

8. Гилятуллин Р. А., Оранская Т. И., Хазипов Р. //Нейрофизиология.— 1992.— № 4.— С. 396—404.

9. Гилятуллин Р. А., Хазипов Р. И., Оранская Т. И. //Бюлл. экспер. биол.— 1992.— № 7.— С. 6—7.

10. Caratsch C. G., Eusebi F. //Neurosci. Letters.— 1990.— Vol. 3.— P. 344—351.

11. Cohen J. B., Strnad N. P. //In: Molecular mechanisms of desensitization to signal molecules.— (Ed. Konjin T. M. et al) — Heidelberg: Springer—Verlag.— 1987.— P. 257—273.

12. Giniatullin R. A., Khazipov R. N. et al. //J. Physiology (London).— 1993.— Vol. 466.— P. 105—115.

13. Giniatullin R. A., Khamitov Kh. S. et al. //J. Physiology (London).— 1989.— Vol. 412.— P. 113—122.

14. Katz B., Miledi R. //Proc. R. Soc. Lond. B.— 1977.— Vol. 196.— P. 59—72.

15. Magazanik K. G., Snetkov V. A., Giniatullin R. A., Khazipov R. N. //Neurosci. Letters.— 1990.— Vol. 113.— P. 281—285.

16. Ochoa E. L. N., Medrano S., de Carlin M. C. L., Dillonardo A. M. //Cell. Mol. Neurobiol.— 1988.— Vol. 8.— P. 325—331.

17. Zemkova H., Vyskocil F. //Neurosci. Letters.— 1989.— Vol. 103.— P. 293—297.

Поступила 17.01.94.

DESENSITIZATION IN CHOLINERGIC SYNAPSE: MECHANISMS AND PHYSIOLOGIC ROLE

R. A. Giniatullin

Summary

The development of desensitization during the rhythmic activity of synapse as a result of the action of mediator nonquantal secretion is described, the data of a capacity to accelerate desensitization in a series of drugs and biologically active compounds are presented. A concept of postsynaptic plasticity of chemical synapse is proposed which provides the basis for short-term and long-term transfers of cholinergic receptors into different kinetic state under the influence of acetylcholine by itself resulting in the adaptation of synaptic apparatus to the new conditions and is the basis for purposeful correction of the synaptic transfer.

УДК 612.885

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ПОВЕРХНОСТНОЙ МЕМБРАНЫ ФАЗНЫХ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

Е. М. Волков

Кафедра общей биологии и медицинской генетики (зав.— проф. Г. И. Полетаев)
Казанского медицинского института

Благодаря достижениям молекулярной биологии последних лет произошли конкретизирование первоначальных слишком расплывчатых представлений о природе и роли трофического влияния нервной системы на иннервируемый объект. Итогом этого стало появление термина «нейротрофический контроль», под которым следует понимать способность к регуляции экспрессивности и пенетрантности ряда фенотипических признаков мышечной клетки, определяющих ее наивысшую готовность к выполнению специфической функции [12]. Особое место занимает проблема нейротрофической регуляции свойств возбудимой мембраны скелетных мышц, представляющей собою воспринимающее звено в механизме управления двигательной активностью мышцы. От надежности этого звена в значительной степени зависит функция мышцы как органа, обеспечивающего подвижность.

Перерезка двигательного нерва, нарушающая нейротрофический контроль, приводит к дегенерации нервно-мышечного синапса, прекращению

нервно-мышечной передачи и соответственно к выключению двигательной активности. Последствиями являются отсутствие ионных токов, протекающих в поверхностной мембране в момент прохождения потенциала действия, и связанного с этим самого акта мышечного сокращения, прекращения секреции ацетилхолина и поступления к мышце веществ, переносимых аксонным транспортом, а также появление продуктов дегенерации нерва. Изменения функциональных свойств возбудимой мышечной мембраны происходят на фоне указанных последствий перерезки нерва. Можно думать, что отсутствие одного или группы перечисленных факторов влияния нервной системы на мышцу приводит к разрыву в ней денервационного синдрома.

Настоящая работа посвящена анализу экспериментальных данных, полученных при изучении механизмов нейротрофического контроля функциональных свойств мембраны скелетных мышечных волокон у взрослых позвоночных животных.

Всю гамму постденервационных изменений функциональных свойств поверхностной мембраны мышечных волокон можно свести к нескольким ключевым изменениям, которые в конечном итоге и определяют совокупность новых свойств денервированной мышечной мембраны, а именно: уменьшается амперогенная активность Na^+ , K^+ -ионного насоса [6, 11], снижается хлорная проводимость мембраны, при этом калиевая проводимость мембраны становится преобладающей [3], изменяются локализация, фармакологические и функциональные свойства ацетилхолинчувствительных [12] и потенциалчувствительных натриевых ионных каналов [13, 15]. Отсюда можно заключить, что нейротрофический контроль предназначен для регуляции именно указанных свойств мышечной мембраны.

Двигательный нерв, иннервирующий мышцу, является смешанным нервом. Он включает в себя двигательные, симпатические и чувствительные нервные проводники и, следовательно, перерезка нерва не только исключает влияние мотонейронов на мышцу, но и приводит к ее десимпатизации и деафферентации.

Фазные (экстрафузальные) мышечные волокна, являющиеся предметом изучения, не имеют непосредственного контакта с чувствительными и симпатическими нервными волокнами, но чувствительная нервная система через гамма-афферентный путь может влиять на импульсивную активность мотонейронов. Поэтому вклад чувствительной иннервации в нейротрофический контроль свойств мышечной мембраны может быть практически сведен к роли в этом процессе нервной импульсации, что и явилось предметом специальной экспериментальной проверки. Симпатическая нервная система, как показали наши эксперименты, не играет заметной роли в нейротрофическом контроле свойств мышечной мембраны [4]. Продукты дегенерации нерва, появляющиеся после его перерезки, также не являются причиной возникновения денервациоподобных изменений в мышечной мембране [4].

Таким образом, обе функции — управление двигательной активностью и контроль за окончательным уровнем специализации (дифференцировки) свойств мембраны мышечных волокон — принадлежат мотонейронам.

Нарушение проведения нервной импульсации, пре- или постсинаптическая блокада нервно-мышечной передачи возбуждения, депривация собственно двигательной активности мышцы не являются эквивалентом ее денервации и, следовательно, эти факторы не имеют решающего значения в нейротрофическом влиянии на функциональные свойства поверхностной мембраны мышечных волокон [5, 7].

Аппликация колхицина на двигательный нерв вызывает появление денервациоподобных изменений именно тех функциональных свойств мембраны мышечных волокон, которые находятся под нейротрофическим контролем [2]. Данные изменения возникают в условиях сохраненной иннервации мышечных волокон, проведения возбуждения по двигательному нерву, двигательной активности мышцы, квантовой и неквантовой секреции ацетилхолина в мионевральном синапсе [8, 9]. При этом изменения функциональных свойств мембраны мышечных волокон после аппликации колхицина на нерв вызваны именно блокадой аксонного транспорта, а не прямым действием алкалоида на мышцу [1].

Блокада аксонного транспорта не полностью идентична перерезке нерва по своему влиянию на функциональные свойства мышечной мембраны. Существуют некоторые количественные отличия, которые прежде всего касаются электрогенной мембраны мышечных волокон. Поэтому можно думать, что нервная импульсация и синаптический ацетилхолин также вносят свой вклад в нейротрофический контроль свойств мышечной мембраны. По-видимому, наличие нервной импульсации и секреции синаптического ацетилхолина, что присуще нормально функционирующему нервно-мышечному синапсу, можно рассматривать как важные сопутствующие факторы. Это связано с тем, что они составляют обязательное условие для выделения из двигательных нервных окончаний специфических нейротрофических веществ. Отсюда не следует противопоставлять и разделять обе функции мотонейронов: управление двигательной активностью мышечных волокон (импульсный механизм) и контроль за уровнем специализации свойств мышечной мембраны (неимпульсные механизмы), поскольку оба эти процесса осуществляются одновре-

менно и оказывают друг на друга взаимное влияние как на уровне пресинаптического звена (аппарат по нейросекреции), так и на постсинаптическом уровне (универсальные вторичные внутриклеточные посредники).

