

## МЕХАНІЗМИ ФУНКЦІОНУВАННЯ КОМПОНЕНТІВ СПИННОМОЗКОВИХ РЕФЛЕКТОРНИХ ДУГ ЗА УМОВ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ

Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра фізіології  
(зав. - д.мед.н. О.Г.Родинський)

**Ключові слова:** спинний мозок, нейрони, аферентні та еферентні шляхи, нервово-м'язовий апарат, механізми функціонування, тиреоїдині гормони, гіпертироксинемія

**Key words:** spinal cord, neurons, afferent and efferent pathways, neuromuscular apparatus, functioning mechanisms, thyroid hormones, hyperthyroidism

**Резюме.** В обзорі рассмотрена роль підвищеного содержания в крові тиреоїдних гормонів в механізмах функціонування компонентів спинномозгових рефлекторних дуг. Сделан вывод, что тиреоїдні гормони существенно модифицируют функции двигательних систем спинного мозгу посредством изменений в кинетике трансмембранных ионных процессов, модуляції возбудимости отдельных нейронів, нервних путей, структур нервно-м'язової системи, впливля на процессы дифференциаци и роста указанных формирований, изменения их чувствительности к нейромедиаторам путем повышения интенсивности метаболизма или повышения чувствительности к данным веществам.

**Summary.** In the review the role of thyroid hormones (particular, in case of their increased content in the blood) in the mechanisms of functioning of the spinal reflex arcs components is submitted. The conclusion was made, that thyroid hormones appreciably modify functions of motor systems of the spinal cord by means of changes in kinetics of transmembrane ion processes, modulation of excitability of separate neurons, nerve pathways and structures of neuromuscular system, influence on processes of differentiation and growth of the mentioned-above formations, changes of their sensitivity to neuromediators by increasing of metabolism intensity or sensitivity to given substances.

Із клінічного та експериментального досвіду відомо, що за умов гіпертиреозів (ГТ) спостерігаються значні порушення функціонування нейромоторного апарату [13, 35, 53]. Механізми таких змін до цього часу залишаються вивченими вкрай недостатньо, дослідження носять фрагментарний характер і не відображають цілісної картини порушень функціонування центрального та периферичного нейромоторного апарату. Вважаємо за доцільне проаналізувати сучасні дані щодо стану змін функціонування нейромоторного апарату в умовах дії тиреоїдних гормонів у підвищених концентраціях на різні ланки рухової системи.

**Особливості впливу ГТ на нервово-м'язову систему.** Вже достатньо ранніми дослідженнями встановлено, що тиреоїдині гормони, особливо в підвищених концентраціях, суттєво впливають на нервово-м'язову передачу та функції скелетного м'язу [6, 19]. Постає природне запитання - чому виникають такі зміни? На жаль, однозначної відповіді на це запитання і досі немає. Є лише окремі дані, які ми наведемо далі. Перш за все, низкою досліджень встановлено, що за умов ГТ відбувається зміна біоелектричних

властивостей нервово-м'язової системи [4, 6, 12, 14]. ГТ впливає, в першу чергу, на трансмембранні іонні процеси [23, 24]. Тиреоїдині гормони чинять виразну дію на  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -транспорт у скелетному м'язі. Наприклад, трийодтиронін впливає на транспорт  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  та концентрацію  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -наосу та АТФ-аз в скелетному м'язі [24, 48]. Тиреоїдині гормони призводять до інтенсифікації процесу синтезу  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ -АТФ-ази на постсинаптичній мембрані [48].

Залишається відкритим питання - яким чином тиреоїдині гормони впливають на мембранний потенціал (МП), адже рівень МП є важливим регулятором збудливості м'язових волоконців? Існують різні дані відносно цього питання: одні дослідники стверджують, що тиреоїдині гормони збільшують [24, 41], другі - що зменшують [45], а треті - що тиреоїдині гормони зовсім не впливають на МП збудливої клітини [37].

Так який же механізм зміни рівня МП клітини під впливом тиреоїдних гормонів? С. Brodie зі співавторами (1988 р.) стверджують, що тиреоїдині гормони збільшують МП і це пов'язано зі збільшенням активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -наосу, що призводить до підвищення входу  $\text{K}^+$  до клітини [23].

Подальшими дослідженнями ці ж вчені з'ясували, що в умовах дії тиреоїдних гормонів збільшується кількість ділянок  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -насосу [24]. Тиреоїдним гормонам, разом із визначним місцем у координації роботи  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -насосів, відводиться також важливе місце у впливі на активність  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-ази, яка, у свою чергу, регулює іонні струми, що, безумовно, також змінює рівень МП [48, 61]. Так, показана пряма кореляція між концентрацією  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-ази в скелетному м'язі та рівнем тироксину в організмі [40]. Також існують дані [61], що тиреоїдні гормони викликають збільшення чутливості скорочувального апарату м'язу до іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , що може бути причиною прямого впливу на споріднення скорочувальних рецепторних білків до активуючого скорочення  $\text{Ca}^{2+}$  або на швидкість циклу поперечних містків. L. Сагосса та співавтори (1988 р.) [34] у своїх дослідках встановили, що в цих умовах відмічається підвищення швидкості скорочення м'язу в результаті підвищення чутливості скорочувального апарату до іонів  $\text{Ca}^{2+}$  за умов ГТ; цей процес, на думку автора, був прямо пов'язаний з рівнем тиреоїдних гормонів у крові. Таким чином, ще одним із механізмів підвищення збудливості м'язів при дії тиреоїдних гормонів, поряд із зміною МП, може бути підвищення чутливості м'язового апарату до іонів  $\text{Ca}^{2+}$  [63]. Таким чином, тиреоїдні гормони стимулюють біоелектричну активність м'язів через зміни трансмембранної кінетики іонних потоків [23, 30]. Але яким чином така переконаність може поєднуватися з відсутністю єдиної думки відносно зміни рівня МП під впливом тиреоїдних гормонів [24, 41, 45]?

Дослідники вказують, що тиреоїдні гормони негативно впливають на швидкість передачі збудження в нервово-м'язовому синапсі [6, 13, 45]. Це виражається у погіршенні процесів нервово-м'язової передачі, гальмуванні викиду медіатору пресинаптичним апаратом внаслідок змін енергетичних та іонних процесів у синапсі за умов ГТ [13, 45]. Але постає питання – чи не пов'язане це гальмування із дефіцитом медіатору внаслідок підвищеного його використання? Л.М.Гольбер, 1981р. [13] стверджує, що при підвищеній концентрації тиреоїдних гормонів спостерігається зменшення ефективності нервово-м'язової передачі за рахунок порушення діяльності холінорецептивних систем. У той же час інші автори [6] говорять, що при ГТ відсутні зміни з боку цих систем.

Порушення нервово-м'язової передачі [13,45] може бути також наслідком зміни характеру виділення медіатору. Немає також однозначної

відповіді і на запитання - як змінюється характер виділення медіатору? Яка роль у цих процесах за умов ГТ у холінестерази? Так, W.W.Hofmann, 1972 р. [45] у своїх дослідженнях встановив, що у тварин із гіпертиреозом амплітуда мініатюрних потенціалів кінцевої платівки (МПКП) та МП м'язових волоконців були суттєво зменшеними. Причому як при прямому, так і при непрямому подразненні більшість м'язових волоконців залишалися незбудженими – як ми бачимо, дані результати різко контрастують з роботами, проаналізованими вище [45]. Дискусійними є дані, отримані цим же автором [44] відносно того, що за умов ГТ не спостерігається зміни тривалості та форми потенціалів дії (ПД) та ознак ритмічних розрядів моторних одиниць. У такому випадку як можна пояснити чисельні дані зі спостережень клініки, коли фіксуються досить грубі порушення рухової активності у хворих на ГТ [13,64]? У той же час Л.М.Гольбер та співавтори, 1981 р [13] знаходять прямі ознаки зміни характеру ПД скелетних м'язів за умов впливу підвищеної концентрації тиреоїдних гормонів. Вони встановили зменшення показників порогової сили подразнення, амплітуди ПД та його латентного періоду (ЛП) [13].

Ряд авторів у своїх дослідженнях відзначають, що тиреоїдні гормони модифікують активацію та інактивацію скорочення скелетного м'язу [19], а тироксин має здатність до збільшення швидкості роботи скелетного м'язу [38].

В аналізі змін збудливості нервово-м'язової системи за умов гіпертиреїдних ГТ ми повинні також пам'ятати про ще одну із головних властивостей тиреоїдних гормонів – їх здатність суттєво стимулювати загальні метаболічні процеси [21,36].

**Вплив ГТ на проведення збудження по аферентних та еферентних нервових волокнах.** З багатьох досліджень відомо, що тиреоїдні гормони викликають досить суттєві зміни в біоелектричних властивостях збудливих тканин [3, 51]. Нервові волокна також відносяться до цих утворень, але, на жаль, існує дуже мало ґрунтовних та систематичних досліджень змін електрофізіологічних властивостей аферентних та еферентних волоконців за умов ГТ. Безумовно, специфіка цих змін зумовлена загальними закономірностями впливу ГТ на збудливі утворення [2]. Але є ряд специфічних властивостей, характерних саме для нервових волоконців.

У клінічних спостереженнях відмічено, що за умов ГТ виникає помітна затримка у проведенні збудження по нервових волокнах [20]. Для корекції цього стану використовують L-тирок-

син, який збільшує швидкість проведення збудження по цих волокнах до нормального рівня [20]. Також показано, що периферична провідна система більш стійка до тироксину, ніж центральні провідники [20].

Які ж механізми можуть бути причиною зміни біоелектричної активності нервових волоконцець? Відомо, що одним із таких механізмів є вплив тиреоїдних гормонів на процеси аксонного транспорту (АТ). Так, в експериментах на щурах [18] встановлено, що тироксин у малих дозах прискорює АТ. У цих дослідженнях [18] відзначається, що тироксин у великих дозах може загальмовувати АТ. Зміни, що виникають з боку системи проведення збудження в результаті впливу тиреоїдних гормонів, можуть бути викликані, на думку авторів [67], порушенням функціонування мікротрубочок, швидкість утворення яких збільшується під впливом тиреоїдних гормонів, і можливо, що такий ефект зумовлений модулюючою дією тиреоїдних гормонів, які визначають послідовність експресії відповідних генів [67]. Також було встановлено [6], що в умовах тиреотоксикозу відбувається збільшення розгалуження дистальних ділянок аксонів, але при цьому спостерігалось зменшення їх діаметру. Висувається припущення, що такі розлади виникають внаслідок порушення в умовах ГТ нейротрофічної регуляції, можливо, через АТ [6,18].

Таким чином, ми можемо стверджувати, що нервові волокна знаходяться у прямій залежності від впливу тиреоїдних гормонів як функціонально, так і морфологічно [3, 18, 32].

Одним із механізмів значної модифікації функціональної активності нервових волоконцець за умов ГТ може бути встановлена P.Berlit та співавторами [22] у 1992 році така закономірність: тироксин здатен порушувати швидкість проведення по сенсорних нервах у 29% випадках спостережень, а у випадку проведення збудження по моторних нервах ці ж автори не відзначили порушень при впливі тиреоїдних гормонів. Слід зауважити, що і у випадку вивчення порушення функції нервових шляхів (як моторних, так і сенсорних) за умов ГТ ряд дослідників бачить причину подібних змін у порушенні загальних метаболічних процесів в організмі [4, 5, 27].

D.W.Sickles [62] у 1987 році у своїх дослідженнях встановив, що гормони щитовидної залози діють безпосередньо на моторні нервові волокна та їх мотонейрон (МН), викликаючи в цих МН вторинні зміни. Головним у подібних

змінах є те, що ГТ вибірково збільшує окиснювальний обмін моторних модулів.

У хворих на ГТ, при гістологічному вивченні моторних та сенсорних волоконцець I та II типу [49, 56], були виявлені дегенеративні зміни цих волоконцець. Висувається припущення, що такі зміни можуть бути зумовлені метаболічними порушеннями, а також модифікаціями в транспорті іонів через мембрану та підвищенням концентрації іонів  $\text{Na}^+$ , але і при цьому метаболічним порушенням відводиться основна роль.

Також не викликає сумніву, що зміни функціонування нервових волоконцець, чи то сенсорних, чи то моторних, за умов ГТ зумовлені порушеннями іонних процесів, які виникають під впливом підвищених концентрацій тиреоїдних гормонів. I.Rubinstein та співавтори [60] у 1989 році в експериментах по формуванню моделі хронічного ГТ (8-11 діб) та дослідженню трансмембранної кінетики іонів встановили, що повільний внутрішній струм був збільшеним, також були виявлені зміни з боку МП, який викликав уповільнення внутрішнього струму, але, на жаль, наведені спостереження були проведені лише на міоцитах.

Таким чином, як і у випадку дослідження властивостей морфо-функціональних утворень нервово-м'язової системи, тиреоїдні гормони впливають на іонні процеси, які модулюють біоелектричні властивості аферентних та еферентних нервових волоконцець. Так, наприклад, трийодтиронін ( $\text{T}_3$ ) має здатність збільшувати щільність потенціалзалежних  $\text{Na}^+$ -струмів [57]. Таким чином, тиреоїдні гормони прямо коригують діяльність мембран як нейронного апарату, так і нервових волоконцець.

**Особливості впливу ГТ на сумарну викликану активність спинного мозку.** Спинний мозок (СМ) – складна система, яка бере участь у керуванні як руховими, так і вегетативними процесами. З практики ендокринологічної клініки відомо, що за умов ГТ фіксуються суттєві порушення рухових функцій, що має втілення в такому симптомокомплексі, як характерний для ГТ тремор, ураження м'язової системи, скарги хворих на загальну м'язову слабкість та підкошування ніг (базедична параплегія Шарко), різке підвищення збудливості симпатичної нервової системи у хворих на ГТ на початку і в середині захворювання, а потім переважання процесів гальмування в ЦНС. Такі процеси пов'язані, насамперед, із руховою системою і призводять до зміни інтенсивності спінальних рефлексів, появи патологічних рефлексів із нижніх та верхніх кінцівок, появи симптомів періодичного паралічу – і це лише деякі прояви порушень у

функціонуванні ЦНС, які зустрічаються за умов ГТ [13, 42, 49, 56]. Тому вивчення цих процесів вимагає ретельного дослідження не лише клінічними методами, а й з використанням класичних нейрофізіологічних, електрофізіологічних методів.

Під дією тироксину відбувається різке підсилення моносинаптичного потенціалу, скорочення ЛП даної відповіді, що пов'язується зі збуджуючою дією тироксину на двонейронну рефлекторну дугу СМ [8,9,10,15]. Відбувається збільшення моносинаптичної відповіді на повторну стимуляцію аферентного входу; має місце підвищення збудливості МН, які складають так звану підпорогову кайму. Саме тому можна припустити, що у випадку дії тироксину виникає підвищення збудливості МН та їх розрядів. У нормі подразнення може викликати в більшості МН лише підпорогову деполяризацію мембрани і тільки в невеликій частині – ПД [8,9,10,15].

Вважається, що в центральних синапсах тироксин суттєво підвищує ефективність синаптичної передачі; показана позитивна роль тироксину в прискоренні регенерації нервової системи у випадку її пошкодження [8,9,17,27].

Не тільки тривале введення тироксину (протягом 2 тижнів), але й навіть кількаразова ін'єкція цього гормону може викликати суттєві зміни в перебігу сегментарних рефлексів [1,8,9,10,17], що має вираз у підвищенні збудливості, різкому збільшенні амплітуди моносинаптичного компонента рефлекторних розрядів. Припускається, що стійка деполяризація МН може розвиватися внаслідок зміни у функції натрій-калієвого насосу під впливом тиреоїдних гормонів [24,47].

Гормони щитовидної залози по-різному впливають на рефлекторну активність СМ. Так, вони можуть полегшувати або знімати гальмівні ефекти моносинаптичних рефлексів розгиначів [8,9,13,15]. Відомо, що тироліберин характеризується можливістю безпосередньо впливати на властивості збудливих тканин, зокрема, СМ [50,51,53]. Показано, що введення тироліберину або його аналогу RX 77368 збільшувало рефлекторні відповіді СМ в 1,5-2 рази [26]. Припускається, що тироліберин є або нейромедіатором, або ж модулятором у збуджуючих синапсах СМ, проте не здійснює прямого впливу на опіоїдергічну передачу в СМ [26].

Одним із головних результатів впливу тиреоїдних гормонів на нервову систему є зміна стану її збудливості. Так, Е. Тауболл та співавтори [64] у своїх експериментах досліджували вплив трийодтироніну на збудливість мозку. Ними було встановлено тенденцію до скорочення латентності спайку. Цікаво, що гормони щито-

видної залози викликають циркадне підсилення ритмічності мозкових структур, у тому числі СМ, завдяки наявності в цих структурах специфічних рецепторів до даних гормонів [65].

Тиреоїдні гормони, за даними дослідників [7, 8, 9, 16, 29], виразно впливають на систему збудження. Вважається, що це відбувається, в першу чергу, через наявність рецепторів трийодтироніну на нейронах ядер та нервових провідниках. Такі утворення виявлені в СМ, у його задньому корінці та у структурах сідничного нерва [29]. Одним із механізмів зміни функцій утворень ЦНС за умов ГТ може бути активація функції  $\alpha$ -1-адренорецепторів [43]. Тиреоїдні гормони регулюють кількість адренорецепторів на мембрані нейронів мозку, не змінюючи їх здатності до зв'язування адреналіну [43].

Встановлено полегшуючий вплив норадренергічних нейронів СМ на його моносинаптичні відповіді, що реалізується через  $\alpha$ -1-адренорецептори. Також була зроблена спроба з'ясування ролі норадренергічних механізмів у змінах сегментарних рефлексів, які виникають внаслідок пошкодження сідничного нерву у тварин, яким вводили L-тироксин [17]. Встановлено, що під впливом тироксину ефективність синаптичних процесів у сегментарних рефлекторних дугах, зумовлених дією  $\beta$ -адренорецепторів, не змінюється [17]. Виявлена депресія моносинаптичного компонента рефлекторного розряду вентрального корінця, яка виникає, на думку цих авторів [17], завдяки інтенсивному синтезу адренорецепторів на структурах нейронів після перерізу сідничного нерва. Найімовірніше, дане явище виникає внаслідок дії тироксину на пошкоджені нейрони сегментарних рефлекторних дуг. У цих же дослідженнях показано підвищення чутливості пошкоджених нейронів до дії  $\alpha$ -2-адреноміметиків, яке можна пояснити надлишковим синтезом  $\alpha$ -2-адренорецепторів на структурах пошкоджених чутливих нейронів, що забезпечують інгібуючі процеси. Це, у свою чергу, діє на синаптичну передачу [8,9,68]. Висувається також припущення, що одним із найбільш імовірних механізмів інгібуючого впливу на ефективність синаптичної передачі за умов ГТ через пресинаптичні  $\alpha$ -2-адренорецептори є зміна кальцієвої провідності, зниження якої під дією  $\alpha$ -2-адреноміметиків призводить до зменшення викиду медіатору [68]. В експериментах із введенням щурам із ГТ феноптину - блокатору кальцієвих каналів, показано, що він зменшує амплітуду відновленого під впливом тироксину моносинаптич-

ного компоненту рефлекторного розряду вен-трального корінця на боці операції з пош-кодження сідничного нерва [17].

Таким чином, можна заключити, що гіпертиреоїдний статус невід'ємно пов'язаний з рівнем біосинтезу катехоламінів у мозку. Це може бути одним із пояснень тих змін збудливості, які фіксуються за умов ГТ [36]. На підтвердження такої думки можна привести дані досліджень [36], котрі показали, що за умов ГТ спостерігається зменшення місць зв'язування  $\alpha$ -1-адренорецепторів та  $\alpha$ -2-адренорецепторів. Це виправлялося при введенні трийодтироніну, або тироксину. Тому існує гіпотеза, що тиреоїдні гормони, поряд із впливом на обмін норадре-наліну, здатні регулювати кількість  $\alpha$ -1-адре-норецепторів та  $\alpha$ -2-адренорецепторів на мем-бранах мозку [36].

Встановлено [59], що тиреоїдні гормони відіграють провідну роль у процесах мієлінізації в нервовій системі. Вони керують як процесами мієлінізації, так і «перемієлінізації», активно впливаючи на шванівські клітини та олігоден-дроцити аксонів СМ за умов демієлінізації. Описано процес відновлення мієлінової обо-лонки під дією тиреоїдних гормонів; встановлено пряму залежність між ступенем насичення організму тиреоїдними гормонами та товщиною нової мієлінової оболонки [5,27]. Але, поряд із даними про пряму залежність процесу мієлі-нізації нервових волоконців ЦНС [4,5,27], деякі автори у своїх дослідженнях досить впевнено відстоюють думку, що тиреоїдні гормони не мають ніякої регулюючої дії на продукцію мієліну [58].

Одним із головних механізмів змін біоеле-ктричних властивостей нервової тканини за умов ГТ є вплив тиреоїдних гормонів на транспортні функції та активність  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-ази, актив-ність якої за умов ГТ значно підвищується [47].

Тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у функціонуванні ЦНС, і найбільш виражений вплив виявляється у період її дозрівання. Відсутність тиреоїдних гормонів на цьому етапі розвитку може призвести до чисельних морфо-логічних, біохімічних та електрофізіологічних змін [33,66]. Так, J.Legrant [52] показав вплив тиреоїдних гормонів на морфо-функціональні показники в розвитку переднього мозку, мозоч-ка, периферичної нервової системи, а також на процеси росту нейронів, формування синапсів, мікротрубочок, розвиток астро- та дендроцитів, шванівських клітин та процеси мієлінізації. Показана важлива роль трийодтироніну та тетраіодтироніну у становленні енергетичного,

білкового та нуклеотидного метаболізму. Дефі-цит тиреоїдних гормонів у процесі розвитку організму призводить до різкого ушкодження нервової системи, і такий стан можна коригувати лише введенням в організм тиреоїдних гормонів [52].

Дія тиреоїдних гормонів відбувається, головним чином, за допомогою їх рецепторів на мембрані ядра клітини, а в електрофізіологічних експериментах показано, що за умов дефіциту тиреоїдних гормонів можна спостерігати упо-вільнення викликаних потенціалів звитки [33]. Дослідженнями A.Guadano-Ferraz та співавторів [39] показано, що тиреоїдним гормонам нале-жить визначальна роль у розвитку первинних сенсорних шляхів. Також ГТ впливає на розвиток спинномозкових шляхів, і тиреоїдні гормони відіграють критичну роль у нормаль-ному їх розвитку [39].

Тиреоїдні гормони суттєво впливають на процеси регенерації в нервовій системі при її пошкодженнях. Цей факт підтверджено низкою спостережень [17,27]. Наприклад, знайдено прис-корення регенерації аксонів у ЦНС під впливом тиреоїдних гормонів [17,27]. Так, П.М.Мантуло та співавтори (1979) такий вплив тиреоїдних гормонів на нервову тканину пояснюють тим, що пошкодження аксонів призводить до втрати специфічності МН та повернення їх у більш ранній період онтогенезу, і тому, на думку авторів, вони стають більш чутливими до дії цих гормонів [11]. Зроблено припущення, що тиреоїдні гормони не тільки прискорюють ріст аксонів та процеси їх мієлінізації, а й активно впливають на синаптичні зв'язки МН у період хроматолітичних змін [11]. Тиреоїдні гормони здатні прискорювати процеси синтезу білків у нейрональних утвореннях в умовах, коли від-булося пошкодження аксонів [27]. Завдяки здат-ності тиреоїдних гормонів підсилювати мета-болічні процеси в нейрональних утвореннях можливе прискорення процесів відновлення даних структур у випадку їх пошкодження. Відомо, що за умов пошкодження СМ відбу-ваються метаболічні зміни, які призводять до різкого погіршення функціональних можли-востей спінальних рефлекторних центрів. І в цьому стані було помічено [21], що відбувається підвищення концентрації трийодтироніну. Це можна сприймати як компенсаторну реакцію організму, направлену на зменшення нега-тивного ефекту пошкодження СМ.

У ряді дослідів [25] показано, що тироксин можна використовувати як засіб для відновлення функцій СМ у випадку його пошкодження.

Характерно, що в цих дослідженнях після стискання СМ, протягом декількох днів проводилася його обробка трийодтироніном або тироксином, і в результаті таких корегуючих маніпуляцій функції СМ досить швидко відновлювалися [25].

**Особливості впливу ГТ на властивості окремих нейронів СМ.** СМ складається із багатьох нейрональних компонентів, кожен з яких відіграє свою важливу роль. На жаль, питання про особливості впливу тиреоїдних гормонів на функцію окремих нейронів, особливо СМ, багато в чому і тепер залишається без відповіді. Так, ще в 1972 році R.A.Davidoff та H.M.Ruskin [28] досліджували вплив тироксину на окремі нейрони при інтранейрональному введенні даного гормону. Було виявлено, що тироксин та трийодтиронін здатні викликати виразне збудження кіркових, гіпоталамічних та спинномозкових нейронів. У досліджах на нейронах СМ спостерігалось особливо виражене підсилення біоелектричних відповідей [7, 8, 9, 16, 28].

Відомо, що тироліберин здатен індукувати деполяризацію нейронів, причому така деполяризація збігається з суттєвим підвищенням частоти їх спонтанного розряду [55]. Виявлено, що тиреоїдні гормони здатні викликати значне зниження опору мембрани (10-20%), і цей ефект стійкий [55]. Даний ефект пов'язаний з підвищенням струму через мембрану для іонів натрію та кальцію, які мають більш позитивний рівноважний потенціал, ніж потенціал спокою [55]. Трийодтиронін теж має прямий ефект дії на мембрану нейронів, викликаючи як зміни рівня МП, так і зміни особливостей перебігу ПД цих клітин [31]. Показано зменшення опору мембрани під впливом цих гормонів. Висувається припущення, що такі зміни викликаються модифікаціями трансмембранної іонної кінетики, причому головна роль належить іонам кальцію [31].

Інтернейрони складають майже 97% від загальної кількості нейронів СМ, тому зацікавленість тим, як вони будуть функціонувати в умовах дії підвищеної концентрації тиреоїдних гормонів, має великий інтерес для науковців. Відомо, що трийодтиронін впливає на функціональний стан інтернейронів, що було доказано в експериментах на ЦНС, де спостерігали залежність даного типу нейронів від впливу цих гормонів [39].

Відносно особливостей функціонування мотонейронів СМ за умов дії тиреоїдних гормонів встановлено, що під впливом тироксину відбу-

ваються зміни їх відповідей [2, 11]. Найбільш ґрунтовно вивчено вплив тироліберину на електрофізіологічні властивості МН СМ. Виявлено, що тироліберин прямо впливає на функціональний стан МН СМ [54] – при аплікації на поперекові МН він викликав їх деполяризацію, яка виникала з великим латентним періодом і трималася протягом тривалого часу [54], супроводжуючись зниженням провідності мембрани МН, що суперечить даним Du Pont (1990 р.), який показав, що у випадку впливу трийодтироніну, навпаки, провідність мембрани збільшувалась [31]. Із сказаним вище співпадають факти, отримані G.Lacey та співавторами (1989 р.) [51], які також виявили деполяризаційний вплив тироліберину на мембрану МН жаби, але це не супроводжувалося змінами вхідного опору мембрани.

Встановлено підвищення амплітуди ПД МН за умов дії тироліберину [51]. Крім того, показано, що тироліберин здатен підвищувати амплітуду високопорогових ЗПСП, викликаних стимуляцією дорсальних корінців [51]. Вважається, що такі зміни виникають внаслідок виділення збуджуючого нейромедіатора із пресинаптичних нервових закінчень на МН за умов дії тироліберину [51]. Ці факти підтримують дані, згідно з якими тироліберин може підсилювати збуджуючу синаптичну передачу на МН [50]. Дещо раніше було встановлено [41], що тироліберин здатен стимулювати вхідний струм, який супроводжується зменшенням мембранної провідності. Показано [41], що тироліберин збуджує МН шляхом блокування калієвої провідності, яка має місце при МП. У дослідженнях Н-рефлексу СМ у людей при введенні тироліберину показана значна чутливість пулу МН до дії цього гормону. Значно підвищується Н-рефлекс [35]. Такий вплив на МН може реалізовуватися і через дофамінергічні структури [35].

Відомо, що МН у процесі свого розвитку знаходяться в прямій залежності від впливу тиреоїдних гормонів, які керують та коригують їх розвиток [42]. Тироксин впливає на кількість МН в СМ [42], визначає розмір пулу МН СМ. При гістологічному дослідженні МН СМ за умов ГТ виявлено зменшення їх соми та ядра; ця закономірність розповсюджується на всі спинномозкові МН [46]. I.Barakat-Walter та співавтори (2000 р.) [29] встановили, що гіпотиреоз викликав суттєве зменшення як числа, так і розмірів нейронів у СМ, крім того, цей стан викликав суттєві зміни в розташуванні аксонів та дендритів. Ці ж автори показали, що гіпотиреоїдний стан викликав суттєві зміни,

особливо в розвитку сенсорних нейронів [29]. Зроблено висновок, що розвиток СМ, його заднього корінця та всього спинномозкового нейронного пулу залежить від впливу тиреоїдних гормонів [29]. На думку M.Dubois-Dolcq [32], ці гормони виступають як фактор росту в центральній та периферичній нервовій системі, стимулюючи диференціацію та ріст нейронів, олігодендроцитів. Таким чином, можна бачити, що як морфологічні властивості МН, так і особливості їх функціональної активності суттєво залежать від впливу тиреоїдних гормонів [42, 46].

Трийодтиронін здатен протягом тривалого часу (від 6 до 12 годин) стимулювати пасивний вихід іонів калію та натрію на збудливих мембранах. Крім того, під впливом цього гормону змінюється активність натрій-калієвої АТФ-ази, яка корелює із підвищенням швидкості потоків натрію та калію. Цікаво, що D.Pothoff у 1997 році [57] при вивченні олігофренії, яка виникає внаслідок гіпотиреозу, зробив у своїх дослідженнях досить цікаві висновки, що такий стан може розвиватися внаслідок збільшення щільності натрієвих струмів у нейронах

гіпокампа у новонароджених щурів під впливом дефіциту тиреоїдних гормонів. Причина таких змін пов'язана зі станом натрій-калієвої-АТФ-ази. