в процессе восстановления проводимости по нерву – появление ранних ЭМГ-ответов в соответствующих мышцах после стимуляции данного нерва даже при отсутствии видимых мышечных сокращений [20]. Однако вряд ли можно объективно судить о восстановлении двигательной функции, основываясь лишь на результатах отведения электрических ответов мышц и измерениях амплитуды их компонентов. Очевидно, что восстановление силы мышечного сокращения – это основной качественный и количественный интегральный показатель восстановления двигательной функции конечности. Такое восстановление зависит от многих факторов и, особенно в большой степени, от скорости и адекватности восстановления реиннервации отдельных мышц конечности. Координированная активность этих мышц, являющихся агонистами и антагонистами по отношению друг к другу, обеспечивает поддержание позы и передви-

жение (локомоцию). Следует учитывать, что процесс восстановления амплитуды произвольных и вызванных мышечных сокращений чрезвычайно вариабелен [20].

Изучение динамики восстановления сократительной активности функционально различных мышц – сгибателей и разгибателей конечности – в процессе регенерации поврежденного нерва является весьма актуальным аспектом, поскольку данный круг вопросов до настоящего времени исследован в ограниченной степени. Этим и обусловлена наша попытка поиска путей возможного ускорения восстановления движений задней конечности после травматизации седалищного нерва. Контроль силы сокращения мышц в процессе восстановления периферических нервов является неотъемлемым компонентом процесса лечения, поскольку это дает объективную информацию не только о состоянии регенерационных процессов в нервном стволе, но и о реиннервационных процессах в соответствующих мышцах. Практическое отсутствие работ с применением комплексного анализа динамики восстановления движений конечности в упомянутых выше ситуациях ограничивает возможности своевременной коррекции таких процессов.

В настоящей работе мы попытались провести комплексный анализ хода восстановления двигательной функции задней конечности экспериментальных животных (крыс) после повреждения седалищного нерва и охарактеризовать возобновление сократительной активности различных групп дистальных мышц этой конечности с привлечением нескольких методов оценки – видеонаблюдения подошвенной стороны стопы при ходьбе и тензометрических измерений восстановления силы сокращений мышц-разгибателей стопы и сгибателей пальцев стопы. Мы также использовали фармакологическое воздействие – введение гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) – как фактор, влияющий на состояние центральных нейронных механизмов двигательной системы [21].

МЕТОДИКА

Как упоминалось выше, исследовалась сократительная функция мышц-сгибателей и разгибателей пальцев стопы, а также мышц-разгибателей лодыжки. Разгибатели лодыжки, т. е. разгибатели стопы, осуществляющие антигравитационную функцию, и разгибатели ее пальцев рассматривались как функциональные разгибатели.

Сгибатели пальцев стопы отвечают за хватательный комплекс движений [22].

Работа была выполнена на половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 250–300 г. Все хирургические операции выполняли под тиопенталовым наркозом (70 мг/кг, внутривенно) с соблюдением правил асептики и антисептики. На правой задней конечности рассекали кожу и мышцы. Выделяли седалищный нерв и трижды передавливали его иглодержателем на уровне верхней трети бедра. В послеоперационный период животные находились в обычных условиях вивария.

Морфологический контроль последствий передавливания седалищного нерва засвидетельствовал развитие отека мышечной ткани и постепенное исчезновение в ней поперечной исчерченности. Количество и объем моторных бляшек значительно уменьшались по сравнению с контролем. Увеличивалась степень кровенаполнения сосудов. Возрастали количество и степень дегранулированности тучных клеток. В составе пери- и эндомиоцитоза отмечалось наличие клеточных инфильтратов, среди которых обращали на себя внимание эозинофильные гранулы. Это косвенно может свидетельствовать о накоплении аутоантител к дегранулирующим мышечным волокнам [23].

В первой группе животных ($n = 21$) исследовали динамику восстановления силы сокращения мышц в сроки от одной до 12 недель после передавливания нерва без каких-либо фармакологических воздействий. Данные измерений параметров сокращения и расчета функционального седалищного индекса (ФСИ; см. ниже) до операции служили контролем. Во второй группе крыс ($n = 39$) исследовали влияние внутривенного однократного введения ГОМК в дозе 100 мг/кг на показатели сократительной активности мышц задних конечностей. Инъекции ГОМК производились до операции, а также на ранних (три-четыре недели) и поздних (14 недель) сроках после передавливания седалищного нерва. В опыт животных брали через 20 мин после введения препарата. Данные измерений параметров сократительной активности и ФСИ до введения ГОМК служили контролем.

Для оценки восстановления функциональной реиннервации мышц в двух указанных группах животных использовали анализ видеоизображений подошвенной стороны стоп травмированной и интактной конечностей с последующим расчетом ФСИ для характеристики активности разгибателей

пальцев и тензометрический метод – для определения силы сокращений мышц-разгибателей стопы и сгибателей ее пальцев.

Динамику функциональной реиннервации разгибателей пальцев у одного и того же животного устанавливали путем анализа изображения подошвенных сторон стоп (визуализации следов, предложенной Де Мединачели [24]). Этот метод модифицировался рядом авторов [25–27] и был адаптирован нами. Видеозапись движения животного производили в плексигласовой камере 10×15×100 см с прозрачным дном, под которым была установлена видекамера. Ранее использовавшийся «чернильный» метод получения отпечатков следов на бумаге [19] значительно уступает нашему методу по точности, поскольку в наших условиях имелась возможность получить большее количество изображений, причем как подошвенной, так и боковых сторон стопы, в динамике движения и при поддержании позы (стойках). Восстановление функции мышц-разгибателей пальцев стопы оценивали, определяя значение ФСИ [27, 28]. Для этого делали снимки подошвенной стороны стопы из видеозаписи движения крысы, и с использованием программы «Adobe PhotoShop 4.0» измеряли расстояние между первым и пятым пальцами стопы, т. е. межпальцевое расстояние (МР), расстояние между вторым и четвертым пальцами, т. е. промежуточное расстояние (ПР), и расстояние от края пятки до вершины третьего пальца – длину стопы (ДС) (рис. 1, А, Б). Для измерения данных расстояний использовали калибровочную шкалу 10×10 мм в углу камеры на прозрачном дне (В). В ходе определения ФСИ мы рассчитывали следующие факторы, учитывая показатели оперированной (о) и контрольной (к) интактной конечностей:

фактор межпальцевого расстояния –

$$\Phi_{\text{МР}} = (\text{МР}_o - \text{МР}_k) / \text{МР}_k,$$

фактор промежуточного расстояния –

$$\Phi_{\text{ПР}} = (\text{ПР}_o - \text{ПР}_k) / \text{ПР}_k,$$

фактор длины стопы –

$$\Phi_{\text{ДС}} = (\text{ДС}_o - \text{ДС}_k) / \text{ДС}_k.$$

Полученные результаты вводили в формулу для определения ФСИ:

$$\text{ФСИ} = (-38.3 \cdot \Phi_{\text{ДС}}) + (109.5 \cdot \Phi_{\text{МР}}) + (13.3 \Phi_{\text{ПР}}) - 8.8.$$

Расчет ФСИ является надежным методом оценки степени как повреждения, так и восстановления седалищного нерва [26, 27, 29, 30]. Кроме того, показатель ФСИ, на наш взгляд, косвенно характеризует степень восстановления функций преимущественно мышц-разгибателей пальцев стопы, поскольку еще Гутманн [31] заметил, что повреждение седалищ-

ного нерва у крыс обуславливает невозможность растопыривания пальцев стопы задней конечности. Анализируя составляющие показатели формулы, используемой для определения ФСИ, необходимо учитывать, что длина отпечатка стопы коррелирует со степенью активации икроножной мышцы, а изменения МР и ПР – с экстензорной функцией мышц пальцев стопы. Именно МР является основным параметром, отражающим функциональное восстановление после повреждения седалищного нерва, так как данный показатель зависит от степени регенерации малоберцовой и большеберцовой порций этого нерва [27].

Таким образом, по величине ФСИ мы судили о степени нарушения и восстановления функции мышц-разгибателей пальцев. Данный подход обусловлен практической невозможностью экспериментальным путем определить тензометрически силу мышц-экстензоров пальцев у крыс.

Оценивался показатель ФСИ таким образом. ФСИ, равный -100 , означал полную (на 100 %) функциональную потерю, которая наблюдается обычно при полной перерезке нерва (в нашем эксперименте нерв лишь передавливался, поэтому функциональная потеря была меньше). Перед операцией данный индекс в пределе должен равняться нулю («полная норма»). Практически значение ФСИ до операции у крыс варьировало от нуля до -10 в зависимости от возможной изначальной физиологической функциональной потери в процессе жизни [24].

Силу произвольных сокращений мышц-разгибателей стопы определяли с помощью оригинального устройства на основе тензодатчиков, предложенного Сердюченко и соавт. [32]. Тензодатчики располагались на вертикальной пластине, прикрепленной к Т-образным упорам в камере. Регистрировали силу произвольных сокращений мышц стоп во время попыток реализации норкового инстинкта. В качестве регистрирующего прибора использовали цифровой милливольтметр, показатели которого калибровались в ньютонах согласно результатам приложения стандартных нагрузок. Измеряли данные по трем реализациям с последующим определением средней величины.

Для измерения характеристик сократительной функции мышц-сгибателей пальцев стопы использовали специальную камеру, у входа в которую располагались датчики на сетках, позволяющих пальцам стопы цепляться за них при намеренном извлечении животного из камеры.

Вызванную действием ГОМК функциональную потерю у мышц, сила сокращений которых измерялась тензометрически, определяли вычисляя разности потери силы после введения этого препарата и силы до его введения.

На основе замеров произвольных мышечных усилий у животных оценивали коэффициент доминирования конечности (КДК) – отношение величины произвольных усилий мышц правой конечности к величине усилий мышц левой конечности. В среднем КДК у крыс до операции составлял 1.00 [33].

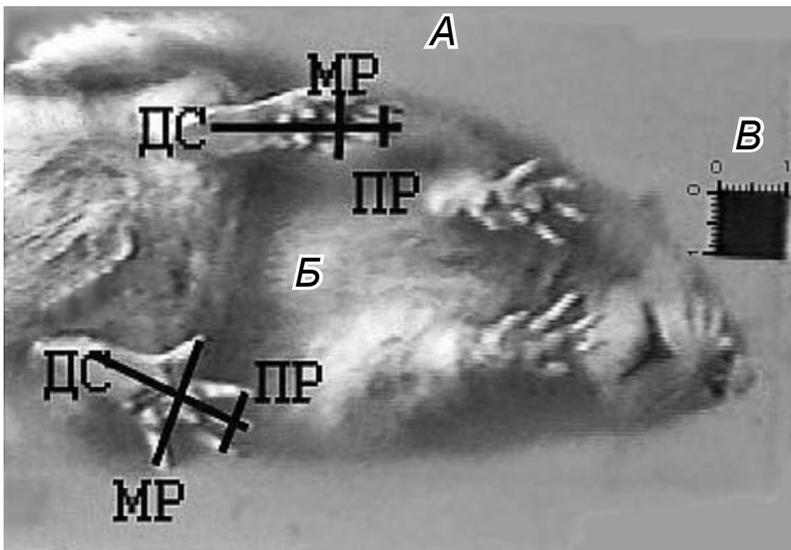
Результаты анализировали статистически с помощью программы «Statplus». Обработка полученных числовых данных включала в себя расчет средних арифметических и ошибок средних. Учитывая результаты проверки нормальности распределений полученных значений, при межгрупповом сравнении использовали критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование функции мышц-разгибателей пальцев стопы в первой группе животных было произведено путем определения ФСИ в норме. Для этого было проанализировано 91 изображение следов стопы при ходьбе животных. В среднем значение ФСИ в первой группе животных в контроле составляло -6.12 ± 0.96 .

В конце первой недели после операции передавливания седалищного нерва животные практически не пользовались поврежденной конечностью, были малоподвижны. МР и ПР на поврежденной конечности были резко уменьшенными, тогда как длина отпечатков стопы поврежденной конечности увеличивалась (рис. 1, А). Значение ФСИ в конце первой недели после операции составляло -65.35 ± 3.25 , т. е. функциональная потеря согласно измерениям данного параметра была равна 59 %. Потеря силы сокращений мышц-разгибателей правой стопы в указанный срок составляла 78 %; для мышц-сгибателей пальцев этой же конечности соответствующая нормированная величина равнялась 64 % (рис. 2, А–В).

Динамика изменений ФСИ показала, что начиная с третьей недели после травмы нерва происходило заметное ускорение процесса восстановления утраченной функции разгибателей пальцев стопы. Именно в данный срок наблюдалось значительное падение среднего значения ФСИ – с $-58.63 \pm$



Р и с. 1. Принцип измерения параметров видеозображений дистальных участков задних конечностей (плантарной поверхности) у крысы на первой неделе после передавливания правого седалищного нерва.

A – правая, *B* – левая лапа; *B* – калибровочная шкала 10×10 мм. *MP* – межпальцевое, *ПР* – промежуточное расстояние; *ДС* – длина стопы.

Р и с. 1. Принцип вимірювання параметрів відеозображень дистальних ділянок задніх кінцівок (плантарної поверхні) у щура на першому тижні після передавлювання правого сідничного нерва.

± 3.19 на второй неделе до -36.87 ± 3.40 на третьей. Этому соответствовало достоверное уменьшение значения функциональной потери для указанных мышц – с 53 до 31 % ($P < 0.001$ по сравнению с аналогичным показателем на второй неделе; рис. 2, *A*). В дальнейшем подобное резкое сокращение функциональной потери отмечалось на пятой неделе после операции ($P < 0.05$) по сравнению с соответствующей потерей на четвертой. Восстановление значения ФСИ до практически исходного уровня происходило к 12-й неделе.

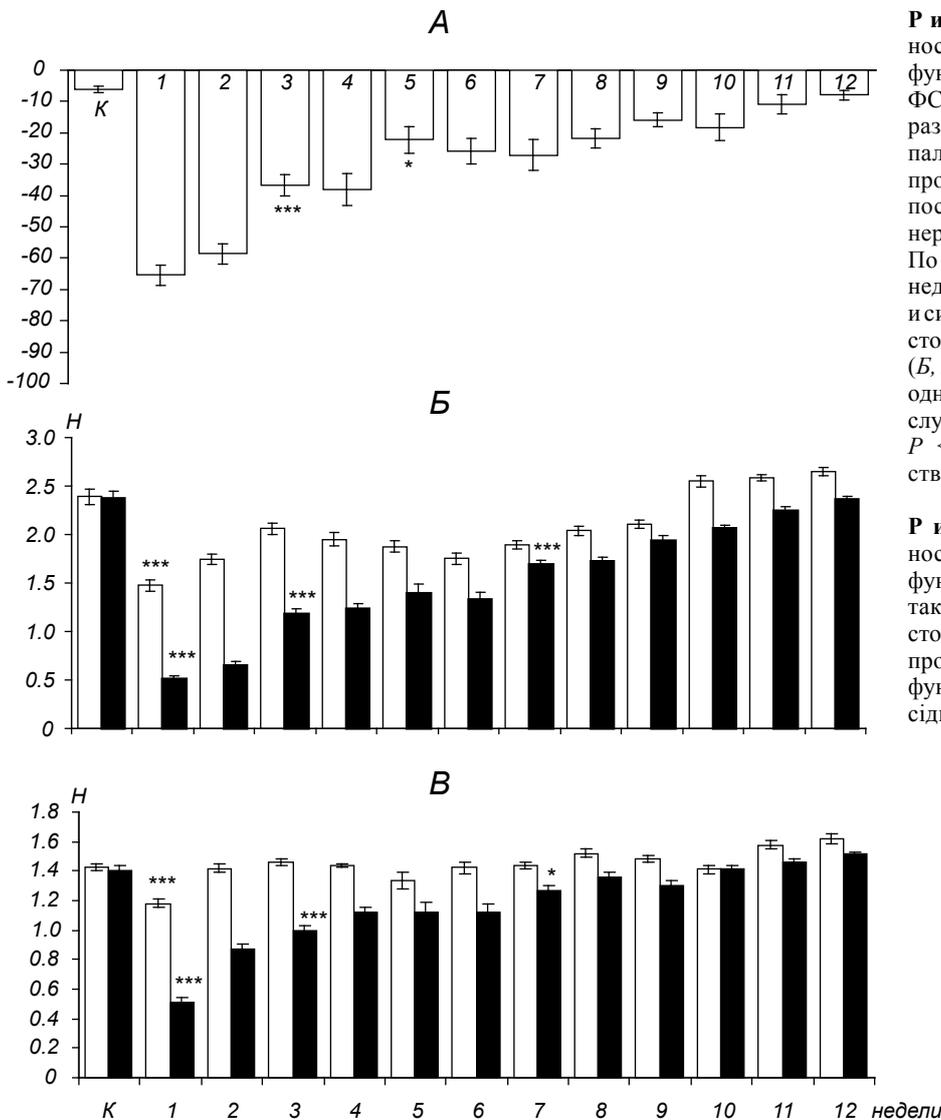
Уменьшение силы сокращений мышц-разгибателей стопы в конце первой недели после операции наблюдалось не только на оперированной, но и на контралатеральной интактной конечности. При этом средние значения силы составляли соответственно 0.513 ± 0.02 и 1.47 ± 0.05 Н, что свидетельствовало о функциональной потере, равной 78 и 38 % относительно величины, характерной для контрольной конечности ($P < 0.001$). Динамика восстановления силы сокращений мышц-разгибателей правой конечности (рис. 2, *B*) отличалась тем, что на третьей неделе процесс восстановления силы мышц заметно ускорялся (соответствующий показатель изменялся от 0.65 ± 0.03 до 1.17 ± 0.05 Н). Функциональная потеря силы сокращений мышц-разгибателей правой стопы уменьшалась на третьей неделе с 73 до 51 % ($P < 0.001$).

«Скачок» скорости увеличения силы, развиваемой мышцами-разгибателями правой стопы, наблюдался также на седьмой неделе, когда показатель восстановления упомянутых сил сокращения

мышц достигал 70 %. Начиная с девятой недели, когда нормированное значение восстановления достигало 80 %, животные уже свободно пользовались поврежденной конечностью. Практически полное восстановление силы сокращений мышц-разгибателей правой конечности происходило к 12-й неделе после передавливания правого седалищного нерва; у левой (интактной) конечности это отмечалось на десятой неделе (рис. 2, *B*).

При исследовании силы сокращения мышц-сгибателей пальцев стопы было отмечено достоверное снижение этого показателя на правой конечности (на 64 %; рис. 2, *B*). Спустя неделю после операции на контралатеральной конечности также наблюдалась некоторая функциональная потеря, но незначительная (17 %). На третьей неделе функциональная потеря у данных мышц на правой конечности сохранялась. Средняя сила их сокращения увеличивалась с 0.82 ± 0.03 Н на второй неделе до 0.99 ± 0.02 Н на третьей ($P < 0.001$). С четвертой по шестую неделю среднее значение силы у мышц-сгибателей пальцев правой конечности оставалось сравнительно постоянным (сниженным, без отчетливой динамики восстановления). Только с седьмой недели вновь проявлялась стабильная тенденция к восстановлению ($P < 0.05$); функциональная потеря через семь недель была равна 10 %. Полное восстановление силы сокращения мышц-сгибателей пальцев правой конечности происходило к десятой неделе, а левой конечности – на второй (*B*).

С целью выявления возможных различий в особенностях восстановления функций мышц-



Р и с. 2. Динамика функциональной активности мышц-разгибателей пальцев согласно функциональному сидлищному индексу – ФСИ (А), а также силе сокращения мышц-разгибателей стопы (Б) и мышц-сгибателей пальцев стопы (В) на протяжении 12 недель процесса восстановления функций мышц после повреждения правого сидлищного нерва.

По оси абсцисс – время после повреждения, недели; по оси ординат – значения ФСИ (А) и сила сокращений (Н) мышцелевой (светлые столбцы) и правой (черные столбцы) стопы (Б, В). К – контроль (значения до операции); одной, двумя и тремя звездочками отмечены случаи достоверных отличий от контроля: $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$ соответственно.