Нейротрофический контроль хемочувствительной мембраны мышечных волокон осуществляется через регуляцию экспрессии генома мышечного волокна на стадии транскрипции синтеза белка [12]. При этом влияние на геном носит кальцийзависимый характер и в заметной мере связано с системой циклических нуклеотидов и прежде всего с цГМФ. Источником необходимого Ca^{2+} может являться саркоплазматический ретикулум при прохождении потенциала действия [10].

Нейротрофический контроль электрогенной мембраны имеет некоторые особенности по сравнению с регуляцией хемочувствительной мембраны. Прежде всего наряду с большей кальцийзависимостью этого процесса отсутствует прямая связь с регуляцией работы белоксинтезирующего аппарата клетки на стадиях транскрипции и трансляции. В то же время существенную роль, по-видимому, играет регуляция посттрансляционной модификации белков через кальмодулинзависимый механизм. Высказанное мнение справедливо как для мышц млекопитающих, так и амфибий. Необходимо только отметить большую кальцийзависимость нервной регуляции свойств мембраны мышечных волокон у млекопитающих по сравнению с таковой у амфибий.

На основании результатов исследований мы выдвигаем концепцию, согласно которой приоритет в поддержании дифференцированного состояния, свойственного для мембраны иннервированной мышцы, принадлежит двигательной иннервации. В осуществлении нейротрофического контроля ведущее звено составляют **трофические химические факторы**. Термин «химические трофические факторы» подразумевает природу агентов, передающих с нерва на мышцу нейротрофический сигнал: это синтезируемые в перикарионе мотонейронов видонеспецифические водорастворимые пептиды, переносимые к мышце преимущественно быстрым компонентом аксонного транспорта и обеспечивающие специфический характер дифференцирующего влияния нервной системы на мы-

шечные волокна. Проведенные нами эксперименты позволяют думать, что на роль подобных пептидов могут претендовать вещества, обладающие опитным эффектом [14]. Так, установлено, что гексапептид далаггин, сходный с начальным фрагментом бета-эндорфина, включающим четыре аминокислоты, обеспечивающие опитные эффекты, способен предотвращать появление внесинаптических рецепторов к ацетилхолину в мышечных волокнах крысы в опытах *in vitro*. Однако этот препарат оказался неэффективным в отношении другого классического постденервационного феномена — появления устойчивых к тетродотоксину потенциалов действия [14]. Имеющиеся данные дают основание для гипотезы о существовании семейства трофических факторов, регулирующих различные функциональные свойства возбудимой мышечной мембраны, предположительно на уровне перепрограммирования экспрессии неаллельных генов, несущих информацию о составляющих субъединицах молекул каналовобразующих белков и белков-переносчиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валитов И. С., Волков Е. М. и др. // Бюлл. экспер. биол.—1981.— № 6.— С. 670 — 672.
2. Волков Е. М., Наследов Г. А., Полетаев Г. И. // Нейрофизиология.— 1980.— № 5.— С. 550 — 557.
3. Волков Е. М., Наследов Г. А., Полетаев Г. И. // Цитология.— 1981.— № 7.— С. 803 — 810.
4. Волков Е. М., Полетаев Г. И. // Физиол. журн. СССР.— 1982.— № 10.— С. 1362 — 1366.
5. Волков Е. М., Наследов Г. А., Полетаев Г. И. // Нейрофизиология.— 1983.— № 6.— С. 619 — 623.
6. Волков Е. М. // Физиол. журн. СССР.— 1983.— № 9.— С. 1170 — 1175.
7. Волков Е. М. // Бюлл. экспер. биол.— 1983.— № 12.— С. 19 — 21.
8. Волков Е. М., Полетаев Г. И. // Нейрофизиология.— 1985.— № 2.— С. 204 — 211.
9. Волков Е. М., Фросин В. Н., Полетаев Г. И. // Нейрофизиология.— 1985.— № 3.— С. 358 — 365.
10. Волков Е. М., Кудрявцева Н. В., Наследов Г. А., Полетаев Г. И. // Физиол. журн. СССР.— 1985.— № 6.— С. 774 — 749.
11. Волков Е. М., Полетаев Г. И., Хамитов Х. С., Уразаев А. Х. // Успехи соврем. биол.— 1987.— № 6.— С. 412.— 425.
12. Волков Е. М. // Успехи соврем. биол.— 1989.— № 4.— С. 80 — 94.
13. Волков Е. М. // Успехи соврем. биол.— 1990.— № 3.— С. 339 — 351.
14. Чикин А. В., Уразаев А. Х., Волков Е. М. и др. // Докл. АН СССР.— 1987.— № 5.— С. 1264 — 1266.

