

© Мороз В.М., Власенко О.В., Йолтухівський М.В., Довгань О.В., Рокунець І.Л.

УДК: 575.21.001.8:612.825/26:612.76/001/12

**Мороз В.М., Власенко О.В., Йолтухівський М.В., Довгань О.В., Рокунець І.Л.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ЦЕНТРАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ РУХІВ

**Резюме.** Запропоновано комплекс методичних підходів для вивчення на білих щурах ролі моторної кори, гіпокампу (САЗ) у програмуванні рухів та реалізації моторних програм. Проведено аналіз імпульсної активності нейронів моторної кори та гіпокампу в гострому експерименті, а також в умовах вільної поведінки. Встановлені часові закономірності формування стадій успішності досягнення цілі моторного компонента оперантного рефлексу в щурів, істотно уточнені причинно-наслідкові відношення змін фізіологічних процесів при засвоєнні нової навички, зокрема виявлено, що під час вироблення рухової навички спочатку (на 5 добу) посилюється надходження пропріоцептивної інформації в моторну кору, виникає синхронізація нейронної активності поля САЗ гіпокампу з початком рухів, а потім (на 8 добу) істотно збільшується успішність рухових реалізацій. Доведено, що на початковій стадії відбувається активація генетичного апарату нейронів моторної кори, посилення експресії білка ранньої відповіді *c-Fos*, що передуює покращанню ефективності їждобувних рухів та не супроводжується значними змінами кількості *NO* синтезуючих нейронів. Докладно описано організацію комплексу нейронних систем головного і спинного мозку, які залучені до мотиваційних, сенсорних, вегетативних і рухових компонентів формування кортикальної моторної програми оперантного рефлексу, явище спряженої генерації потенціалів дії (ПД) двома близько розташованими нейронами кори великих півкуль (феномен "парних нейронів"). Результати проведеного дослідження розкривають нейронні механізми модифікації рухових програм у моторній корі і можуть бути використані як теоретична основа для методик вироблення нових навичок у фізіології спорту, навчання виконанню професійних рухів, а також для підвищення ефективності відновлювальної реабілітації у неврологічних хворих.

**Ключові слова:** моторна кора, гіпокамп, щури, руховий навик, імпульсна активність нейронів, пасивні рухи, рухове навчання, *c-Fos*, *NO*.

### Вступ

Проблема забезпечення точності й ефективності моторних навичок має важливе значення як для професійних рухів [1], у фізіології спорту [2], при навчанні музикантів [3], так і в медицині, зокрема при пост-інсультній реабілітації [4] тощо.

Формування нових рухових навичок - складний багаторівневий процес, який поділяють на три стадії [5]: 1) генералізації збудження, 2) концентрації, 3) стабілізації і автоматизації. Проте при цьому визнається, що фізіологічні механізми цих етапів, послідовність відповідних процесів та причинно-наслідкові зв'язки між ними у своїй більшості залишаються невивченими. Традиційні методи досліджень характеризують тільки зовнішню структуру рухів. Існує цілий ряд гіпотез і теорій щодо специфічності ролі моторних центрів. Сама чисельність таких гіпотез свідчить про відсутність єдності в поглядах дослідників. Для перевірки цих гіпотез і накопичення експериментального матеріалу використовуються різноманітні методи - циклографії, фото- та відеореєстрації, динамометрії, гоніометрії, електроміографії [6], реєстрації активності рухових одиниць [7], гістохімічного маркування нейронних систем [8], реєстрації сумарних потенціалів у різних відділах ЦНС та імпульсної активності окремих нейронів у цих структурах [9], магнітоелектроенцефалографії [10], транскраніальної магнітної стимуляції [11]. З використанням вище означених методичних підходів доведено, що мозочок причетний до програмування швидких балістичних рухів [12], базальні ганглії - ініціації повільних рухів [13], гіпоталамус - створення мотиваційного фону [14], друге поле фронтальної кори щурів - препрограмування дії та участі в спонуканні до неї [15]. У той же час первинній моторній

корі відводилась роль "передаючої інстанції" без чітко визначених функціональних особливостей. В останні роки увага до вивчення ролі моторної кори та структур лімбічної системи у програмуванні довільних рухів істотно підвищилася. Було встановлено, що у моторній корі під час формування нових моторних навичок інтенсифікується синаптогенез [16], посилюється експресія певних генів [17], відбувається реорганізація ділянок, мікростимуляція яких викликає скорочення різних груп м'язів передньої кінцівки [18], трансформуються попередні моторні програми [19]. Проте, слід зазначити, що такі дослідження були виконані на різних експериментальних моделях, у різні стадії вироблення моторної навички, а встановлені закономірності звичайно не поєднувалися з паралельним дослідженням феноменології руху як такого.

З урахуванням зазначеного вище, актуальним є введення в умови використання однієї експериментальної моделі комплексного дослідження ряду фізіологічних процесів у моторній корі і пов'язаних з нею мозкових центрах під час вироблення рухової навички. Такі дослідження важливі як для теоретичної фізіології, так і для медичної практики (зокрема, в аспекті підвищення ефективності відновлювальної реабілітації в неврологічних хворих).

### Матеріали та методи

Дослідження проведено в акредитованій науково-дослідній лабораторії експериментальної нейрофізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (свід. про атестацію № 057/15 від 22.10.2015 р.). Дослідження були проведені на 135

статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 250-330 г, отриманих із віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Усі експериментальні процедури виконані відповідно до Європейської Директиви Ради Громад від 24 листопада 1986 р. (86/609/ЕЕС). Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова встановлено, що дослідження проведені у відповідності до основних біоетичних норм.

Для експериментів було використано: для визначення динаміки формування оперантного їждобувного рефлексу - 15 щурів, для картування зон моторної кори за допомогою мікроелектростимуляції та реєстрації імпульсної активності нейронів, залучених до сервоконтролю рухів передніх кінцівок - 44 щура, для реєстрації імпульсної активності нейронів моторної кори, пов'язаної з виробленням та реалізацією оперантних рухів в умовах хронічного експерименту - 32 щура, для встановлення нейронних популяцій, активованих у процесі електричного подразнення м'язів у щурів - 12 тварин, для визначення організації мозкових центрів, залучених у реалізацію оперантних їждобувних рухів, відповідно до експресії білка ранньої відповіді *c-Fos* та розподілу *NO* синтезуючих нейронів - 32 щура.

Для вироблення оперантного їждобувного рефлексу й оцінки показників їждобувного руху використовувалася прозора плексигласова камера з системою реєстрації параметрів рухів у власній модифікації (Мороз В.М. та ін., 2010).

Для реєстрації імпульсної активності окремих нейронів у гострому та хронічному експерименті використана оригінальна методика бездротової (телеметричної) багатоканальної передачі біоелектричної активності мозку. Система включає мікроелектрод, мобільний передавач, прилади прийому сигналу, обробки, запису потенціалів та програмне забезпечення. Восьмиканальний металевий електрод мав загальний діаметр 50-80 мкм, був виготовлений із вольфрамового позолоченого дроту діаметром 12 мкм. Для вивчення ролі нейронів моторної кори (тут і надалі - *M1* згідно з координатами атласу [20]) у виробленні та реалізації рухової програми виконували операцію вживлення мікроелектрода; після одужання тварин починали навчання з одночасною реєстрацією активності кортикальних нейронів та нейронів гіпокампу. Під час дії кетамінового наркозу (200 мг/кг в/очеревинно) і місцевого знеболення голову щура фіксували в стереотаксичному апараті СЕЖ-4. Трепанацию черепа виконували над ділянкою моторної кори стоматологічним бором. На тулуб тварині одягали спеціальну платформу-рюкзачок, виготовлену зі шкіри та металевих елементів. Частина хронічних експериментів було проведено з використанням мініатюрного механічного мікроманіпулятора. Передавач із підсилювачами розташовувався в одному корпусі разом з акумуляторною батареєю (загальна маса 40 г, габарити - 56 x 30 x 15 мм). Передавач забезпечував роботу на фіксованій частоті 550 МГц, передачу аналогових сиг-

налів 8 каналів, рівень енергоспоживання - 12 мА, тривалість безперервної роботи - 12 год., радіус прийому сигналу - 1,5 м. Корисний сигнал оцифровували, реєстрували на магнітному носії персонального комп'ютера. Записи аналізували в режимі *off-line*: на основі компонентного аналізу виділяли потенціали дії (ПД) нейронів, за допомогою кластерного аналізу розділяли їх на групи відповідно до часово-амплітудних характеристик та будували перистимульні гістограми.

З метою вивчення змін сенсорного припливу використана оригінальна модель пасивних рухів передньої кінцівки щура вперед - назад, що відтворювало фази екстензії та флексії кінцівки. Тривалість кожної з фаз становила  $400 \pm 20$  мс, а швидкість наближена до реального руху - 0,125 м/с на відстань 5 см.

Дослідження активаційних ділянок моторної кори проводили у наркотизованих тварин з додатковим місцевим знеболенням. Голову тварини фіксували у стереотаксичному апараті і виконували трепанацию черепа над моторною корою (AP 0-5 мм; L 0-4 мм) із протилежного боку від робочої кінцівки. Стимуляцію проводили імпульсами струму амплітудою 5-50 мкА, тривалістю 0,3 мс з частотою 300 с<sup>-1</sup> і загальною тривалістю пачки 50 мс монополярним електродом на глибині 1400 мкм з кроком penetрації 0,33 мм. Результат оцінювали за скороченням м'язів контралатеральної передньої кінцівки.

В експериментах з електростимуляцією м'язів *m. trapezius, splenius* наркотизованим тваринам вводили три вольфрамові електроди (діаметром 0,15 мм) на 2 мм у глибину м'язової тканини. Чотирьом експериментальним тваринам м'язи стимулювали прямокутними поштовхами струму 1,5-2 мА тривалістю 0,2 мс з частотою 100 с<sup>-1</sup> і тривалістю періодів стимуляції та відпочинку по 500 мс. Проводили 30 стимуляційних сеансів тривалістю по 40 с кожний, розділених періодами відпочинку тривалістю 20 с. Тваринам із псевдостимуляцією (*n=4*) електроди були введені у м'язи, але електричну стимуляцію не проводили.

Метод імуногістохімічного маркування експресії гена *c-fos* у нейронах починали через 90 хвилин після закінчення того або іншого експериментального впливу. Тварин наркотизували пентобарбіталом натрію ("Sigma", США, 75 мг/кг в/очеревинно) та перфузували інтракардіально через висхідну аорту спочатку сольовим фосфатним буфером, який містив 0,2% нітриту натрію та гепарину (25000 од/л), а потім протягом 20 - 30 хв. 4% розчином параформальдегіду в об'ємі 0,5 л для кожної тварини (розчинник - 0,1 М фосфатний буфер, рН7,4). Головний мозок тварини швидко видаляли і додатково фіксували протягом 12 год. у параформальдегіді при +4°C. Зафіксований головний мозок різали на сегменти 0,8 - 1,2 см завтовшки з урахуванням представництва мозкових структур. Потім з метою кріопротекції такі сегменти витримували у розчині сахарози. Із сегментів мозку на заморожуючому мікротомі готували фронтальні зрізи завтовшки 40 мкм з кроком 200

мкм. Зрізи переносили до лунок для забарвлення. Імуногістохімічне виявлення Fos-імунопозитивних (Fos ip) ядер активованих нейронів проводили за допомогою стандартного авідин-біотин-пероксидазного методу набором ABC Kit (PK 4001, "Vector Laboratories", США) та поліклональних антитіл кролика щодо ядерного білка c-Fos (Ab-5 Kit PC38, "Calbiochem", США).

Гістохімічне маркування NO-синтезуючих нейронів базувалося на виявленні в клітині НАДФ-Н-діафори. Для цього забарвлені на c-Fos зрізи витримували 1 год при 37°C у 0,1 М фосфатного буфера (pH 7,4), який містив детергент Triton X-100 (0,3%), нітроблакитний тетразолій (0,2 мг/мл), яблучну кислоту ("Sigma", США, 1,2 мг/мл) та редукований  $\beta$ -НАДФ-Н ("Sigma", США, 0,5 мг/мл). Клітини, що містили білок c-Fos і NO-синтазу одночасно, ідентифікували як подвійно забарвлені нейрони. Щільність мічених нейронів визначали на зрізах мозку в межах тест-квадратів квадратів 200 ? 200 мкм.

Для статистичної обробки числових даних використовували пакет "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліц. №АХХР910А374605FA). Оцінювали вид розподілу для кожного з отриманих варіаційних рядів, визначали середні значення, стандартні відхилення та похибки середнього. Достовірність різниць значень між незалежними кількісними величинами в разі відповідності розподілів нормальному визначали за критерієм Стюдента, критерієм Фішера та з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA), а в разі відхилення від нормального розподілу - за допомогою U-критерію Мана-Уїтні. Відмінності між показниками груп вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Встановлення кореляційних зв'язків між показниками в разі відповідності нормальному розподілу проводили, розраховуючи коефіцієнт кореляції Пірсона, а при розподілах, відмінних від нормального - за Спірменом.