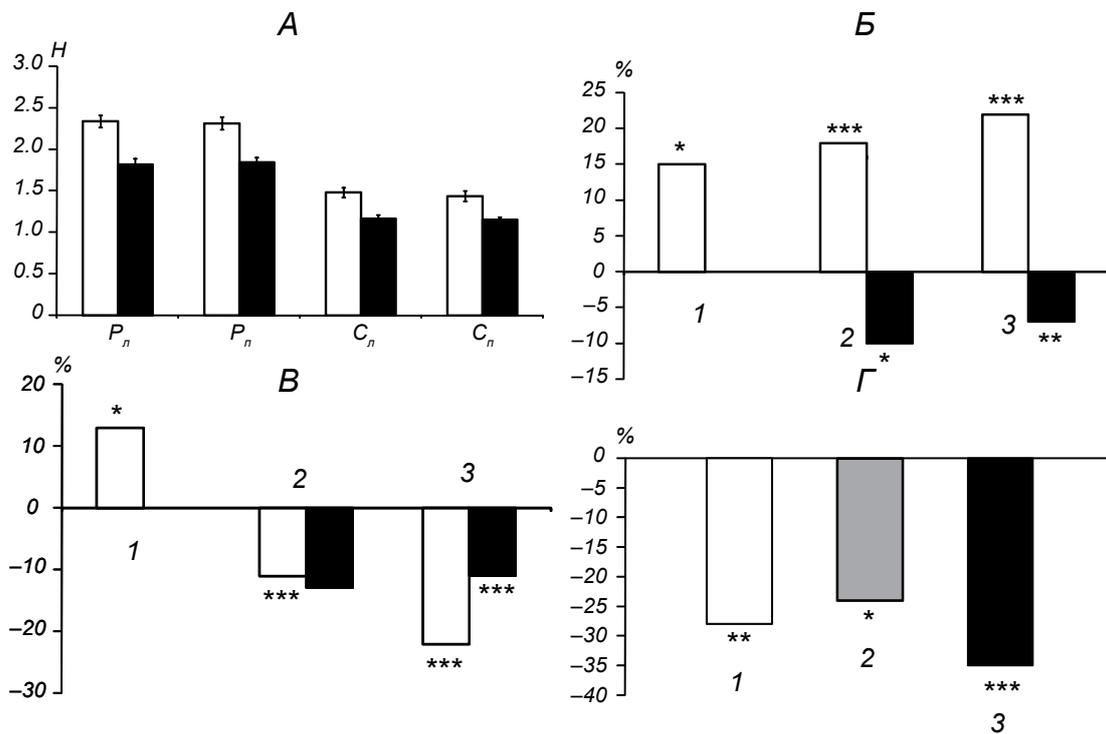
Р и с. 2. Динаміка функціональної активності м'язів-розгиначів пальців згідно із функціональним сидничним індексом (А), а також силою скорочення м'язів-розгиначів стопи (Б) і м'язів-згиначів пальців стопи (В) протягом 12 тижнів процесу відновлення функцій м'язів після ушкодження правого сидничного нерва.

сгибателей пальцев и разгибателей стопы и пальцев производился анализ влияния инъекций ГОМК на степень восстановления работоспособности мышц этих групп в различные сроки после повреждения. Исследовалось влияние ГОМК на силу сокращений мышц правой и левой конечностей животных до проведения передавливания сидлищного нерва и после него в ранние ($n = 30$) и поздние ($n = 9$) сроки после такой операции. Всего было проанализировано 92 видеозаписи изображения подошвенной стороны стоп при ходьбе животных (для определения ФСИ); как и в предыдущей экспериментальной серии, исследовалась сила сокращений мышц-сгибателей пальцев и разгибателей стопы.

У всех животных после введения ГОМК отмечалась достоверная ($P < 0.001$) функциональная по-

теря у всех трех групп мышц стопы по сравнению с аналогичными величинами до введения препарата. Так, например, значение ФСИ изменялось от -4.11 ± 0.94 до -17.76 ± 2.26 . Соответственно, функциональная потеря у мышц-разгибателей пальцев стопы согласно значению ФСИ составляла 14 %, в то время как мышцы других групп утрачивали на 6–8 % больше ($P < 0.001$) (рис. 3, А).

При определении влияния ГОМК на функциональную активность мышц поврежденной и контралатеральной конечностей в конце третьей недели было обнаружено, что сила сокращений мышц-разгибателей стопы и сгибателей пальцев стопы оперированной конечности под влиянием ГОМК демонстрировала достоверно более существенное восстановление (соответственно на 18 и 22 %;



Р и с. 3. Изменения функциональных характеристик мышц-разгибателей стопы и сгибателей и разгибателей пальцев под влиянием введения гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) до операции передавливания седалищного нерва (А) и в разные сроки после этой операции (Б–Г).

А – диаграмма средних значений силы сокращения (H) разгибателей стопы (P) и сгибателей пальцев (C) левой и правой задних конечностей (l и n соответственно) до и после введения ГОМК (белые и черные столбцы соответственно). Б – диаграмма инкрементов индексов функционального восстановления (%), отложены вверх от горизонтальной оси) активности разгибателей пальцев (1), разгибателей стопы (2) и сгибателей пальцев оперированной конечности (3, белые столбцы) на третьей неделе после операции в условиях введения ГОМК. Черные столбцы – индексы функциональной потери (%), отложены вниз от горизонтальной оси) у соответствующих мышц левой интактной конечности в результате введения ГОМК. В – то же, что и Б, но на четвертой неделе после передавливания седалищного нерва. Положительный эффект ГОМК в отношении групп мышц 2 и 3 отсутствует. Г – диаграмма значений индекса функциональной потери (%) под влиянием инъекций ГОМК у тех же групп мышц, что и на Б и Г, на 14-й неделе после операции. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Р и с. 3. Зміни функціональних характеристик м'язів-розгиначів стопи та згиначів і розгиначів пальців під впливом уведення гамма-оксимасляної кислоти до операції передавлювання сідничного нерва (А) та в різні терміни після цієї операції (Б–Г).

рис. 3, Б). В то же время на контралатеральной («здоровой») стороне наблюдалась некоторая функциональная потеря у мышц-разгибателей (на 10 %; $P < 0.05$) по сравнению с показателями до введения препарата; аналогичное снижение у мышц-сгибателей пальцев стопы составляло 7 % ($P < 0.01$).

Среднее значение ФСИ на третьей неделе после передавливания нерва до введения ГОМК составляло -32.51 ± 4.27 . Под действием ГОМК функциональная потеря у мышц-разгибателей пальцев стопы становилась меньшей. Значение ФСИ составляло -17.56 ± 4.32 , т. е. показатель функционального восстановления под влиянием ГОМК равнялся 15 % ($P < 0.05$) по сравнению с исходными

показателями до введения ГОМК в этот же срок (рис. 3, Б).

На четвертой неделе (рис. 3, В) по сравнению с третьей картина заметно изменялась. Теперь функциональная потеря наблюдалась у дистальных мышц и левой (интактной), и оперированной конечностей. Так, функциональная потеря у мышц-разгибателей левой стопы и мышц-сгибателей пальцев той же стопы составляла 13 и 11 % ($P < 0.001$) по сравнению с показателями, наблюдавшимися до введения ГОМК. Для правой стопы эти показатели равнялись соответственно 11 и 22 % ($P < 0.001$). В данном случае обращает на себя внимание факт параллельного функционального восстановления сократительной активности мышц-разгибателей