Поступила 20.01.94.

NEUROTROPHIC CONTROL OF
FUNCTIONAL PROPERTIES OF THE
SUPERFICIAL MEMBRANE OF PHASE
MUSCULAR FIBERS

E. M. Volkov

Summary

The involvement of neurogenic regulator

peptides, motoneurons synthesized in perikaryon and transferred to the muscle by axonal transport (chemical trophic factors) as well as processes combined by the term «nervous impulsation» in neurotrophic control of functional properties of the membrane of muscular fibers is shown.

УДК 616—009.5

**КЛИНИКО-МИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ
НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ**

Э. И. Богданов

*Кафедра неврологии, лечебной физкультуры, врачебного контроля и рефлексотерапии
(зав. — проф. Э. И. Богданов) Казанского медицинского института*

Изменения двигательных функций при поражениях центральных и периферических моторных нейронов в известной мере определяются вторичными мышечными нарушениями. Клинико-инструментальный анализ форм мышечных нарушений в зависимости от особенностей патологических изменений нервной регуляции скелетных мышц — важное направление в клинической патофизиологии заболеваний нервной системы, разработка которого, как показали наши исследования, позволила определить ряд новых важных диагностических критериев. Использование оригинальной установки для исследования вызванных изометрических механомиограмм мышц голени человека, электромиографии указанных мышц с помощью концентрических игольчатых электродов, а также метода клинико-экспериментальных сопоставлений позволили получить следующие основные результаты.

1. Различные формы экспериментальной патологии периферического нейромоторного аппарата мышей (отличающиеся особенностями нарушений нейротрофических влияний на скелетные мышцы) при аналогичной направленности изменений в гистохимическом типовом составе мышц характеризуются специфичными для каждого вида патологии сдвигами, происходящими на разных уровнях регуляции мышечного сокращения, изменениями сократительных свойств:

— снижение тетанического индекса при неизменности «временных» параметров механомиограммы характерно для нарушения неимпульсных (реали-

зуемых аксотоком) нейротрофических влияний на контрактильный аппарат мышц;

— возрастание времени сокращения характерно для хронического нарушения импульсных и неимпульсных нейротрофических влияний на мышцу, обусловленных периодической локальной компрессионной нейропатией;

— уменьшение «силовых» и увеличение «временных» параметров изометрического сокращения характерно для нарушения нейротрофического влияния на мышцу, обусловленного наследственно-детерминированной нервальной амиотрофией.

2. Начальные стадии компенсаторной и «собственной» реиннервации мышц характеризуются различием электромиографических характеристик двигательных единиц и сходством изменений сократительных свойств, которое обусловлено предшествующими денервационными изменениями в активном и контрактильном аппаратах мышц. На последующих этапах при этих формах реиннервации выявляются различия в изменениях сократительных свойств, которые отражают специфику изменений нейротрофических влияний на мышцу.

3. Вертеброгенные поражения пояснично-крестцовых корешков у больных вызывают нарушения нейротрофического контроля сократительных свойств мышц голени и реорганизацию их двигательных единиц, идентифицируемую электромиографически при анализе потенциалов двигательных единиц, но не изменяющую количественные характеристики интерференци-