## Результати. Обговорення

Дослідження механізмів формування рухової програми розпочиналося з вивчення феноменології вироблення швидких балістичних їждобувних рухів. Протягом 18 діб періоду вироблення оперантного рефлексу відбувалися значні зміни характеристик цих рухів. Середня кількість спроб, необхідних для успішного захоплення харчової кульки, змінювалася від  $3,52 \pm 0,28$  у 1 день до  $1,24 \pm 0,08$  наприкінці реєстрації. Для наступного аналізу і порівняння з іншими характеристиками процесу навчання використовували запропонований нами показник - обернену щодо кількості спроб величину, індекс успішності захоплення харчової кульки (рис. 1).

Перша стадія вироблення (початкова, з першої по п'яту добу навчання), характеризувалася низькою успішністю та великою кількістю неефективних рухів. На цій стадії освоєння навички індекс успішності змінювався повільно, складаючи 0,28 - 0,29. У наступні дні відбувалось досить швидко удосконалення навички, "впрацьовування" (індекс успішності з 0,43 збільшувався



**Рис. 1.** Зміни індексу успішності захоплення харчової кульки в процесі формування моторної навички: I - початкова стадія (від 1 до 5 доби тренування); II - перехідна стадія (від 6 до 8 доби); III - стадія досконалого руху (від 9 доби).

до 0,65). У наших дослідженнях ця перехідна стадія тривала з 6 до 8 доби навчання. Надалі, після 8 доби, визначалася третя стадія ("плато", досконалість навички), яка характеризувалася автоматизованим виконанням їждобувного руху. У цей період кількість спроб для успішного захоплення харчової кульки становила лише 1,5-1,2 (індекс успішності захоплення демонстрував повільну тенденцію поступового збільшення до рівня 0,81). Таким чином, формування нової моторної навички у вигляді автоматизованого балістичного їждобувного руху в щурів проходило через три стадії: початкову (з 1 до 5 доби), перехідну (з 6 до 8 доби) та досконалої навички (з 9 доби). "Вузловими" періодами вироблення навички визнано 1, 5, 8 добу. Тому наступні дослідження проводили саме в ці дні, а стадію досконалого виконання додатково досліджували на 14 добу тренувань.

Динаміку формування моторної навички можливо було визначити за кількістю захоплених кульок в межах фіксованого часу тренувальної сесії. Результати захоплення у перші п'ять днів варіювали на рівні від 10 до 20 кульок (середня величина складала  $18,5 \pm 5,3$ ) з повною позитивною динамікою, але відмінності знаходилися нижче рівня значимості ( $p > 0,05$ ). На 8-й день тренування середня кількість захоплених кульок досягала  $48,9 \pm 6,3$ , що в 2,6 рази перевищувало цей показник на 5 день ( $22,5 \pm 5,2$ ; ( $p < 0,01$ )); це вказувало на істотне і швидке удосконалення виробленої навички. Наступні дні характеризувалися збільшенням згаданого показника до 60-70 кульок за одну тренувальну сесію (середня величина  $56,3 \pm 4,3$ ), що відповідало стадії наявності стійкої навички. У подібних дослідженнях [21] диференціювали тільки 2 стадії формування оперантного рефлексу в щурів, а суттєве підвищення ефективності руху спостерігалось на 7 добу навчання.

Загальний час перебування кінцівки в годівниці для ефективних їждобувних рухів змінювався наступним чином. У 1 день середня величина  $M \pm \sigma$  складала  $419,4 \pm 78,5$  мс, а на 18-й день тренувань -  $330,6 \pm 24,8$  мс. Суттєво відрізнявся від інших показників другої доби

(455,9±97,7 мс). Середня загальна тривалість захоплення в перші п'ять днів, (тобто на початковій стадії формування моторної навички) дорівнювала 407,1±57,3 мс, протягом перехідної стадії (з 6 по 8 день) - 371,7±31,3 мс, а на стадії досконалої навички - 339,6±25,6 мс. Середня величина склала 371,8±37,7 мс у межах усього періоду навчання. Загальна тенденція змін тривалості полягала у зменшенні часу перебування кінцівки в годівниці по мірі тренуваності.

Перебування передньої кінцівки в годівниці складалося з трьох фаз - екстензії кінцівки, захоплення кульки, флексії кінцівки. Результати вимірів тривалості фази екстензії кінцівки свідчили, що лише в 1 день (27,3±7,3 мс) та в 2-й день (30,2±8,3 мс) тренувань існувала певна "затримка" в реалізації початкових фаз їждобувного руху, що достовірно відрізняло результати перших днів від даних наступних днів. Після 3 днів тренувань даний показник ставав більш стабільнішим, із незначними коливаннями (18,8±4,1 мс на 4-ту добу, 18,8±3,7 мс на 5 добу, 18,7±3,2 мс на 8 добу та 16,4±3,6 мс на 14 добу).

Середня тривалість фотозареєстрованої фази екстензії кінцівки в перші п'ять днів (на початковій стадії формування моторної навички) дорівнювала 23,6±5,9 мс, у перехідну стадію (з 6 по 8 день) - 18,8±4,7 мс, а на стадії досконалої навички - 16,6±4,6 мс. Середня величина за весь період склала 19,1±4,6 мс. Певна стабілізація тривалості цієї фази спостерігалася на 4-й день тренувань.

Середня тривалість фази захоплення кульки на початковій стадії формування моторної навички дорівнювала 295,3±65,9 мс, у межах перехідної стадії - 281,4±28,1 мс, а на стадії досконалої навички - 255,1±23,5 мс. Середня величина в межах всього періоду склала 271,7±36,0 мс. Стабілізація тривалості цієї фази відбувалася лише на 8 добу тренувань.

Середня тривалість фотозареєстрованої фази флексії кінцівки в перші п'ять днів (протягом початкової стадії) склала 84,1±26,9 мс, у перехідну стадію - 71,5±12,7 мс, а на стадії наявності досконалої навички - 68,6±12,2 мс. Середня величина даного показника в межах усього періоду навчання дорівнювала 73,0±13,7 мс. Стабілізація тривалості цієї фази руху відбувалася на 3 добу тренувань.

Відеореєстрація показала, що підймання кінцівки від підлоги, швидке розгинання в ліктьовому суглобі та підведення до входу в годівницю тривало в середньому 228,9±11,1 - 298,7±18,8 мс. У разі початкового розташування кінцівки в піднятому положенні перед підведенням кінцівки до входу в годівницю ця складова була значно коротшою (130,7±4,2 - 280,0±23,5 мс).

Значення індексу успішності захоплення та кількості спожитих харчових кульок протягом щоденних тренувальних сесій демонстрували сильний прямий кореляційний зв'язок ( $r=0,88$ ;  $p<0,01$ ). Нормований показник кількості спожитих кульок щодо значень на початку навчання на 14 добу склав 520%.

Картування зон моторної кори, залучених у керування рухами передньої кінцівки, за допомогою мікростимуляції. Метод електростимуляції дозволив виявити еферентні кортикальні ланки, відповідальні за рухи контралатеральної передньої кінцівки у незалежних групах щурів, обстежених до тренування (контрольних), після 1-ї, після 5, 8 та 14 доби тренувань.

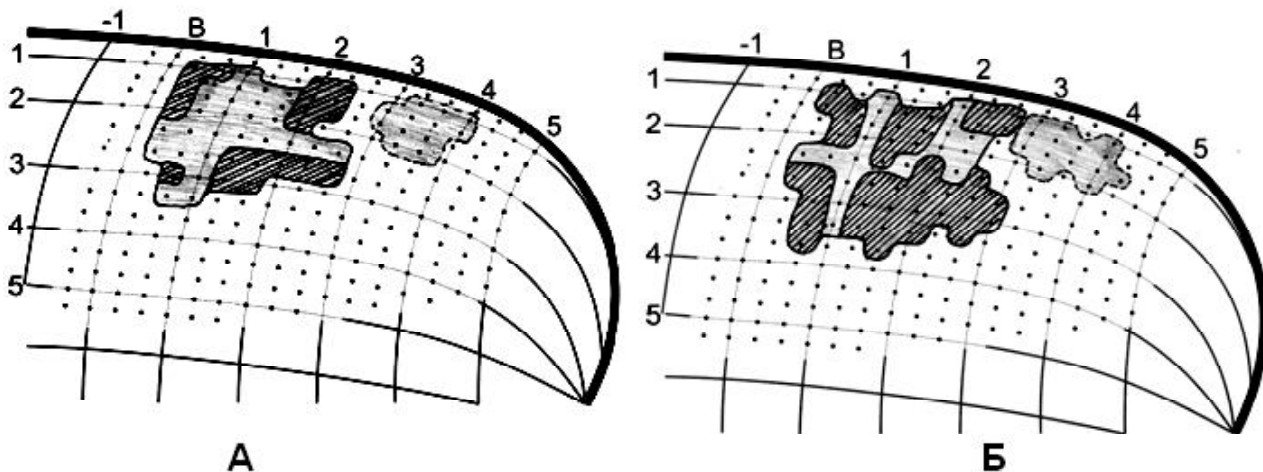
Було виявлено певну тенденцію до збільшення загальної площі представництва контралатеральної передньої кінцівки в моторній корі щурів залежно від тренуваності. Так, у групі контрольних тварин середня величина і стандартне відхилення площі становили 6,41±0,76 мм<sup>2</sup>, після 1 дня тренувань - 6,73±0,61 мм<sup>2</sup>, на 5 добу - 7,00±0,56 мм<sup>2</sup> на 8 добу - 6,97±0,97 мм<sup>2</sup>, а на 14 добу - 7,39±0,45 мм<sup>2</sup>. Дисперсійний аналіз (ANOVA) результатів по п'яти групах щурів показав, що всі ці дані належать до однієї генеральної сукупності і не відрізняються між собою ( $F(4, 24) = 1,45$ ;  $p = 0,25$ ).

Ростральна ділянка представництва передньої кінцівки демонструвала тенденцію до збільшення. Так, у групі контрольних (не навчених) тварин її площа дорівнювала 1,21±0,32 мм<sup>2</sup>, у тварин після першого дня тренування - 1,25±0,29 мм<sup>2</sup>, після 5 дня - 1,30±0,25 мм<sup>2</sup>, після 8 дня - 1,47±0,62 мм<sup>2</sup>, а на 14 добу - 1,47±0,39 мм<sup>2</sup>. Дисперсійний аналіз таких результатів у п'яти групах щурів показав, що вони не відрізняються між собою ( $F(4, 24)=0,54$ ;  $p = 0,70$ ).

У тих же експериментальних тварин було виявлено каудальну ділянку, мікростимуляція якої також викликала скорочення м'язів контралатеральної передньої кінцівки. Так, у нетренованих щурів площа становила 5,21±0,57 мм<sup>2</sup>, після 1-го дня тренування - 5,48±0,72 мм<sup>2</sup>, після 5 дня - 5,70±0,65 мм<sup>2</sup>, після 8 - 5,54±0,45 мм<sup>2</sup>, а на 14 добу - 5,99±0,26 мм<sup>2</sup>. Дисперсійний аналіз результатів досліджень у цих п'яти груп щурів показав, що між вказаними значеннями площ немає вірогідних відмінностей ( $F(4, 24) = 1,67$ ;  $p = 0,18$ ).

Встановлено, що у нетренованих щурів площа зони представництва дистальних відділів передньої кінцівки становила 1,85±0,31 мм<sup>2</sup>, після 1-го дня тренування - 2,18±0,32 мм<sup>2</sup>, після 5 дня - 2,58±0,29 мм<sup>2</sup>, після 8 дня - 2,82±0,50 мм<sup>2</sup> і після 14-ти днів тренування - 4,42±0,56 мм<sup>2</sup>. Дисперсійний аналіз результатів у п'яти групах щурів показав, що вибірки неоднорідні, не належать до однієї генеральної сукупності та мають між собою значущі відмінності ( $F(4, 24) = 31,88$ ;  $p<0,01$ ). Наступний аналіз шляхом множинного міжгрупового порівняння з використанням критерію Бонферроні дозволив встановити наступне. Площа зони дистальних відділів передньої кінцівки моторної кори щурів на 14 добу тренування була значимо більшою порівняно з аналогічною площею в інтактних тварин на 1, 5 та 8-й дні навчання (усі  $p<0,01$ ).

Встановлені відмінності дозволяють дійти висновку, що під час набуття нової навички відбувається достовірне збільшення площі тієї частини моторної кори, яка відповідає за переміщення дистальних відділів пере-



**Рис. 2.** Результати мікростимуляції моторної кори інтактного (А) та щура після 14-ї доби тренування (Б). Пунктиром обмежена ростральна, а суцільною лінією - каудальна моторна ділянка. Штриховою виділено зони представництва дистальних відділів передньої конралатеральної кінцівки.

дньої кінцівки (рис. 2, Б). Максимальні значення ж площі відповідної ділянки кори спостерігались на 14 добу тренувань.