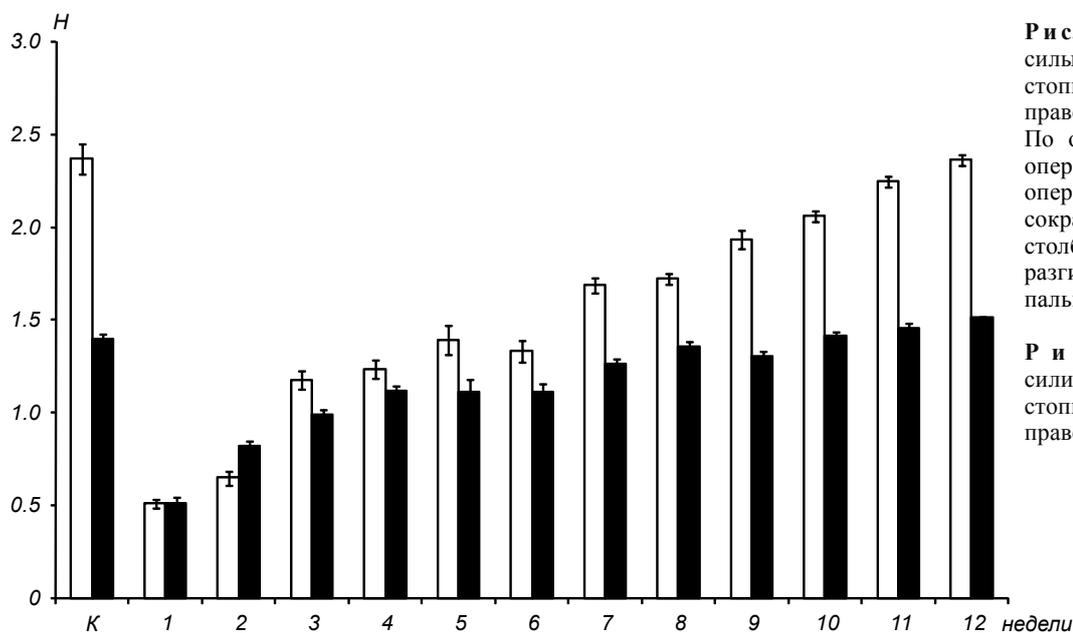


Рис. 4. Динамика восстановления силы сокращений мышц правой стопы после передавливания правого седалищного нерва. По оси абсцисс – время после операции, недели; К – контроль (до операции); по оси ординат – сила сокращения, Н. Белые и черные столбцы – данные для мышц-разгибателей стопы и сгибателей пальцев соответственно.

Рис. 4. Динаміка відновлення сили скорочень м'язів правої стопи після передавлювання правого сідничного нерва.

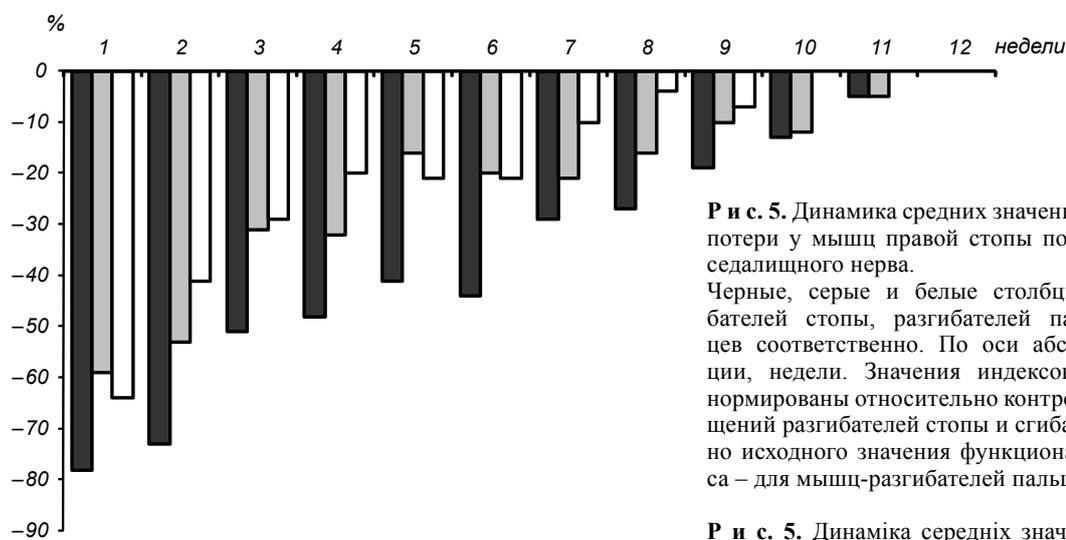


Рис. 5. Динамика средних значений индексов функциональной потери у мышц правой стопы после передавливания правого седалищного нерва.

Черные, серые и белые столбцы – показатели для разгибателей стопы, разгибателей пальцев и сгибателей пальцев соответственно. По оси абсцисс – время после операции, недели. Значения индексов потери (ось ординат, %) нормированы относительно контрольных значений силы сокращений разгибателей стопы и сгибателей пальцев и относительно исходного значения функционального седалищного индекса – для мышц-разгибателей пальцев стопы.

Рис. 5. Динаміка середніх значень індексів функціональної втрати у м'язів правої стопи після передавлювання правого сідничного нерва.

пальцев правой стопы (на 13 % по сравнению с величиной до введения ГОМК).

В пределах поздних этапов процесса регенерации поврежденных нервных проводников (на 14-й неделе после передавливания седалищного нерва) введение ГОМК вызывало достоверное угнетение функциональной активности всех групп дистальных мышц конечностей на правой (оперированной) стороне ($P < 0.001$) и гораздо менее значительное,

но также достоверное подавление на контралатеральной (интактной) стороне ($P < 0.05$).

На 14-й неделе ($n = 6$) среднее значение ФСИ увеличивалось с -8.36 ± 1.56 до -36.80 ± 5.64 ($P < 0.01$), что свидетельствовало о возрастании величины функциональной потери на 28 %. На 30-й неделе ситуация особо не изменялась – функциональная потеря составляла 30 % по сравнению с показателями до введения ГОМК (рис. 3, Г).

Функциональная потеря силы сокращений мышц-разгибателей пальцев правой стопы на 14-й неделе под влиянием ГОМК составляла в среднем 28 %; сила у мышц-сгибателей пальцев была на 35 % меньшей, чем в контроле. Наименьшая функциональная потеря в этот период была характерна для мышц-разгибателей стопы – всего 24 % ($P < 0.001$).

Сила мышц-разгибателей стопы и сгибателей пальцев левой (интактной) конечности также была на 14-й неделе ниже на 16 ($P = 0.05$) и 13 ($P < 0.01$) % соответственно по сравнению с такой в контроле.

ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное исследование сократительной функции дистальных мышц задней конечности (сгибателей пальцев и разгибателей стопы и пальцев) в условиях повреждения седалищного нерва позволяет получить более полное представление об особенностях восстановления движений этих конечностей у крыс при реализации моторных актов после такой травмы. Динамика восстановления сокращений мышц-разгибателей стопы и разгибателей и сгибателей ее пальцев в целом была весьма сходной.

Следует подчеркнуть, что снижение силы сокращения мышц в конце первой недели после операции происходило не только на стороне операции, но и на контралатеральной конечности. При этом функциональная потеря у мышц-разгибателей стопы и мышц-сгибателей пальцев «интактной» левой стопы составляла соответственно 38 и 17 %, т. е. была достаточно существенной. Показатели сократительной активности мышц-разгибателей стопы и сгибателей пальцев стопы на стороне операции в течение первых двух недель после операции характеризовались высокими значениями функциональной потери и нестабильностью активности мышц.

К концу третьей недели ситуация существенно изменялась. Соответственно значениям ФСИ значительное ускорение процесса восстановления функции мышц-разгибателей пальцев правой стопы отмечалось именно на этой неделе после операции (рис. 2, А). В данный срок наблюдался также значительный «скачок» (увеличение скорости изменения) в динамике функционального восстановления силы мышц-разгибателей стопы (Б) и мышц-сгибателей пальцев стопы (В).

Таким образом, следует заключить, что третья

неделя после операции являлась в определенном смысле критическим временным интервалом, когда отмечались значительное восстановление силы сокращений всех групп мышц, а также улучшение подвижности и активности животных.

В последующие сроки после операции динамика показателей в общем была однонаправленной. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при такой операции, как передавливание нерва (при которой сохраняются оболочки нервных волокон и периферические отростки по отношению к центральным лишь незначительно смещаются), реиннервация мышц-сгибателей и разгибателей происходит достаточно адекватно – прорастающими проксимальными отрезками аксонов «собственных» гомонимных мотонейронов, без странственного «перемешивания» волокон, часто реиннервирующих «не свои» мышцы, как это отмечается в случае перерезки нерва.

Обращает на себя внимание тот факт, что передавливание седалищного нерва обуславливало заметно более существенную функциональную потерю у мышц-разгибателей стопы («чистых» разгибателей лодыжки), чем у сгибателей пальцев стопы. В данном случае период восстановления силы сокращений мышц-разгибателей стопы был примерно на две недели более длительным по сравнению с таковым у мышц-сгибателей пальцев стопы (рис. 2, В).

Сравнивая процессы восстановления функции пальцев стопы, необходимо отметить, что максимальная функциональная потеря у мышц-разгибателей и мышц-сгибателей этих пальцев была весьма близкой, составляя 59 и 64 % соответственно. Наибольшая функциональная потеря в первую неделю после операции была характерна для мышц-разгибателей стопы оперированной конечности (78 %). Практически полное функциональное восстановление мышц-сгибателей пальцев происходило примерно на 10-й неделе, а у остальных двух групп мышц – лишь к 12-й неделе (рис. 2, Б, В).

Восстановление координированных движений задней конечности после повреждения такого крупного нервного ствола, как седалищный нерв, осуществляется в значительной мере благодаря синаптическим перестройкам на всех основных уровнях системы управления движениями. Большинство двигательных реакций, соответствующих при определении ФСИ разгибанию стопы и сгибанию пальцев стопы, как известно, осуществляются у млекопитающих с участием кортикальных структур.

Поэтому в ходе анализа особенностей и различий в восстановлении функции сгибателей и разгибателей после травмы нерва во второй группе животных мы использовали ГОМК – аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), т. е. основного тормозного медиатора в ЦНС. Общеизвестно, что ГАМК синтезируется на всех уровнях ЦНС, однако наибольшее количество ГАМК-эргических нейронов расположены в коре головного мозга [34]. Основным механизмом действия ГАМК основывается на возникновении хлорных постсинаптических токов после воздействия этого трансммиттера на соответствующие рецепторы, что приводит к шунтированию сопротивления постсинаптических мембран. При соответствующих соотношениях значений мембранного потенциала и потенциала реверсии для данных токов развивается и гиперполяризация мембраны постсинаптического нейрона. ГАМК является наиболее вероятным и широко распространенным медиатором тормозных гиперполяризационных влияний в коре головного мозга [22]. Следует учесть, что ГАМК как таковая не может проникать через гемато-энцефалический барьер [35]. В отличие от ГАМК, ГОМК способна пересекать этот барьер и (после трансформации в ГАМК) должна оказывать соответствующие синаптические действия на центральные нейроны. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при малых и средних дозах введение ГОМК приводит к усилению не только процессов торможения, но и процессов возбуждения, подъему общего тонуса организма, улучшению самочувствия пациентов (как предполагается, за счет участия ГАМК, образовавшейся из ГОМК в ходе обменных процессов) [36]. На клеточном уровне ГОМК усиливает основные анаболические процессы и энергопродукцию, а также активный транспорт аминокислот и углеводов в клетку [21, 37]. Под влиянием ГОМК увеличиваются размеры митохондрий; «рабочая мощность» последних возрастает. В качестве источника энергии митохондрии начинают в повышенных количествах утилизировать молочную кислоту наравне с обычными энергетическими источниками (типа глюкозы) [37]. Установлено, что ГОМК при введении в организм в дозах порядка 100 мг/кг оказывает существенное релаксирующее центральное действие [21]. Вместе с тем сведения о том, какое влияние ГОМК оказывает на мышцы-сгибатели и разгибатели и в целом на двигательную систему после повреждения нервных стволов, весьма противоречивы [38].

Сложность интерпретации полученных нами ре-

зультатов, прежде всего, связана с тем, что после передавливания седалищного нерва в двигательной системе животного возникают сложные и зачастую противоречивые изменения возбудимости нейронов. В наиболее общем виде их можно свести к двум этапам. На первом этапе (одна-две недели после операции) эти перестройки характеризуются значительным (до 200–300 %) повышением возбудимости мотонейронов и гиперрефлексией на сегментарном уровне [39]. Вторым этапом начинается с третьей недели: повышение возбудимости мотонейронов сменяется понижением, развивается гипорефлексия, сохраняющаяся в течение нескольких недель [33]. В то же время на протяжении всего указанного периода (от одного дня и до одного-двух месяцев после операции) наблюдается повышенная чувствительность сегментарных нейронов к влияниям супраспинальных структур (двигательной коры, вестибулярных ядер) [40].

Необходимо также отметить амбивалентность и многообразие влияний ГОМК. Оказывая релаксирующее действие на скелетную мускулатуру [41], ГОМК одновременно активирует гипофиз, обуславливает изменения концентрации калия в плазме крови, оказывает реполяризующее влияние на нейроны, влияет на их метаболические функции [37]. Известно, что на сегментарном уровне ГОМК существенно угнетает моносинаптические рефлексии, почти не затрагивая полисинаптические спинномозговые реакции [38].

Результаты наших экспериментов позволяют заключить, что внутрибрюшинное введение интактным животным ГОМК в дозе 100 мг/кг вызывает примерно одинаковое по интенсивности снижение силы произвольных сокращений как мышц-сгибателей, так и мышц-разгибателей обеих (левой и правой) конечностей (в среднем приблизительно на 20 %).

В ранние сроки после операции (третья неделя), когда, как выяснилось, отмечается заметное ускорение процесса восстановления силы сокращений мышц-разгибателей правой («денервированной») стопы и функционального восстановления мышц-разгибателей пальцев (согласно значению ФСИ) по сравнению с показателями, наблюдаемыми на второй неделе после операции, введение ГОМК вызывало рост силы произвольных сокращений не только мышц-разгибателей, но и сгибателей оперированной конечности (рис. 3, Б, В). При этом соответственно величине ФСИ нормированная величина восстановления функции мышц-разгибателей

пальцев соответствовала 15 %, силы сокращения разгибателей стопы – 18, а аналогичной силы сгибателей пальцев стопы – 22 %. Интерпретировать увеличение силы произвольных сокращений и восстановление функции мышц-разгибателей пальцев стопы (согласно значению ФСИ) под влиянием ГОМК в данный срок наблюдения на основе известных механизмов, влияния которых могли бы реализовываться под действием введения названного препарата, затруднительно. Как можно допустить, такая реакция возникает на фоне повышения возбудимости нейронов спинного мозга по отношению к влияниям супраспинальных структур в пределах указанного срока, что приводит к модуляции произвольных движений. Активация мышц при их произвольном сокращении имеет преимущественно полисинаптическую природу, а на полисинаптические процессы ГОМК в данном случае не оказывает существенных подавляющих влияний. Совокупность влияний перечисленных факторов в ранние сроки после операции способна привести к увеличению силы произвольных сокращений мышц задней конечности в результате действия данного агента. Интересен также и тот факт, что контралатеральная (интактная) конечность реагировала на введение ГОМК по-иному – происходило уменьшение силы сокращений мышц (разгибателей – на 10, а мышц-сгибателей пальцев стопы – на 7 %). Повидимому, правая поврежденная конечность была в данных условиях менее чувствительна к тормозному аспекту действия ГОМК, нежели левая.

Поскольку в конце четвертой недели возбудимость сегментарных мото- и интернейронов по отношению к супраспинальным влияниям становилась ниже, чем раньше; введение ГОМК в этот период обуславливало функциональную потерю у мышц не только левой, но и правой конечности, причем как у мышц-разгибателей стопы, так и у мышц-сгибателей пальцев стопы (соответственно на 11 и 22 %). У мышц-разгибателей пальцев наблюдалось незначительное функциональное восстановление (порядка 13 %) по сравнению с показателями до введения препарата. Указанный факт, вероятно, можно объяснить остаточными явлениями повышения возбудимости на третьей неделе.

В поздние сроки (конец 14-й недели) более чувствительной к введению ГОМК оказалась правая (оперированная) конечность, хотя мышцы левой тоже продемонстрировали определенную функциональную потерю. Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о том, что в наибольшей степени

ГОМК тормозила сокращение мышц-сгибателей пальцев стопы (на 35 %); мышцы-разгибатели стопы и мышцы-разгибатели пальцев стопы оперированной конечности страдали в меньшей степени (потери 24 и 28 % соответственно; рис. 3, Г).

Комплексное исследование реализации произвольных движений задней конечности после передавливания седалищного нерва выявило ряд особенностей динамики восстановления функциональной реиннервации мышц-сгибателей и разгибателей конечностей. В ранний период после операции наибольшая функциональная потеря была характерна для мышц-разгибателей стопы, в то время как мышцы пальцев стопы (разгибатели и сгибатели) пострадали меньше. Интересен также тот факт, что в первые несколько недель после операции снижение силы мышц происходило не только на оперированной конечности, но и на контралатеральной (интактной). Процессы восстановления активности различных групп также отличались определенной спецификой. Первой восстанавливалась активность мышц-сгибателей пальцев (к 10-й неделе), тогда как сокращения мышц-разгибателей восстанавливались ощутимо позже – лишь к концу 12-й недели. Введение ГОМК в ранний период после операции сопровождалось некоторым ускорением восстановления двигательной функции как мышц-разгибателей, так и сгибателей оперированной конечности, но последние реагировали в несколько большей степени. В поздний период введение ГОМК оказывало релаксирующее влияние на все мышцы обеих конечностей, но у мышц оперированной конечности отмечалась большая функциональная потеря, причем мышцы-сгибатели пальцев правой стопы пострадали больше всего.

О. Г. Родинський¹, І. Я. Сердюченко¹, Т. В. Демченко¹

ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ РЕІННЕРВАЦІЇ ДИСТАЛЬНИХ М'ЯЗІВ ЗАДНЬОЇ КІНЦІВКИ ЩУРА ПІСЛЯ ПЕРЕДАВЛЮВАННЯ СІДНИЧНОГО НЕРВА

¹Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України (Україна).

Резюме

У хронічних експериментах (протягом 12 тижнів) на двох групах щурів лінії Вістар пубертатного віку проводився комплексний аналіз динаміки відновлення функціональної реіннервації дистальних м'язів задніх кінцівок після передавливання сідничного нерва. Використовували модифікований нами метод аналізу даних відеозапису зображень

стоп при ходьбі (для оцінки ступеня функціональної реіннервації м'язів-розгиначів пальців стопи) і тензометричний метод вимірювання сили скорочень м'язів-розгиначів кісточки і згиначів пальців стопи під час реалізації тваринами норкового інстинкту. У першій групі тварин ($n = 21$) досліджували динаміку відновлення сили м'язів-згиначів пальців стопи та м'язів-розгиначів стопи, а також зміни функціонального сідничного індексу після ушкодження сідничного нерва без додаткових фармакологічних дій. У другій групі ($n = 29$) аналізували ті ж самі показники, але після одноразового введення гамма-оксимасляної кислоти (ГОМК) тваринам до операції та в ранні (три-чотири тижні) й пізні (14 тижнів) терміни після передавлювання сідничного нерва. У межах першого тижня після передавлювання найменша втрата активності спостерігалась у м'язів-згиначів пальців стопи порівняно з такою у м'язів-розгиначів стопи й пальців. Значне відновлення функціональної реіннервації м'язів-розгиначів стопи та розгиначів пальців (до 52 і 87 % відповідно) відмічалось на третьому-сьомому тижнях після ушкодження нерва. Відновлення функціональної реіннервації м'язів-згиначів пальців стопи характеризувалося відносно більшою величиною початкової сили скорочень і більшою швидкістю відновлення порівняно з такими у м'язів-розгиначів стопи та розгиначів пальців стопи в наступні терміни. Практично повне відновлення функціональної реіннервації у м'язів-згиначів пальців стопи відбувалося на 10-му, а у м'язів-розгиначів стопи – на 12-му тижні. Для з'ясування можливих розбіжностей процесів відновлення функцій м'язів-згиначів і розгиначів проводився аналіз впливу ГОМК на скоротливу активність м'язів цих груп у різні терміни після ушкодження. У другій групі тварин уведення ГОМК до операції призводило до зниження сили скорочення м'язів. Після ушкодження правого сідничного нерва та введення ГОМК на третьому тижні після травми відновлення сили скорочення всіх згаданих м'язів на боці операції було більш значним. Функціональна втрата сили м'язів лівої кінцівки при цьому зростала на 10 % для м'язів-розгиначів стопи та на 7 % для м'язів-згиначів пальців стопи. Одноразове введення ГОМК у пізні терміни після травми призводило до відносного зниження сили скорочень як м'язів-згиначів, так і розгиначів, причому функціональна втрата була найбільшою у м'язів-згиначів пальців стопи, складаючи 35 %.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А. И. Ковылин, И. Ф. Старикова, "Актуальность реабилитации в санаторных условиях пострадавших на производстве в ранние сроки после полученной производственной тяжелой травмы", в сб.: *Материалы межрегиональной научно-практической конференции*, Издат. дом Медицина и просвещение, Новокузнецк (2006), с. 46-48.
2. Л. Л. Чеботарьова, "Клініко-нейрофізіологічна оцінка відновлення функції плечового сплетіння та периферичних нервів при травматичних і компресійно-ішемічних ураженнях", *Бюл. УАН*, № 6, 17-18 (1998).
3. Д. И. Черкесзаде, В. А. Козырев, О. М. Филатов, "Оперативное лечение поврежденных седалищного нерва при переломах костей таза и проксимального отдела бедренной кости", *Ортопедия, травматология и протезирование*, № 6, 15-19 (1987).
4. В. А. Балязин, С. Н. Евтушик, В. И. Статов, "Пути снижения инвалидности при травмах нервов конечностей", в сб.: *Межобластная научно-практическая конференция нейрохирургов Северного Кавказа* (Труды), Владикавказ (1990), с. 54-56.
5. Ю. В. Пушкар, "Вогнепальні ушкодження периферичних нервів мирного часу: особливості клінічного перебігу, діагностики та методів лікування", *Бюл. УАН*, № 6, 23-24 (1998).
6. В. И. Цымбалюк, Г. Н. Фомин, Н. А. Сапон, Б. Н. Лузан, "Травматическая компрессия седалищного нерва: некоторые аспекты клиники, диагностики и хирургического лечения", *Бюл. УАН*, № 1, 17-20 (1999).
7. Г. А. Акимов, В. И. Шапкин, С. А. Живолупов и др., "Современные методы диагностики и классификации травм периферической нервной системы", *Воен. мед. журн.*, № 1, 38-41 (1992).
8. А. В. Мусаев, С. Г. Гусейнова, "Огнестрельные травмы периферической нервной системы: вопросы классификации и диагностики", *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, № 8, 68-75 (2004).
9. А. М. Кардаш, "Реабилитация больных с повреждением лицевого нерва", *Арх. клин. и эксперим. медицины*, 12, № 1, 84-86 (2003).
10. Ю. В. Пушкар, *Нейрохирургическое лечение огнестрельных поврежденных периферических нервов верхних и нижних конечностей мирного времени*, Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Киев (2000).
11. Б. М. Лузан, *Влияние аlogenной трансплантации эмбриональной нервной ткани на регенерацию поврежденных периферических нервов*, Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Київ (2001).
12. Н. А. Щудло, М. М. Щудло, И. В. Борисова, А. В. Шамара, "Регенерация мягкотных нервных волокон после костно-нервной травмы и микрохирургической реконструкции нерва в сочетании с чрескостным остеосинтезом", *Изв. Челяб. науч. центра*, 4, № 17, 1-5 (2002).
13. А. Ю. Челышев, "Факторы поддержания регенерации периферических нервов", *Успехи физиол. наук*, 26, № 3, 57-77 (1995).
14. J. E. Brecknell and J. W. Fawcett, "Axonal regeneration," *Biol. Rev. Cambridge Philosoph. Soc.*, 71, No. 2, 227-255 (1996).
15. А. М. Кардаш, В. Ф. Дроботько, "Комплексна хірургічна реабілітація пошкоджень периферичних нервів", *Бюл. УАН*, № 6, 16-17 (1998).
16. В. П. Губенко, *Комплексне відновлювальне лікування периферичних невротій з використанням ліпосомних препаратів та нейроміостимуляції*, Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Київ (2005).
17. Е. Г. Архипова, *Репаративная регенерация периферических нервов крыс после механической альтерации и фармакологической модификации*, Автореф. дис. ... канд. биол. наук, Нижний Новгород (2007).
18. А. А. Царев, А. В. Кривошапов, "Макро-микроскопическая характеристика скелетной мускулатуры задней конечности крыс в норме и при травме ее нервов", *Морфология*, 2, № 2, 66-70 (2008).
19. Ю. А. Челышев, Р. Х. Хафизьянова, И. С. Рагинов,

- А. Ю. Вафин, “Стимуляция регенерации периферического нерва лекарственными средствами”, *Эксперим. и клин. фармакология*, **63**, № 4, 17-19 (2000).
20. Л. Л. Чеботарьова, “Параневральна стимуляція та реєстрація викликаних потенціалів як метод контролю за відновленням функції периферичних нервів в динаміці хірургічного лікування”, *Бюл. УАН*, № 4, 76-80 (1999).
21. Р. В. Рудый, М. В. Даниленко, “Средства для общей и местной анестезии”, в кн.: *Справочник клинической фармакологии и фармакотерапии*, под ред. И. С. Чекмана, Здоровье, Киев (1987), с. 101-103.
22. Г. Шеперд, *Нейробиология*, Мир, Москва (1987).
23. В. П. Ткаченко, В. В. Колдунов, “Влияние различных видов денервации на трофику скелетной мышцы”, в сб.: *Карповские чтения: Материалы I Всеукраинской научной морфологической конференции (Днепропетровск, 18-21 мая 2004 г.)*, Пороги, Днепропетровск (2004), с. 56-59.
24. De Medinaceli, L. Freed, and R. J. Wyatt, “An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks,” *Exp. Neurol.*, **77**, 634-643 (1982).
25. J. M. Carlton and N. H. Goldberg, “Quantitating integrated muscle function following reinnervation,” *Surg. Forum*, **37**, 611-612 (1986).
26. J. L. Walker, P. C. Resig, S. Guarnieri, et al., “Improved footprint analysis using video recording to assess functional recovery following injury to the rat sciatic nerve,” *Restorat. Neurol. Neurosci.*, **6**, 189-193 (1994).
27. J. R. Bain, S. E. Mackinnon, and D. A. Hunter, “Functional evaluation of complete sciatic peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat,” *Plast. Reconstruct. Surg.*, **83**, 129-138 (1989).
28. A. S. Varejão, P. Melo-Pinto, M. F. Meek, et al., “Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration,” *Neurol. Res.*, **26**, No. 2, 186-194 (2004).
29. A. S. Varejao, M. F. Meek, J. A. Ferreira Antonio, and A. B. Patricio Joao, “Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis,” *J. Neurosci. Method*, **108**, No. 1, 1-9 (2001).
30. J. R. Dijkstra, M. F. Meek, P. H. Robinson, and A. Gramsbergen, “Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: walking track analysis, video analysis and the withdrawal reflex,” *J. Neurosci. Method*, **98**, No. 2, 175-180 (2000).
31. E. Gutmann and L. Gutmann, “Factors affecting recovery of sensory function after nerve lesion,” *J. Neurol. Psychiat.*, **5**, 117-129 (1942).
32. И. Я. Сердюченко, Е. А. Макий, Устройство для измерения силы сокращения мышц, Патент России № 051105/14 от 29.09.92.
33. В. В. Пічурін, *Особливості відновлення рухової функції кінцівок після пошкодження сідничного нерва і збудливості структур спинного мозку*, Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Дніпропетровськ (1996).
34. H. Laborit, “Gamma-hydroxybutyrate, succinic semialdehyde and sleep,” *Prog. Neurobiol.*, **1**, 255-274 (1973).
35. А. Е. Хомутов, М. Е. Пахомова, “Торможение гепарином наркотического сна, вызванного гамма-оксималяной кислотой”, *Арх. клин. и эксперим. медицины*, **10**, № 2, 230-231 (2001).
36. M. Mamelak, “Neurodegeneration, sleep and cerebral energy metabolism: a testable hypothesis,” *J. Geriat. Psychiat. Neurol.*, **10**, No. 1, 29-32 (1997).
37. M. Mamelak, “Gammahydroxybutyrate: an endogenous regulator of energy metabolism,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **13**, No. 4, 187-198 (1989).
38. В. М. Булаев, А. Е. Успенский, “Влияние ГОМК на синаптическую передачу. Моно- и полисинаптические рефлексы, замыкающиеся на разных уровнях ЦНС”, в кн.: *Оксибутират натрия*, Медицина, Москва (1968), с. 5-18.
39. Е. А. Макий, *Нейрофизиологические механизмы спинальной гиперрефлексии после повреждения периферических или центральных отделов нервной системы*, Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Донецк (1993).
40. П. И. Сябро, И. Я. Сердюченко, Е. А. Макий, “Электрические ответы передних корешков при стимуляции бульбарных пирамид и лабиринта у животных с денервированной конечностью”, *Физиол. журн.*, **29**, № 6, 679-683 (1983).
41. А. У. Лекманов, А. И. Салтанов, “Современные компоненты общей анестезии у детей”, *Вестн. интенсив. терапии*, № 3, 30-34 (1999).