*Імпульсна активність нейронів моторної кори в умовах гострого експерименту.* Пасивні рухи робочої кінцівки щурів викликали сенсорний приплив пропріоцептивної інформації до нейронів конралатеральної моторної кори. Дослідження проводились в умовах наркозу, що виключало активацію нейронів, пов'язану із залученням їх до керування довільними рухами.

У контрольних тварин (до вироблення оперантного рефлексу) досить помітна частина нейронів моторної кори (14,2%) у вказаних умовах реагувала на пропріоцептивні стимули.

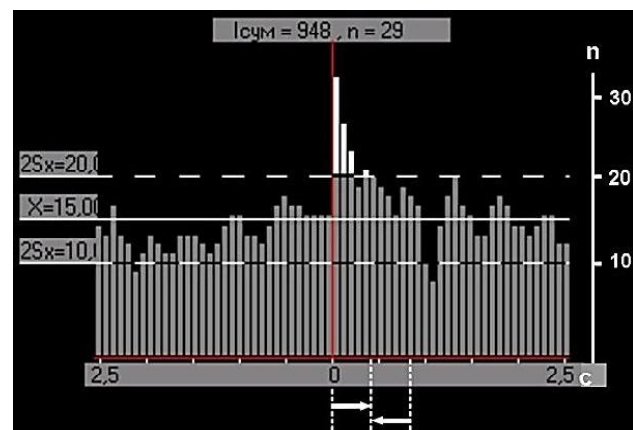
Реакції нейронів у відповідь на пасивні рухи можна було поділити на кілька типів. Найбільш частим (у 94% нейронів, що реагували) був збуджувальний тип реакцій, перебіг яких мав кілька варіантів. На рис. 3 подано приклад збуджувальної фазної ранньої реакції кортикального нейрона за типом "on-off".

Нейрон реагував статистично значущим збільшенням частоти імпульсації під час початку пасивного руху, і частота поверталася до стаціонарного значення і під час прямолінійного руху, і під час зупинки та зворотного руху. Лише після моделювання фази флексії, після повторного прискорення з негативним знаком і повної зупинки кінцівки виникало гальмування фонові активності нейрона.

Для перевірки гіпотези про пластичність моторної кори при формуванні нових рухових навичок ми намагалися встановити рівень та зміни сенсорних властивостей кортикальних нейронів на різних стадіях тренування. Для цього було сформовано кілька експериментальних груп, тварин яких брали в гострий дослід відповідно після 1, 5, 8 та 14 доби тренування. Відповіді нейронів у тренуваних щурів можна було віднести до тих

же типів, що і в інтактних тварин, але частки нейронів, які реагували, змінювалися. Виявилась досить стійка тенденція до збільшення кількості нейронів, які реагували, у тварин із більшим терміном тренування.

Так, для контрольної групи тварин цей показник становив 14,2% загальної кількості зареєстрованих нейронів, після 1 дня тренування - 15,5%, після 5 доби - 26,4%, після 8 доби - 34,6%, після 14 доби - 37,5% нейронів. Результати досліджень наведені у порівняльній таблиці 1. Вірогідність відмінностей між частками нейронів, які реагують, нейронів двох вибірок визначено за допомогою критерію Фішера  $\phi$ . Покроковим аналізом між по-



**Рис. 3.** Перистимульна гістограма імпульсної активності нейрона моторної кори ( $h = 1760$  мкм), відведеної під час пасивного руху конралатеральної передньої кінцівки. Збуджувальна фазна рання реакція за типом "on-off".

**Примітки:** тут і надалі: по осі абсцис - час, с; епоха аналізу - 5 с, бін - 78,1 мс. Нульова відмітка відповідає моменту початку пасивного руху кінцівки. Стрілка праворуч - фаза екстензії, стрілка ліворуч - фаза флексії. Вісь ординат - кількість потенціалів дії (ПД),  $n = 948$ , 29 реалізацій. Горизонтальними лініями позначено рівні:  $X$  - середнє значення ПД в біні,  $2Sx$  - подвоєне середнє квадратичне відхилення.



**Таблиця 1.** Частка різних типів реакцій нейронів моторної кори на пасивні рухи контралатеральної кінцівки у тренуваних щурів (n;%).

Доба тренувань	Загальна кількість нейронів	Кількість нейронів, які реагують	Тип реакції			
			збуджувальний			гальмівний
			фазний	збуджувально-гальмівний фазичний	тонічний	
Контроль (до тренувань)	106; 100%	15, 14,2%	7; 6,7%	2; 1,9%	3; 2,8%	3; 2,8%
1 доба	116; 100%	18, 15,5%	6; 5,2%	4; 3,4%	3; 2,6%	5; 4,3%
5 доба	121; 100%	32* 26,4%	15; 12,4%	8; 6,6%	7; 5,8%	2; 1,7%
8 доба	107; 100%	37* 34,6%	13; 12,1%	12,1 ; *13%	8; 7,5%	3; 2,8%
14 доба	96; 100%	36* 37,5%	14; 14,5%	9,4 ; *9%	7; 7,3%	6; 6,3%

**Примітки:** \* - достовірні відмінності ( $p < 0,01$ ) показника від відповідного показника у контрольній групі.

казниками наступних експериментальних груп встановлено, що між контрольною та групою 1-го дня тренування немає суттєвих відмінностей ( $\varphi = 0,28, p > 0,05$ ).

Порівняння показника нейронів, які реагують, між групою 1-го та 5 дня тренування свідчить про наявність відмінностей на 95% рівня значущості ( $\varphi = 2,08, p < 0,05$ ). Порівняння показника нейронів, які реагують, між групою 5 та 8 дня тренування свідчить про відсутність відмінностей ( $\varphi = 1,33, p > 0,05$ ). Порівняння показника нейронів, які реагують, між групою 8 та 14-го дня тренування свідчить про відсутність відмінностей ( $\varphi = 0,43, p > 0,05$ ). Але подібне порівняння між експериментальними групами кожного наступного етапу (а тим більше - кожного наступного дня) може не дати відмінностей, навіть якщо зміни відбуваються реально. Більш логічним буде проведення порівняння з початковим рівнем (контрольна група) попарно з кожним наступним етапом. Таким покроковим аналізом між показниками контрольної групи та групами 5, 8, 14-го дня тренування встановлено наявність суттєвих відмінностей ( $p < 0,01$ ) у частці нейронів, які реагують (5 дня  $\varphi = 2,32$ , 8 дня  $\varphi = 3,55$ , 14-го дня тренування  $\varphi = 3,88$ , що більше за критичне значення  $\varphi_2 = 2,28$ ).

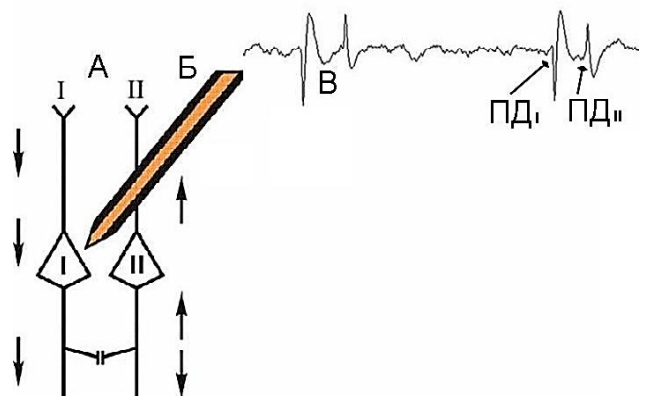
Для визначення більш тонких механізмів міжнейронної взаємодії ми проаналізували окремі типи реакцій нейронів. Перш за все нас цікавило, який із процесів превалував у перебігу динамічних процесів навчання - збудження чи гальмування. У реакцій гальмівного типу в цілому виявилася лише тенденція до збільшення їх відносної кількості по мірі набуття рухової навички (2,8% - у нетренованих; 4,3% - після 1-го дня тренування; 1,7% - після 5 дня; 2,8% - після 8; 6,3% - після 14 дня).

У реакцій збуджувального типу при набутті рухової навички також спостерігалась тенденція до збільшення частки у досліджених групах (11,3% - у нетренованих;

11,2% - після 1 дня тренування; 24,8% - після 5 доби; 31,8% - після 8 доби; 31,3% - після 14 доби). Достовірні відмінності від частки нейронів зі збуджувальною реакцією в контрольній групі визначалися на 5, 8 та 14 добу тренування.

Привертає увагу той факт, що статистично значимі відмінності від показника контрольної групи ( $p < 0,01$ ) спостерігалися після 5 доби тренування. Це відповідає завершенню початкової стадії формування моторної навички.

Додатково було проаналізовано результати позаклітинного відведення фонові імпульсної активності 156 нейронів первинного моторного поля кори нетренованих щурів у гострому експерименті. Така активність у 30 нейронів (19,2%) мала складну комплексну форму (рис. 4, В).



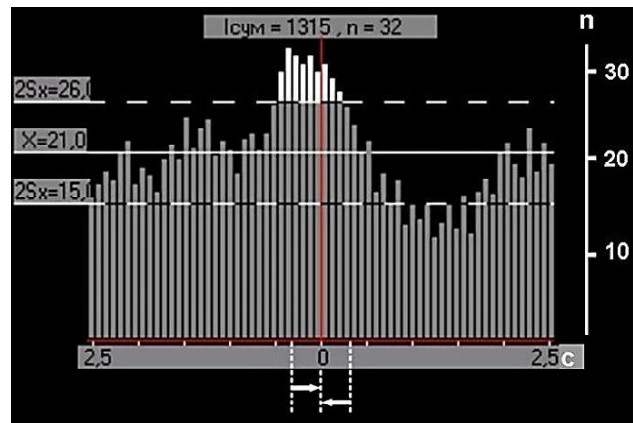
**Рис. 4.** Гіпотетична схема зв'язку у парі нейронів моторної кори зі спряженою імпульсною активністю; інтерпретація дискордантності потенціалів дії (ПД) першого (I) та другого (II) нейронів. А - розташування обох нейронів і послідовність та напрямок руху потенціалів, Б - мікроелектрод; В - нейронограма: ПД першого та другого нейронів.

Це виявилась активність двох близько розташованих кортикальних клітин, імпульсація яких була причиною пов'язана та явно поєднана в часі. ПД першого ("провідного") нейрона і другого ("супроводжувального") нейрона завжди мали протилежну направленість. Очевидно, це було пов'язано з певними просторовими відносинами між такими клітинами, а збудження по них розповсюджувалося в протилежних напрямках (дискордантно). Частота виникнення ПД у досліджуваних парних нейронах складала від 0,5 до 200 с<sup>-1</sup>. При цьому ПД "супроводжувального" нейрона виникав після потенціалу дії "провідного" нейрона практично у 100% випадків. Міжімпульсний інтервал між ПД першого і другого нейрона у різних парах варіював від 1,4 до 22,0 мс. Цей інтервал був непостійним і прямо залежав від тривалості міжімпульсного інтервалу між послідовними збудженнями першого нейрона.

Результати крос-кореляційного аналізу між часом виникнення ПД у "провідному" (першому) та "супроводжуючому" (другому) нейронах ( $r = 0,98$ ;  $p < 0,05$ ) свідчили про практично не статистичний, а про функціональний характер зв'язку, а позитивний знак вказував збуджуючий характер останнього. Наші дані ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ) свідчать про статистично досить значущий (сильний) зв'язок, але з позитивним знаком, що суперечить гіпотезі про гальмівний вплив другого нейрона на діяльність першого.

Отже, виявлені в моторній корі пари нейронів зі спряженою активністю не відповідають схемі зворотного гальмування. Ці нейрони розташовані близько один до одного, генерують ПД протилежні за напрямком зі стабільними короткими міжімпульсними інтервалами. Це дає підстави вважати зв'язок між "провідним" та "супроводжувальним" нейронами прямим і збуджувальним. Виявлений нами феномен спряженої активності парних нейронів є базою раніше не описаного принципу в мережеві діяльності кори великих півкуль.

*Імпульсна активність нейронів моторної кори, пов'язана з виробленням та реалізацією оперантних рухів в умовах хрон-*



**Рис. 5.** Перистимульна гістограма активності нейрона моторної кори ( $h = 1150$  мкм) під час реалізації оперантного їждобувного руху контралатеральної передньої кінцівки. Збуджувальна тонічна реакція.

**Примітки:** за нульову відмітку взято момент початку фотозареєстрованого руху кінцівки в межах годівниці. Стрілка праворуч - тривалість фази екстензії кінцівки поза межами годівниці, стрілка ліворуч - тривалість руху кінцівки в межах годівниці. Решта позначень аналогічна рис. 3.

*ичного експерименту.* Оцінюючи імпульсну активність нейронів моторної кори у вільнорухомих тварин, можна вказати на наявність її кореляції з моментом реалізації руху, існування як збуджувальних, так і гальмівних реакцій, фазних і тонічних реакцій, реакцій, що випереджають початок руху, і таких, що виникають після його початку.

На рисунку 5 наведено приклад збуджувальної ранньої тонічної реакції, що випереджала на 470 мс момент фото зареєстрованого руху кінцівки в годівниці (на перистимульній гістограмі позначено як нуль).

Найбільш ранні імпульсні реакції нейронів моторної кори проявлялись у вільнорухомих тварин за 100 - 170 мс до початку скорочення м'язів кінцівки.

Узагальнені результати реєстрації імпульсної активності нейронів контралатеральної моторної кори, які активувались під час здійснення їждобувних рухів передньою кінцівкою, подано у таблиці 2.

**Таблиця 2.** Частка різних типів реакцій нейронів моторної кори під час здійснення оперантного їждобувного руху (n; %).

Доба тренувань	Загальна кількість нейронів	Кількість нейронів, які реагують	Тип реакції			
			збуджувальний			гальмівний
			фазний	фазний збуджувально-гальмівний	тонічний	
1 доба	131; 100%	59; 45,0%	21; 16,0%	11; 8,4%	8; 6,1%	19; 14,5%
			40; 30,5%			
5 доба	105; 100%	56; 53,3%	18; 17,1%	10; 9,5%	7; 6,6%	21; 20,0%
			35; 33,3%			
8 доба	112; 100%	65*; 58,0%	16; 14,3%	17*; 15,2%	5; 4,5%	27*; 24,0%
			38; 33,9%			
14 доба	87; 100%	48; 55,2%	14; 16,1%	8; 9,2%	6; 6,9%	20; 22,9%
			28; 32,2%			

**Примітки:** \* - достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) показника групи по відношенню до відповідного показника на 1 добу.

Так, для тварин на 1 добу тренування цей показник становив 45,0% загальної кількості зареєстрованих нейронів, після 5 доби - 53,3%, після 8-ї - 58,0%, після 14-ї доби - 55,2%. Покроковий аналіз показників у групах свідчив, що між даними для 1-ї та 5 доби тренування не спостерігалось значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ). Різниця між кількостями на 1 та 8 добу була вірогідною ( $p < 0,05$ ), але для значень на 1 та 14 добу тренування вона не досягала згаданого рівня ( $p > 0,05$ ).

Порівняльний аналіз співвідношень часток збуджувальних і гальмівних реакцій нейронів моторної кори продемонстрував, що на 1 день тренування за збуджувальним типом реагувало 67,8% досліджених нейронів, а за гальмівним - 32,2%; на 5 добу відповідне співвідношення становило 62,5% / 37,5%; на 8 - 58,5% / 41,5%; а на 14 добу - 58,3% / 41,7%. Отже, формування моторної програми нового руху супроводжується помітною перебудовою діяльності кіркових нейронів, і при цьому зростає частка гальмівних реакцій.

*Системна організація мозкових центрів, залучених до реалізації оперантних їждобувних рухів (відповідно експресії білка ранньої відповіді c-Fos).* Для встановлення кола нервових центрів, які беруть участь у реалізації сформованої моторної навички, проведено імуногістохімічне дослідження мозку навчених щурів за допомогою виявлення в нейронах експресії білка c-Fos як маркера посилення нейронної активності.

У нейронах лімбічної кори після реалізації їждобувних рухів передньою кінцівкою інтенсивність експресії c-Fos у різних шарах сірої речовини була неоднаковою. У вторинній поясній корі щільність розподілу Fos-імунопозитивних (іп)-нейронів в шарі 5 була менша приблизно в три рази ( $12,8 \pm 2,4$  клітин на рівні  $+ 0,2$  мм) у порівнянні з їх середньою щільністю у шарах 2 і 3 ( $45,0 \pm 5,1$  од. на тому ж рівні). Однак на інших рівнях (від 2,7 до 1,6 роstralніше брегми) в шарі 5 виявлялась висока щільність Fos-іп-нейронів. Необхідно відзначити, що найбільш великі мічені ядра (10-12 мкм в діаметрі) реєструвалися в шарі 5. Ці ядра належали великим пірамідним нейронам. Нейрони, локалізовані в шарах 4 і 6, мали дрібніші (5 мкм в діаметрі) забарвлені ядра.

У прелімбічній ділянці кори в щурів експериментальної групи в порівнянні з контрольними тваринами було виявлено підвищену середню щільність Fos-іп-нейронів ( $p < 0,05$ ) контралатерально в шарах 2, 3 і 5. Так, у шарах 2 і 3 іпсилатеральної кори щільність становила  $10,57 \pm 1,5$ , а контралатерально -  $32,3 \pm 3,6$  мічених клітин відповідно ( $p < 0,05$ ).

У нижній лімбічній корі на рівні  $+2,7$  мм у експериментальних тварин було знайдено статистично достовірно вищу щільність мічених нейронів у порівнянні з контрольними тваринами ( $p < 0,05$ ) в 2, 3 і 5 шарах. На рівні  $+2,2$  мм щільність мічених нейронів була меншою ( $p < 0,05$ ) у всіх шарах як іпси-, так і контралатерально. Аналіз розподілу Fos-іп-нейронів у нижній лімбічній корі у тварин експериментальної групи вия-

вив вищу щільність мічених нейронів в шарах 2, 3 і 5 контралатерально робочій кінцівці в порівнянні з іпсилатеральною стороною у шарах 2 і 3 ( $9,0 \pm 1,2$  і  $2,8 \pm 0,5$  мічених од. відповідно,  $p < 0,05$ ). Велика щільність Fos-іп-нейронів була зареєстрована в медіальній префронтальній корі, як в її прелімбічній, так і в нижній лімбічній зонах. Це спостерігалось у стані голодування та в умовах реалізації рухів.

У контрольних щурів у лімбічних структурах основи мозку та ядрах гіпоталамуса Fos-іп-нейрони практично рівномірно розподілялись по обидві сторони. Крім того, в базальному ядрі Мейнерта та безіменній субстанції - основних джерелах висхідних проєкцій в кору мозку - і самій лімбічній гранулярній/дисгранулярній та агранулярній корі рівень експресії c-Fos був досить високим; мічені нейрони також рівномірно розподілялись по обидва боки мозку.

Експресія c-Fos у моторній корі після реалізації стереотипних рухів передньою кінцівкою мала свої топографічні особливості. У порівнянні з тваринами контрольної групи у тварин експериментальної групи була відмічена достовірно менша середня щільність мічених нейронів в шарах 2-4 і 6 первинної моторної кори на рівнях  $+2,2$  мм і  $1,6$  мм і в шарах 2-4 на рівні  $+0,2$  мм. У вторинній моторній корі це відмічалось в шарах 5 і 6 на рівнях від  $+2,2$  мм до  $+0,2$  мм ( $p < 0,05$ ). У первинній моторній корі у тварин експериментальної групи іпсилатерально щодо робочої кінцівки щільність Fos-іп-нейронів ( $p < 0,05$ ) в шарах 2-6 на рівні  $+2,7$  мм від брегми була меншою в порівнянні з такою контралатерально. У вторинній моторній корі достовірно нижча щільність мічених нейронів з іпсилатерального боку реєструвалась тільки на рівні  $+1,6$  мм і тільки в шарах 2-4. На інших рівнях мозку достовірних відмінностей в щільності розподілу мічених нейронів у вторинній моторній корі тварин контрольної і експериментальної груп не виявлялося.

Необхідно відмітити, що загальна інтенсивність даного протеїну експресії була значно вищою у тварин у стані голодування в порівнянні з такою у тварин після виконання оперантних рухів. Загальні патерни ламінарного розподілу мічених нейронів, проте, значно не змінювались. Основні фокуси локалізації мічених клітин в обох випадках залишалися у тих самих регіонах - желатинозній субстанції та власному ядрі сірої речовини спинного мозку.

*Активация мозкових центрів після електричної стимуляції м'язів.* Після односторонньої електричної стимуляції м'язів передньої "робочої" кінцівки в гострому досліді під наркозом кількість Fos-іп-нейронів у структурах основи переднього мозку різко зростала. Значно змінювались патерни розподілу мічених нейронів в острівцях Калеха та прилеглому ядрі, у меншому ступені - у бічній перегородці й вентральному палідумі. Основна кількість Fos-іп-нейронів (95%) локалізувалась в трьох медіальних острівцях Калеха на обох половинах мозку,



а зони щільного скупчення мічених ядер були розташовані поблизу вентральної поверхні переднього мозку. Істотне збільшення середнього числа Fos-іп-нейронів було виявлено як в іпсилатеральних (в середньому  $1211,89 \pm 175,19$  од.), так і контралатеральних ( $1756,0 \pm 162,37$  од.) острівцях на рівні  $+2,2$  мм від брегми. На каудальних рівнях мозку в острівцях Калеха кількість мічених клітин знижувалася як на іпси-, так і на контралатеральному боці мозку, і на рівні  $-0,26/-0,4$  мм від брегми вона становила  $85,0 \pm 19,9$  і  $91,2 \pm 14,3$  нейронів відповідно. У сусідніх структурах основи переднього мозку найбільш високий рівень експресії с-Fos ( $237,0 \pm 48,8$  мічених нейронів) визначався в контралатеральному прилеглому ядрі на рівнях  $+1,2/+0,7$  мм. У вентральному палідумі та бічній перегородці тварин експериментальної групи кількість Fos-іп-нейронів також збільшувалася (до  $222,0 \pm 16,4$  й  $79,2 \pm 11,8$  мічених клітин відповідно).

Значне збільшення Fos-іп-нейронів відмічалось в піриформній корі ( $199,1 \pm 4,14$  од. порівняно з  $144,2 \pm 3,9$  у контролі;  $p < 0,05$ ), а в агранулярній інсулярній корі вона залишалася на рівні контролю ( $240,9 \pm 5,1$  нейронів).

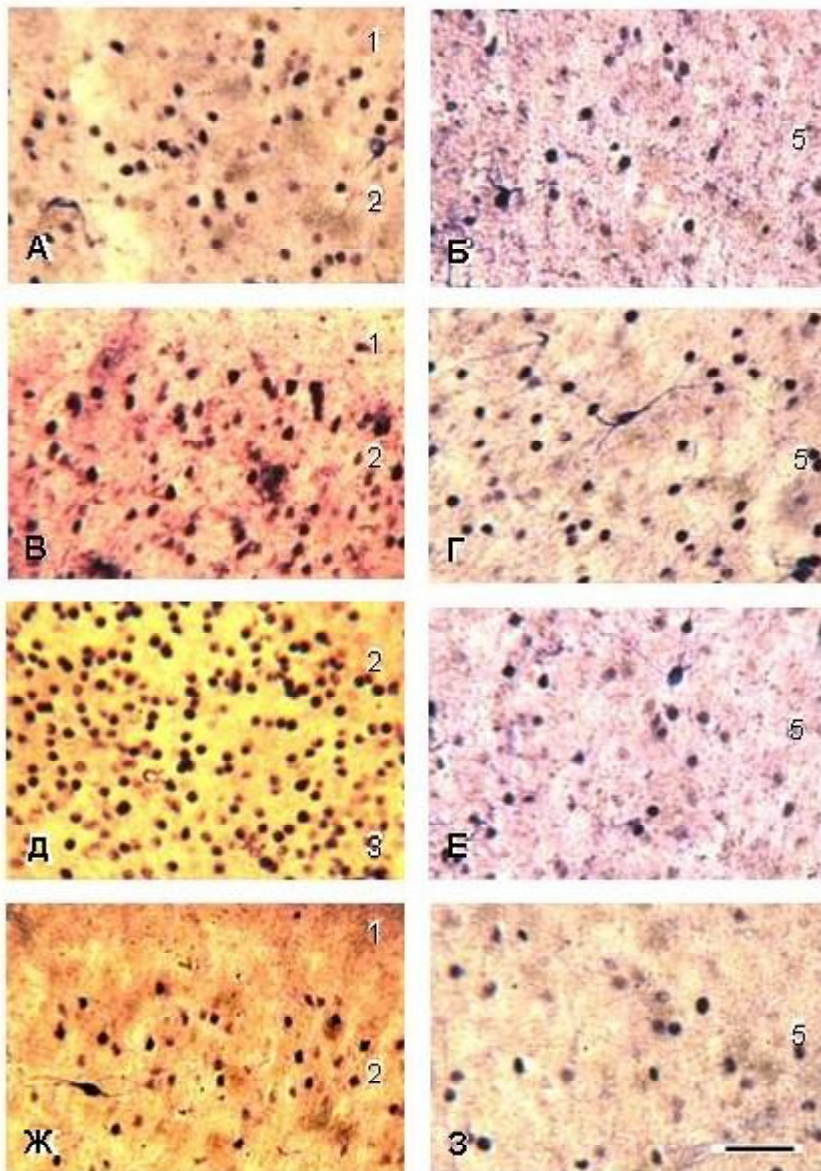
Отже, після експериментальної електростимуляції м'язів, що функціонують у перебігу оперантного руху, відбувається активація не тільки сенсорного пропріоцептивного потоку, але й залучення таких висхідних ноцицептивних шляхів, як спіно-парабрахіо-амігдаларний та спіно-парабрахіо-гіпоталамічний. Свідченням цього процесу є достовірне підвищення відносно контрольного рівня ( $p < 0,05$ ) експресії с-Fos у нейронах парабрахіальних ядер, у мигдалеподібному тілі (у центральному капсулярному та медіальному ядрах), у гіпоталамусі (його паравентрикулярному і вентромедіальному ядрах). Крім того, відбувається активація нейронів таких лімбічних структур, як прилегле ядро, бокова перегородка, а також моноамінергічних структур - блакитної плями, ядер шва, навколводопровідної сірої речовини. Крім того, це спостерігається в NO-синтезуючих центрах базальної частини мозку - острівцях Калеха. Згадані центри відіграють важливу роль у контролі висхідних ноцицептивних сигналів від верхніх шийних сегментів при розвитку м'язового стомлення, а також у генерації наступних вегетативних та емоційних реакцій. Нейроанатомічні дослідження [22] вже демонстрували наявність прямих і опосередкованих шляхів від спинного мозку до гіпоталамусу. Результати електричної стимуляції м'язів [23] дозволяють пов'язати активацію гіпоталамічних структур із розповсюдженням висхідних високопорогових (ноцицептивних) сигналів. Так активація може істотно впливати на зміну моторних стратегій [24].

*Активовані нейронні популяції моторної кори в процесі вироблення їходобувної навички (згідно з експресією білка с-Fos та нейронної NOS).* Вплив процесу формування оперантного рефлексу на показники кількості Fos-іп-нейронів досліджувався шляхом порівняння даних, от-

риманих від щурів у різні дні тренування. Розподіл мічених нейронів у шарах 2/3, 4, 5, 6 моторної кори оцінювали у групах нетренованих тварин, та на 1, 3, 5, 8 і 14 добу навчання. Порівнювали середні значення кількості Fos-іп-нейронів у зрізах на рівні  $+2,2/1,4$  мм від брегми контралатерально до робочої кінцівки. Результати досліджень свідчать, що процес вироблення нової рухової навички в цілому супроводжується активацією експресії с-Fos у нейронах моторної кори, і ці зміни демонстрували складну динаміку. У щурів інтактної групи сумарна кількість Fos-іп-нейронів в усіх шарах склала  $23,4 \pm 6,0$  мічених клітин на 1 добу тренування -  $43,2 \pm 8,7$ ; на 3 добу -  $56,2 \pm 9,7$ ; на 5 -  $48,8 \pm 7,5$ ; на 8 добу -  $30,2 \pm 6,5$  і на 14 добу -  $17,5 \pm 6,9$  мічених клітин. Перевищення показника, спостережуваного у інтактних щурів, були значущими в межах першої, 3 та 5 діб тренування ( $p < 0,05$ ); максимум активності спостерігали на 3 добу (рис. 6, Е).

Середня кількість Fos-іп-нейронів у шарах 2/3 моторної кори в інтактній групі становила  $34,1 \pm 6,7$  од., в 1 добу тренування -  $66,9 \pm 11,1$ ; на 3 добу -  $138,9 \pm 19,4$ ; на 5 добу -  $113,6 \pm 14,1$ ; на 8 добу -  $50,1 \pm 8,3$ ; на 14 добу -  $24,4 \pm 10,2$  мічених клітин. Статистично значуще перевищення рівня, виміряного у інтактних щурів, спостерігалось на 1, 3, 5 добу тренування, ( $p < 0,05$ ), максимум активності припадав на третю добу. Середня кількість Fos-іп-нейронів у шарі 4 моторної кори тварин інтактної групи складала  $31,5 \pm 7,6$  мічених клітин. У перебігу тренування на 1 добу цей показник дорівнював -  $37,3 \pm 6,2$ , на 3 добу -  $40,1 \pm 9,5$ ; на 5 добу -  $40,2 \pm 7,3$ ; на 8 добу -  $38,4 \pm 7,7$ ; на 14 добу -  $16,3 \pm 8,1$  мічених клітин. Достовірних відмінностей рівнів за щільністю Fos-іп-нейронів між показниками груп щурів різної тренованості не встановлено. Середня величина Fos-іп-нейронів шару 5 інтактної групи становила  $11,8 \pm 3,8$  мічених клітин, в 1 добу тренування -  $32,9 \pm 8,1$ , на 3 добу -  $23,0 \pm 5,2$ ; на 5 добу -  $21,2 \pm 4,2$ ; на 8 добу -  $15,6 \pm 5,2$ ; на 14 добу -  $15,2 \pm 4,4$  мічених клітин. Статистично значуще перевищення рівня показника інтактних щурів встановлено в 1, 3-ю, 5 добу тренування,  $p < 0,05$ . Максимум активності був у 1 добу тренування. Середня величина Fos-іп-нейронів шару 6 моторної кори в інтактної групи становила  $16,1 \pm 6,0$  мічених клітин, в 1 добу тренування -  $35,8 \pm 9,4$ , на 3 добу -  $22,8 \pm 4,7$ ; на 5 добу -  $20,4 \pm 4,6$ ; на 8 добу -  $16,6 \pm 4,7$ ; на 14 добу -  $13,8 \pm 5,2$  мічених клітин. Статистично значуще перевищення рівня показника інтактних щурів і максимум активності встановлено у 1 добу тренування,  $p < 0,05$ . Отже, формування нової рухової навички супроводжується складним перерозподілом часово-просторових патернів активації гена с-fos у нейронах виходу з моторної кори та нейронів, які забезпечують внутрішньокортикальні зв'язки (рис. 7).

У дослідженнях експресії гена с-fos у моторній корі [25] була констатована наявність відмінностей інтенсивності такої експресії між групами тренованих і нетренованих щурів, але вивчення цього показника у динаміці



**Рис. 6.** Мікрофотографії Fos-імунопозитивних нейронів (інтенсивно забарвлені крупні і дрібні ядра округлої та довгастої форми) у шарах моторної кори щурів різної тренуваності.

**Примітки:** А, Б - у тварин контрольної групи, В, Г - після першої доби формування рухової навички, Д, Е - після п'ятої доби, Ж, З - після 14 доби. Цифрами позначено шари М1 на рівні +2,2 ÷ +1,4 мм від брегми. Масштабна лінія 50 мкм відповідає усім фрагментам.

формування моторної навички на проводилося.

Після забарвлення зрізів мозку на наявність у нейронах НАДФ-Н-діафоридази було виявлено, що в корі мозку нетренованих щурів можна визначити дві групи структур, які містять NO-синтазу. Це внутрішня оболонка кровоносних судин (циліндричний ендотеліальний) і окремі рідко розташовані нейрони, їх тіла, відростки і терміналі (які містять нейрональну NOS).

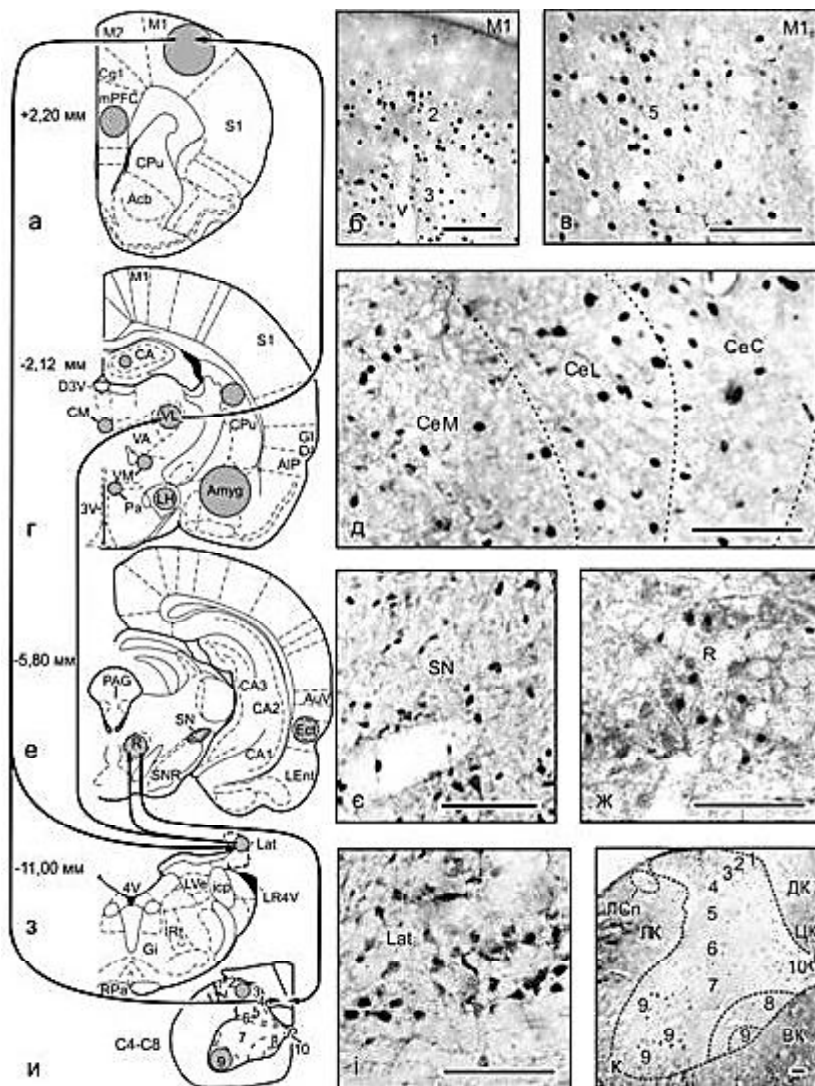
Встановлено асоціації між NO-синтезуючими нейронами (їх дендритами, терміналями) і мікросудинами кори

головного мозку. Периваскулярне розташування мічених нейронів відмічалось щодо судин мікроциркуляторного русла - капілярів (діаметром 5-10 мкм), а також артеріол та венул (діаметром 15-50 мкм). Порівняльний аналіз кількості виявлених нервово-судинних сполучень у різних ділянках кори головного мозку виявив наступну послідовність розподілу: внутрішня слухова кора (31,2% щодо загальної кількості мічених нейронів, n=1040) > гранулярна острівцева кора (18,0%, n=640) > сенсорна кора (13,3%, n=720) > моторна кора (6,3%, n=1360) > агранулярна острівцева кора (1,0%, n=102).

Середня кількість NO-синтезуючих нейронів в усіх шарах моторної кори у щурів інтактної групи становила 6,4±1,8 од. на 1 добу тренування - 5,9±1,2, на 3 добу - 6,6±1,6; на 5 добу - 5,3±2,3; на 8 добу - 6,6±2,1; на 14 добу - 6,3±1,9 клітин. Достовірних відмінностей рівнів за щільністю NO-синтазних нейронів між показниками груп щурів різної тренуваності не встановлено. Середня кількість NO-синтезуючих нейронів у шарі 2 моторної кори щурів інтактної групи становила 5,7±1,6 мічених клітин, в 1 добу тренування - 5,7±2,1; на 3 добу - 5,1±1,9; на 5 добу - 3,5±1,4; на 8 добу - 6,3±2,3; на 14 добу - 6,57±1,9 мічених клітин.

Середня кількість NO-синтезуючих нейронів у шарі 3 у інтактних тварин становила 4,1±2,8 клітин, в 1 добу тренування - 3,5±1,7; на 3 добу - 4,1±1,4; на 5 добу - 3,7±1,6; на 8 добу - 3,7±1,6; на 14 добу - 3,1±1,4 од.

Середня кількість NO-синтезуючих нейронів у шарі 4 моторної кори інтактних щурів становила 2,4±1,7 од., у 1 добу тренування - 2,3±1,3; на 3 добу - 2,8±1,6; на 5 добу - 2,4±1,4; на 8 добу - 2,4±1,4; на 14 добу - 2,2±1,2 мічених клітин. Середня кількість NO-синтезуючих нейронів у шарі 5 моторної кори інтактних щурів становила 6,2±2,3 мічених клітин, у 1 добу тренування - 9,2±2,9; на 3 добу - 7,4±2,6; на 5 добу - 6,7±2,6; на 8 добу - 6,8±2,1; на 14 добу - 6,5±1,8 од. Середня кількість NO-синтезуючих нейронів у шарі 6 моторної кори інтактних щурів становила



**Рис. 7.** Схема взаємодії структур мозку із моторною корою під час реалізації оперантного їждобувного рефлексу (ліва колонка) та мікрофотографії Fos-імунореактивних нейронів структур, залучених до системної реакції (права колонка) за Р. Шмідтом [1] із доповненнями.

**Примітки:** фронтальні зрізи мозку різних рівнів: а - первинної моторної кори (M1) (+ 2,2 мм від брегми), г - мигдалеподібного тіла (Amyg) та латерального гіпоталамуса (LH), вентролатерального ядра таламуса (VL) (- 2,1 мм), е - чорного ядра (R) (- 5,8 мм), з - латерального ядра мозочка (Lat) (- 11,0 мм), и - сегментів (C4 - C8) спинного мозку. Мікрофотографії: б, в - M1, д - Amyg, е - чорної субстанції, ж - R, і - Lat, к - C4 - C8. Масштабна лінія - 100 мкм, відноситься до усіх фрагментів.

$14,0 \pm 3,2$  мічених клітин, у 1 добу тренування -  $11,6 \pm 3,4$ ; на 3 добу -  $13,8 \pm 5,0$ ; на 5 добу -  $10,6 \pm 4,5$ ; на 8 добу -  $13,8 \pm 4,0$ ; на 14 добу -  $12,8 \pm 3,5$  мічених клітин. Відсутність достовірних відмінностей між показниками у тварин різних груп свідчить, що процес навчання не супроводжується кількісними змінами NO-синтезуючих нейронів, а забезпечується функціонуванням існуючих.

*Характеристика імпульсної активності нейронів гіпокампу в гострому експерименті під час пасивних рухів кінцівок у*

*інтактних та навчених щурів.* У тренуваних тварин проводили дослідження іпсилатерального та контралатерального поля (CA3) гіпокампу відповідно до ведучої кінцівки, а в інтактних тварин поле CA3 гіпокампу досліджували з обох боків.

Після стабілізації часових показників рухів проводили дослідження ІАН поля CA3 гіпокампу шляхом позаклітинної реєстрації ПД металевими багатоканальними мікроелектродами в симетричних ділянках гіпокампу (CA3). Запис потенціалів дії синхронно зі здійсненням пасивних рухів починали через 15-30 хв. після занурення мікроелектроду на задану глибину згідно стереотаксичних координат (рис. 8).

Відповіді нейронів у тренуваних щурів характеризуються тими ж типами реакцій, як і в інтактних тварин, але з певними особливостями в якісній характеристиці. По-перше, частка нейронів із різними типами реакцій змінюється в залежності від залученої до руху кінцівки. Другою особливістю, встановленою під час аналізу реакцій нейронів гіпокампу (поле CA3) на пропріоцептивні стимули, є поява гальмівних реакцій у тренуваних щурів. (рис. 9).

На постстимульних гістограмах виявлено тонічні збудливі реакції з додатковими фазичними компонентами.

На відміну від подібних реакцій у контрольної групи тварин (рис. 10), де тонічна реакція тривала протягом всього часу пасивного руху, у тренуваних тварин відбувається своєрідна "спеціалізація" властивостей, і реакції тривали або під час фази екстензії кінцівки, або під час екстензії та флексії.

На рисунку 11 подано гістограму нейрона, який реагував тонічним збільшенням імпульсації ізольовано на фазу екстензії кінцівки.

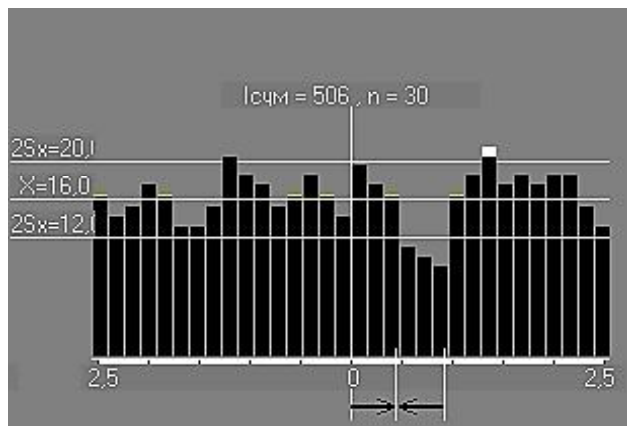
Була виявлена група нейронів, що реагувала тонічним збільшенням імпульсної активності ізольовано у фазу екстензії та флексії кінцівки (рис. 12).

Оскільки подібні реакції ми не спостерігали в контрольній групі, а виявили лише після тренування (набуття навички), це може свідчити про зміни внаслідок процесу навчання моторній навичці, як прояв залучення нейронів гіпокампу до організації контролю рухової активності, зокрема здатності реагувати на окремі фази рухів.





**Рис. 8.** Нейронограма гіпокампу (поле CA3) зареєстрована по 7 каналах.

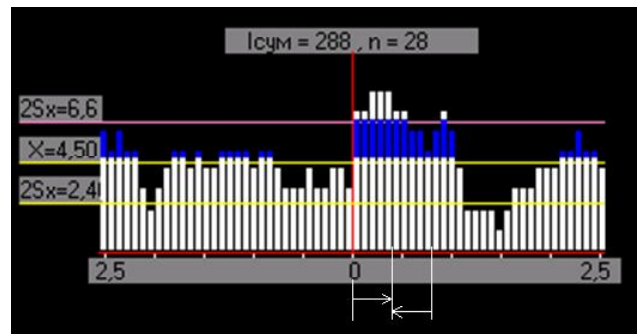


**Рис. 9.** Постстимульна гістограма нейрона (N = 2820 мкВ) гіпокампу у відповідь на пасивний рух іпсилатеральної передньої кінцівки у тренованого щура. Гальмівний тип реакції у фазу флексії.

**Примітки:** епоха аналізу - 5 с, бін - 156,25 мс. Накопичення 506 потенціалів дії протягом 30 реалізацій. За нульову відмітку взято момент початку пасивного руху кінцівки. Стрілка вправо - тривалість фази екстензії, стрілка ліво - тривалість фази флексії. Горизонтальними лініями позначено рівні: X - середнє арифметичне частоти імпульсної активності нейронів, 2Sx - подвоєне середнє квадратичне відхилення частоти від середнього арифметичного частоти.

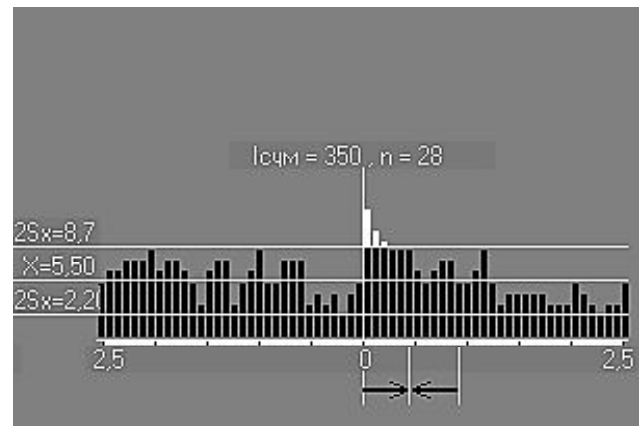
Встановлено стійку тенденцію до більшої кількості реагуючих нейронів у тварин після тренування. Так, для контрольної групи тварин під час руху іпсилатеральною передньою кінцівкою цей показник склав 33,3% від загальної кількості зареєстрованих нейронів, а у тренованих щурів - 56,3% нейронів.

Цікавим є результат зменшення відсотка реагуючих нейронів при контралатеральному та білатеральному виконанні пасивних рухів: контрольна група тварин під час руху контралатеральною передньою кінцівкою, показник склав 51,5% від загальної кількості зареєстрованих нейронів, а у тренованих щурів - 39,5%



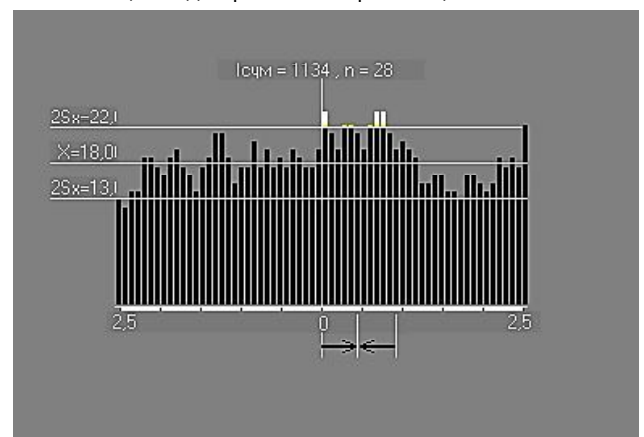
**Рис. 10.** Постстимульна гістограма нейрона (N = 2855 мкВ) гіпокампу у відповідь на пасивний рух іпсилатеральної передньої кінцівки у інтактного щура. Збудливий тип реакції у фазу екстензії та флексії.

**Примітки:** епоха аналізу - 5 с, бін - 78,12 мс. Накопичення 288 потенціалів дії протягом 28 реалізацій. За нульову відмітку взято момент початку пасивного руху кінцівки.



**Рис. 11.** Перистимульна гістограма нейрона (№ 11.8.3, N = 2680 мкВ) гіпокампу (ділянка CA3) у відповідь на пасивний рух іпсилатеральної передньої кінцівки. Збудливий тонічний тип реакції у фазу екстензії.

**Примітки:** епоха аналізу - 5 с, бін - 78,12 мс. Накопичення 350 потенціалів дії протягом 28 реалізацій.



**Рис. 12.** Перистимульна гістограма нейрона (№ 11.8.3.5, N = 2680 мкВ) гіпокампу (ділянка CA3) у відповідь на пасивний рух іпсилатеральної передньої кінцівки. Збудливий тонічний тип реакції у фазу екстензії та флексії кінцівки.

**Примітки:** епоха аналізу - 5 с, бін - 78,12 мс. Накопичення 1134 потенціалів дії протягом 28 реалізацій.

**Таблиця 3.** Результати порівняння за критерієм Фішера сенсорних властивостей нейронів ділянки гіпокампу (CA3) іпсилатеральної до ведучої кінцівки щурів до формування рухової навички та навчених тварин при здійсненні пасивних рухів іпсилатеральною кінцівкою.

Етап дослідження	Загальна кількість зареєстрованих нейронів	Кількість реагуючих нейронів	Відсоток реагуючих нейронів	Критерій Фішера $\phi$	Зона незначущості $\phi_1$	Зона значущості $\phi_2$	P (вірогідність відмінності з контрольною групою)
до тренування (контроль)	96	32	33,3%	-	-	-	-
після тренування	284	160	56,3%	3,95	1,64	2,28	<0,01

**Таблиця 4.** Частота, з якою зустрічаються різні типи реакцій нейронів ділянки (CA3) гіпокампу інтактних та тренуваних щурів у відповідь на пасивні рухи іпсилатеральної, контралатеральної кінцівки та білатерально (n; %).

Етап дослідження	Кількість нейронів	Реагуючих	Тип реакції		
			збудливий		Гальмівний
			Збудливий однофазний	Збудливий багатofазний	
Нетреновані (рухи іпсилатеральною кінцівкою)	96; 100%	32; 33,3%	18; 18,7%	14; 14,6%	-
			32; 33,3%		
Треновані (рухи іпсилатеральною кінцівкою)	284; 100%	160; 56,3%*	89; 31,3%	38; 13,4%	33*; 11,6%
			127*; 44,7%		
Нетреновані (рухи контралатеральною кінцівкою)	70; 100%	36; 51,5%	20; 28,6%	15; 21,5%	1; 1,4%
			35; 50,1%		
Треновані (рухи контралатеральною кінцівкою)	258; 100%	102; 39,5%	59; 22,8%	25; 9,7%	18; 7%
			84*; 32,5%		
Нетреновані (рухи білатерально)	72; 100%	26; 36,1%	11; 15,2%	15; 20,9%	-
			26; 36,1%		
Треновані (рухи білатерально)	268; 100%	91; 34%	56; 20,9%	24*; 9%	11; 4,1%
			80*; 29,9%		

**Примітки:** \* - вірогідність відмінностей ( $p < 0,01$ ) показника групи по відношенню до відповідного показника контрольної групи.

нейронів, контрольна група тварин під час білатерального руху передніми кінцівками, показник склав 36,1% від загальної кількості зареєстрованих нейронів, а у тренуваних щурів - 34% нейронів. Результати досліджень подано у порівняльній таблиці 3.

Для вивчення більш тонких механізмів міжнейронної взаємодії нами проведено аналіз окремих типів реакції нейронів.

Перш за все, нас цікавило який з процесів перевалював у динамічних процесах навчання - збудження чи гальмування. Результати такого досліджень подано у таблиці 4. Реакції гальмівного типу по мірі набуття рухової навички мали тенденцію до більшої частки серед зареєстрованих нейронів (0% - у нетренованих; 11,6% - у тренуваних при здійсненні рухів іпсилатеральною кінцівкою; 1,4% - у нетренованих; 7% - у тренуваних при здійсненні рухів контралатеральною кінцівкою; 0% - у нетренованих; 4,1% - у тренуваних при білатеральному здійсненні рухів кінцівками). Але достовірних відмінностей між часткою нейронів з гальмівною реакцією у контрольній групі та тренуваною групою при здійсненні рухів контралатеральною передньою кінцівкою та білатерально не встановлено.

Реакції збудливого типу по мірі набуття рухової навички мали тенденцію до більшої частки серед зареєстрованих нейронів (33,3% - у нетренованих; 44,7% у тренуваних при виконанні рухів іпсилатеральною передньою кінцівкою).

Встановлені закономірності свідчать про процеси збільшення ступеня залучення ділянки CA3 гіпокампу внаслідок сенсорного притоку в процесі формування моторної навички, що узгоджується з вивченням ролі гіпокампу у вирішенні просторових завдань [26].

### Висновки та перспективи подальших розробок

У роботі висвітлено вирішення наукової проблеми, яка полягає у встановленні часово-просторових закономірностей змін у моторній корі під час формування та реалізації рухової програми оперантного їждобувного рефлексу в експериментальних тварин, а також у визначенні нейронних систем інших відділів мозку, залучених у кортикальне керування цілісною пристосувальною реакцією організму.

1. Процес вироблення нового для експериментальної тварини оперантного їждобувного рефлексу



(захоплення передньою кінцівкою харчової кульки з гідівниці) відбувається у три, різні за ефективністю рухів, стадії: початкову, перехідну та стадію досконалої навички. Початкова стадія вироблення оперантного рефлексу триває з 1-ї до 5 доби тренування і характеризується відносно низькою ефективністю їждобувних рухів (з індексом успішності захоплення 0,24 - 0,29). У межах перехідної стадії (від 5 до 8-ї доби) відбувається істотне підвищення ефективності з відносно швидким збільшенням індексу успішності захоплення (до 0,65). Стадія наявності досконалої рухової навички починається з 9-ї доби і характеризується автоматизованим виконанням цілеспрямованих рухів і підвищенням індексу успішності захоплення (з 0,65 до 0,84).

2. У процесі вироблення оперантного рефлексу виявлено тенденцію до збільшення площі ділянок кори, мікростимуляція яких викликає рухи контралатеральної передньої кінцівки. Встановлено перерозподіл площ ділянок; паралельно зі зменшенням площі ділянки кори, мікростимуляція якої викликає рухи проксимальних відділів передньої кінцівки, відбувається істотне збільшення площі ділянки, мікростимуляція якої ініціює рухи дистальних відділів (пальців та зап'ястка). Достовірне збільшення встановлено на 14 добу тренування. Збільшення площі кортикальної зони представництва дистальних м'язів робочої кінцівки характеризується сильним прямим кореляційним зв'язком з індексом успішності захоплення ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,01$ ).

3. Процес формування моторної навички супроводжується значними змінами сенсорних властивостей нейронів моторної кори. У міру вироблення оперантного рефлексу зростає кількість нейронів, які реагують на пропріоцептивні стимули під час пасивних рухів контралатеральної кінцівки. У перехідну стадію формування навички (на 5 добу тренування) відмінність відповідних показників стає значущою ( $p < 0,01$ ). При цьому достовірно збільшується частка нейронів, які реагують за збуджувальним типом ( $p < 0,01$ ), тоді як частка нейронів із гальмівним типом реакції змінюється несуттєво. Посилення сенсорного припливу в моторну кору чітко корелює ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,01$ ) із підвищенням індексу успішності захоплення, забезпечуючи значною мірою останній процес.

4. Реєстрація імпульсної активності окремих нейронів моторної кори під час формування навички показала, що в 1 добу тренування частка нейронів, які змінюють частоту імпульсації під час їждобувних рухів, становить 45%. Процес вироблення оперантного рефлексу супроводжується тенденцією до збільшення частки нейронів, які реагують (до 58%;  $p > 0,05$ ). На початковій стадії вироблення оперантного рефлексу частка збуджувальних реакцій нейронів більша, ніж гальмівних (68% та 32% відповідно). Вироблення стабільної моторної навички супроводжується збільшенням частки гальмівних реакцій (до 42%). Це свідчить про те, що кортикальна рухова програма формується значною мірою не

тільки за рахунок простого збільшення кількості залучених нейронів моторної кори, а в тому числі змін у нервових ланцюгах зі збільшенням інтенсивності процесу гальмування.

5. У моторній корі виявлено значну кількість пар нейронів (19,2%) зі спряженою імпульсною діяльністю. Ці нейрони розташовуються близько один від одного та генерують потенціали дії, протилежні за напрямком зі стабільними міжімпульсними інтервалами (1,4 - 22,0 мс). У таких парах завжди можна ідентифікувати "провідний" та "супроводжувальний" нейрони. Взаємодія між цими одиницями характеризується жорсткою кореляцією величин міжімпульсних інтервалів ( $r = 0,98$ ;  $p < 0,01$ ), що свідчить про наявність прямого збуджувального зв'язку між "провідним" та "супроводжувальним" нейронами. Існування "парних нейронів" дозволяє враховувати подібний тип зв'язку як один із важливих факторів в організації нейронних ансамблів у моторній корі.

6. Імуногістохімічне виявлення білка ранньої відповіді c-Fos (маркера нейронної активації) у структурах мозку під час реалізації їждобувного рефлексу дає можливість ідентифікувати нейронні системи, задіяні в реалізації кортикальної оперантно-моторної програми. Встановлено, що до виконання поведінкового акту залучено велику кількість центрів головного і спинного мозку, нейрони яких утворюють багаторівневу комплексну мережу взаємодії. Посилена експресія білка c-Fos відбувається в мотиваційних, сенсорних, вегетативних та моторних центрах. Серед мотиваційних структур найбільшу активність виявлено в мигдалеподібному тілі, гіпоталамусі, а також у холінергічних нейронах безіменної субстанції, базальному ядрі Мейнерта та NO-синтезуючих нейронах острівців Калеха. До комплексної реакції організму у процесі реалізації оперантного рефлексу залучені такі автономні центри, як ядро одиночного шляху, подвійне ядро, дорсальне ядро блукаючого нерву, ростровентролатеральне і каудовентролатеральне ретикулярні ядра довгастого мозку. Висхідні впливи мотиваційних і автономних центрів опосередковуються через інсулярну і медіальну префронтальну кору. Серед сенсорних структур ЦНС найбільшу активність нейронів виявлено у пластинах сірої речовини спинного мозку 3 і 4, каудальній частині спинномозкового ядра трійчастого нерву, передньому нюховому ядрі, піриформній корі. Серед структур, безпосередньо залучених до контролю моторних компонентів поведінки, інтенсивні зміни експресії c-Fos відбуваються у пластинах спинного мозку 4, 5 і 9, латеральному ядрі мозочка, у неостріатумі, вентролатеральному ядрі таламуса та в моторній корі. Остання розташована у цій розгалуженій системі нейронних мереж на завершальній позиції - вона отримує всю необхідну аферентну інформацію від моторних, мотиваційних і сенсорних центрів та забезпечує формування кортикальної низхідної моторної команди.

7. Після електричної стимуляції м'язів відбувається

активація не тільки сенсорних пропріоцептивних структур, але й залучення таких висхідних ноцицептивних шляхів, як спіно-парабрахіо-амігдаларний та спіно-парабрахіо-гіпоталамічний. Свідченням цього процесу є достовірне щодо контрольного рівня ( $p < 0,05$ ) підвищення експресії c-Fos у нейронах парабрахіальних ядер, мигдалеподібному тілі та в гіпоталамусі.

8. Кількісний аналіз експресії c-Fos у моторній корі щурів під час вироблення оперантного рефлексу свідчить про інтенсивну активацію кортикальних нейронів на початковій стадії та зменшення активності впродовж наступних стадій. Максимальна активація в моторній корі нейронів шарів 5 та 6 відбувалась у першу добу тренування, а нейронів шарів 2/3 - на 3 добу тренувань. Отже, формування і закріплення нової рухової навички супроводжується складним патерном активації в нейронах виходу з кори та в нейронах, які забезпечують внутрішньокіркові зв'язки.

9. Встановлені закономірності електричної активності нейронів поля СА3 гіпокампу в умовах гострого та хронічного експерименту, вказують на причетність поля СА3 гіпокампу щурів до формування задуму швидкого їждобувного руху, та у певній мірі до запуску та контролю його виконання. Підтвердженням є збільшення відсотка реагуючих на пропріоцептивні стимули нейронів при здійсненні пасивних рухів іпсилатеральною кінцівкою, проява нових типів реакцій, зокрема гальмівного типу, що не спостерігались на більш ранніх етапах навчання як в умовах гострого, так і хронічного експериментів.

10. Серед нейронів моторної кори щурів виявлено NO-синтезуючі нейрони, які мають прямі контакти з кровоносними судинами (6,3% загальної кількості мічених нейронів). Це свідчить про те, що однією із функцій таких клітин може бути регуляція регіонального кровотоку. Порівняльний аналіз не виявив достовірних відмінностей між кількостями NO-синтезуючих нейронів

моторної кори у тварин груп різної тренуваності. Таким чином, формування нової моторної навички не супроводжується збільшенням кількості NO синтезуючих нейронів, а забезпечується функціонуванням існуючих.

11. У моторній корі встановлена наступна часово-просторова закономірність перебігу фізіологічних процесів під час вироблення рухової навички. У початкову стадію, упродовж першої доби, відбувається інтенсифікація експресії білка c-Fos у нейронах 5 і 6 шарів, на 3 добу - 2/3 шарів моторної кори. Протягом перехідної стадії, починаючи з 5 доби тренування, достовірно збільшується частка нейронів, які реагують на пропріоцептивні стимули. Починаючи з 8 доби, статистично значуще підвищується успішність захоплення твариною харчової кульки. На етапі досконалої навички, на 14 добу тренування, очевидним є достовірне збільшення площі субділянки кори, безпосередньо залученої у забезпечення точності руху робочої кінцівки.

Перспективи подальших розробок полягають у використанні створеної моделі міжнейронної взаємодії у динаміці формування моторних програм у нейрокібернетиці в системах управління рухами та прийняття рішення, при створенні штучного інтелекту. Отримані під час досліджень дані будуть використані для формування наукових концепцій про функціонування нейронних систем, залучених у процеси вироблення та реалізації моторних програм. Такі концепції можуть бути використані в якості теоретичного обґрунтування нормального перебігу фізіологічних процесів моторної функції організму, а також знайдуть своє використання в медичній практиці для пояснення патогенезу рухових порушень на супраспинальному рівні у неврологічних хворих, а також механізмів компенсації за рахунок пластичних можливостей нейронів при дитячому церебральному паралічі, у хворих в постінсультний та посттравматичний період тощо.

### Список літератури

1. Фролов Е.В. Формирование точности движений у будущих токарей-станочников в процессе физического воспитания: автореф. дис. ... к. пед. н. : спец. 13.00.04 "Теория и методика физического воспитания, спортивной тренировки, оздоровительной и адаптивной физической культуры" /Е.В. Фролов. - Набережные Челны, 2008. - 18с.
2. Лукашкова И.Л. Биомеханические закономерности системно-структурной организации вращательных движений спортсмена в условиях опоры /И.Л. Лукашкова, А.А. Кулешова //Вектор науки ТГУ. - 2012. - №2 (9). - С.180-184.
3. Аврамкова И.С. Педагогические инновации в системе начального обучения игре на фортепиано: автореф. дис. ... к. пед. н.: спец. 13.00.02 "Теория и методика обучения и воспитания (по областям и уровням образования)" /И.С. Аврамкова. - Санкт-Петербург, 2007. - 23 с.
4. Ковальчук В.В. Принципы организации и эффективность различных методов реабилитации больных после инсульта: автореф. дис. ... д. мед. н.: спец. 14.00.13 "Нервные болезни" /В.В. Ковальчук. - Санкт-Петербург, 2008. - 37с.
5. Степаненкова Э.Я. Теория и методика физического воспитания и развития ребенка /Э.Я. Степаненкова. - М.: Изд. центр "Академия", 2006. - 368с.
6. Ячник С.П. Оценка эффективности электромиостимуляции у пациентов после реконструкции передней крестообразной связки /С.П. Ячник, Л.Д. Кравчук, А.К. Никаноров //Слободжанський науково-спорт. вісник. - 2013. - №5 (38). - С.310-313.
7. Lothe L.R. Single-motor-unit discharge characteristics in human lumbar multifidus muscle /L.R. Lothe, T. Raven //J. of Neurophysiology. - 2015. - Vol.114 (2). - P.1286-1297.
8. Ramanathan D.S. Cholinergic systems are essential for late-stage maturation and refinement of motor cortical circuits /D.S. Ramanathan, J.M. Conner, A.A. Anilkumar, M.H. Tuszynski //J. of Neurophysiology. - 2015. - Vol.113(5). - P.1585-1597.
9. Maier M.A. Responses of single corticospinal neurons to intracortical stimulation of primary motor and premotor cortex in the anesthetized macaque monkey /M.A. Maier, P.A. Kirkwood, T. Brochier, R.N. Lemon //J. of Neurophysiology. - 2013. - Vol.109

- (12). - P.2982-2998.
10. Piitulainen H. Spatial variability in cortex-muscle coherence investigated with magnetoencephalography and high-density surface electromyography /H. Piitulainen, A. Botter, M. Bourguignon //J. of Neurophysiology. - 2015. - Vol.114 (5). - P.2843-2853.
  11. Sato D. Whole-hand water flow stimulation increases motor cortical excitability: a study of transcranial magnetic stimulation and movement-related cortical potentials /D. Sato, K. Yamashiro, H. Onishi //J. of Neurophysiology. - 2015. - Vol. 113 (3). - P.822-833.
  12. Baarbøl J. A novel protocol to investigate motor training-induced plasticity and sensorimotor integration in the cerebellum and motor cortex /J. Baarbøl, P. Yilder, J. Daligadu //J. of Neurophysiology. - 2014. - Vol.111 (4). - P.715-721.
  13. McCairn K.W. Common therapeutic mechanisms of pallidal deep brain stimulation for hypo- and hyperkinetic movement disorders /K.W. McCairn, A. Iriki, M. Isoda //J. of Neurophysiology. - 2015. - Vol.114 (4). - P.2090-2104.
  14. Nakamura S. Electrophysiological and morphological properties of rat supratrigeminal premotor neurons targeting the trigeminal motor nucleus /S. Nakamura, K. Nakayama, A. Mochizuki //J. of Neurophysiology. - 2014. - Vol.111 (9). - P.1770-1782.
  15. Stetson C. Early planning activity in frontal and parietal cortex in a simplified task /C. Stetson, R.A. Andersen //J. of Neurophysiology. - 2015. - Vol. 113 (10). - P.3915-3922.
  16. Bagce H.F. Corticospinal excitability is enhanced after visuomotor adaptation and depends on learning rather than performance or error /H.F. Bagce, S. Saleh, S.V. Adamovich //J. of Neurophysiology. - 2013. - Vol. 109 (4). - P.1097-1106.
  17. Bell B.A. Neural responses in songbird forebrain reflect learning rates, acquired salience, and stimulus novelty after auditory discrimination training /B.A. Bell, M.L. Phan, D.S. Vicario //J. of Neurophysiology. - 2015. - Vol.113 (5). - P.1480-1492.
  18. Chakrabarty S. Motor But Not Sensory Representation in Motor Cortex Depends on Postsynaptic Activity During Development and in Maturity /S. Chakrabarty, J.H. Martin //J. of Neurophysiology. - 2005. - Vol.94 (5). - P.3192-3198.
  19. Ramos-Murguialday A. Brain oscillatory signatures of motor tasks / A. Ramos-Murguialday, N. Birbaumer //J. of Neurophysiology. - 2015. - Vol.113 (10). - P.3663-3682.
  20. Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates /G. Paxinos, C. Watson. - San Diego: Acad. Press, 1997. - 197 p.
  21. Hogg T.M. A Neurophysiological correlates of motor skill learning: reorganization of movement representations within motor cortex: Thesis Submitted to the School of Graduate Studies of the University of Lethbridge in Partial Fulfillment for Requirements for the Degree Master of science /T. Hogg. - Lethbridge (Canada), 2002. - 106 p.
  22. Gao H. Synaptic and extrasynaptic transmission of kidney-related neurons in the rostral ventrolateral medulla /H. Gao, A.V. Derbenev //J. of Neurophysiology. - 2013. - Vol.110 (11). - P.2637-2647.
  23. Distinctive pattern of c-fos expression in the feline cervico-lumbar spinal cord after stimulation of vanilloid receptors in dorsal neck muscles /I. Kalezić, A.I. Pilyavskii, V.A. Maisky [et al.] // Neurosci. Lett. - 2004. - Vol.364. - P.94-97.
  24. Experimental muscle pain changes motor control strategies in dynamic contractions /U.F. Ervilha, D. Farina, L. Arendt-Nielsen [et al.] //Exp. Brain Res. - 2005. - Vol. 164. - P.215-224.
  25. Сварник О.Е. Формирование индивидуального опыта и его нейрогенетическое обеспечение: экспрессия гена c-fos : автореф. дис. ... к. психол. н.: спец. 19.00.02 - "Психфизиология" / О.Е. Сварник. - Москва, 2003. - 20с.
  26. Deng X. Rapid classification of hippocampal replay content for real-time applications /X. Deng, D.F. Liu, M.P. Karlsson //Journal of Neurophysiology. - 2016. - Vol.116 (5). - P.2221-2235.

**Мороз В.М., Власенко О.В., Йолтуховский М.В., Довгань А.В., Рокунец И.Л.  
ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОРГАНИЗАЦИИ И РЕАЛИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЙ**

**Резюме.** Предложен комплекс методических подходов для изучения на белых крысах роли моторной коры, гиппокампа (CA3) в программировании движений и реализации моторных программ. Проведен анализ импульсной активности нейронов моторной коры и гиппокампа в остром эксперименте, а также в условиях свободного поведения. Установлены временные закономерности формирования стадий успешности достижения цели моторного компонента оперантного рефлекса у крыс, существенным образом уточнены причинно-следственные отношения изменений физиологических процессов при формировании нового навыка, в частности установлено, что во время формирования двигательного навыка сначала (на 5-е сутки) усиливается приток проприоцептивной информации в моторную кору, возникает синхронизация нейронной активности поля CA3 гиппокампа с началом движений, а потом (на 8-е сутки) существенным образом увеличивается успешность двигательных реализаций. Доказано, что на начальной стадии происходит активация генетического аппарата нейронов моторной коры, усиление экспрессии белка раннего ответа с Fos, что предшествует улучшению эффективности пищедобывательных движений и не сопровождается значительными изменениями количества NO синтезирующих нейронов. Подробно описана организация комплекса нейронных систем головного и спинного мозга, которые вовлечены в мотивационные, сенсорные, вегетативные и двигательные компоненты формирования кортикальной моторной программы оперантного рефлекса, эффект сопряженной генерации потенциалов действия (ПД) двумя близко расположенными нейронами коры больших полушарий (феномен "парных нейронов"). Результаты проведенного исследования раскрывают нейронные механизмы модификации двигательных программ в моторной коре и могут быть использованы как теоретическая основа для методик формирования новых навыков в физиологии спорта, для обучения выполнения профессиональных движений, а также для повышения эффективности восстановительной реабилитации у неврологических больных.

**Ключевые слова:** моторная кора, гиппокамп, крысы, двигательный навык, импульсная активность нейронов, пассивные движения, двигательное обучение, с Fos, NO.

**Moroz V.M., Vlasenko O.V., Yoltukhivskyy M.V., Dovgan O.V., Rokunets I.L.  
CENTRAL MECHANISM OF ORGANIZATION AND IMPLEMENTATION OF MOVEMENTS**

**Summary.** A set of methodological approaches for the study of the motor cortex role, the hippocampus (CA3) in movements

programming and implementation of motor movement programs in white rats was offered. The analysis of impulse activity of motor cortex neurons and hippocampus in the acute experiment and also under conditions of free behavior was done. Time regularities of the success stages formation of achieving the goal of motor component of operant reflex in rats were established, significantly clarified the causal relationships of physiological processes changes in a new skill formation, in particular, we established that at the time of motor skills formation (on the 5th day) at first the influx of proprioceptive information to the motor cortex was enhanced, appeared synchronization of neuronal activity of hippocampus CA3 field with the beginning of movement, and later (on the 8th day) significantly increased the success of motor implementations. It was proved that at the initial stage the activation of the genetic apparatus of the motor cortex neurons appeared, strengthening of early response protein c-Fos expression, which precedes the improvement of food-getting movements efficiency and is not accompanied by significant changes of NO-synthesizing neurons. We described in details the organization of complex of neural systems of brain and spinal cord, that are involved in motivational, sensory, autonomic and motor components of the formation of cortical motor program of operant reflex, effect of conjugate generation of action potentials (AP) by two closely spaced neurons of the cerebral cortex (the phenomenon of "paired neurons"). Results of the study revealed the neural mechanisms of modification of motor programs in the motor cortex and they can be used also as a theoretical basis for the development of new skills in sports physiology, training of professional movements execution, as well as to improve the efficiency of neurological patients rehabilitation.

**Key words:** motor cortex, hippocampus, rats, motor skills, impulse activity of neurons, passive motion, motor learning, c-Fos, NO.

Рецензент - чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф. Гжегоцький М.Р.

Стаття надійшла до редакції 1.10.2016р.

Мороз Василь Максимович - д.мед.н., професор, академік НАМН України, ректор ВНМУ ім. М.І. Пирогова; admission@vnmnu.edu.ua

Власенко Олег Володимирович - д.мед.н., професор, проректор з наукової роботи ВНМУ ім. М.І. Пирогова; vlasenko@vnmnu.edu.ua

Йолтухівський Михайло Володимирович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; myoltukh@ukr.net

Довгань Олександр Вікторович - к. мед. н., доцент кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; alexandr.de1980@gmail.com

Рокунець Ігор Леонідович - к. мед. н., доцент кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; rokunets@vnmnu.edu.ua

© Гумінський Ю.Й., Андрійчук В.М., Ходак Т.В., Дамзін О.С.

УДК: 616-053.7-071.3:371.24

*Гумінський Ю.Й., Андрійчук В.М., Ходак Т.В., Дамзін О.С.*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ЗАКОНОМІРНОСТІ ВПЛИВУ ФАКТОРІВ НАВЧАЛЬНО-ВИХОВНОГО ПРОЦЕСУ НА ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ЮНАКІВ

**Резюме.** *Визначено закономірності річних змін антропометричних, соматотипологічних параметрів та показників успішності у практично здорових юнаків - курсантів, учнів та студентів що навчаються у різних навчальних закладах. Вивчено показники кореляції факторів навчально-виховного процесу з показниками фізичного розвитку у практично здорових юнаків. На основі отриманих даних встановлено закономірності річних змін кореляційних показників протягом трирічного навчання в умовах навчально-виховного процесу різних навчальних закладів: училища цивільної оборони, медичного університету. Виявлено структурні взаємовідносини, встановлено вплив фізичного та розумового навантаження на показники фізичного розвитку у юнацькому віці в залежності від профілю навчального закладу.*

**Ключові слова:** *фізичний розвиток, юнацький вік, навчально-виховний процес.*

### Вступ

Юнацький вік - це період завершення ростових процесів, переломний етап формування показників фізичного розвитку, який починається в старшій школі, триває в підлітковий і переходить в перший період зрілого віку на останніх курсах навчання у ВНЗ. Анатомо-фізіологічна "напруженість" даного віку пояснюється різкою зміною впливу екзогенних факторів: змінюється місце проживання, клімат, соціальні умови, розпорядок дня, харчування, фізична і розумова напруга. Найчастіше причиною цих змін є закінчення школи і навчання у ВНЗ. Тоді настає переломний етап фізичного, психологічного, соціального розвитку. Описано вплив педагогічного процесу на фізіологічне, психологічне, соціальне розвиток юнаків [3, 5, 7], проте морфологічні зміни, які вважають зовнішніми показниками фізичного розвитку, досліджені недостатньо. Крім того дослідження найчастіше проводили на групах школярів або студентів окремого навчального закладу. Юнаки-курсанти, учні та студенти знаходяться в різних умовах впливу навчально-виховного процесу, що визначено різними підходами до організації фізичного і інтенсивності розумового навантаження [2]. Вплив інноваційних освітніх навантажень з високим рівнем психо-емоційного та інтелектуального напруження, інтенсифікація навчального процесу, порушення рухового режиму негативно впливає на функціональні можливості організму студентів. Серед інших екзогенних факторів особливе місце займає режим дня і харчування, руховий режим, емоційні навантаження. Зазначені екзогенні чинники, разом з іншими, є складовими педагогічного процесу [6].

Отже виявлення закономірностей в системі "навчально-виховний процес - фізичний розвиток юнаків", базуючись на особливостях педагогічного процесу навчальних закладів різних типів та рівнів акредитації та вивчені змін антропометричних параметрів, показників компонентів соматотипу, компонентного складу маси тіла, індексів гармонійності фізичного розвитку є актуальним оскільки дасть змогу оптимізувати вплив факторів навчально-виховного процесу, покращити рівень фізичного розвитку юнаків. Як наслідок відбудеться пол-

іпшення стану здоров'я підростаючого покоління, як маркеру сприятливих тенденції здорового суспільства.

*Метою* нашого дослідження є встановлення закономірностей впливу факторів навчально-виховного процесу навчальних закладів різних типів та рівнів акредитації на фізичний розвиток юнаків.

### Матеріали та методи

Дослідження виконували на базі вищого професійного училища Львівського державного університету цивільного захисту та Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Училище є відомчим вузом I-II рівнів акредитації Державної служби України з надзвичайних ситуацій (ДСНС) в якому навчаються курсанти та учні. Навчання курсантів має власну специфіку пов'язану з проходженням служби в органах і підрозділах ДСНС. Всі курсанти є працівниками ДСНС, мають спеціальні звання, а їх розпорядок дня складений відповідно до Статуту збройних сил України. Умови перебування учнів відрізняються від умов перебування курсантів менш регламентованим режимом дня та меншими фізичними навантаженнями. Медичний університет є вузом четвертого рівня акредитації Міністерства охорони здоров'я. Умови перебування студентів відрізняються від умов перебування курсантів та учнів відсутністю регламентованого режиму дня, меншими фізичними навантаженнями та більшою інтенсивністю педагогічного навантаження. Проведено лонгitudінальне (на I, II курсах навчання) визначення антропометричних розмірів тіла 87 юнаків-курсантів, 93 учнів, 92 студентів та проаналізовано особливості змін параметрів в умовах педагогічного процесу протягом першого року навчання [4]. Аналіз даних параметрів проведено за допомогою програми STATISTICA-6,1 (StatSoft) з використанням непараметричних та параметричних методів оцінки показників. Для визначення структури змін, рівня залежності між дослідженими чинниками, а також для встановлення ступеню впливу факторів навчально-виховного процесу на анатомо-антропометричні параметри юнаків був використаний кореляцій-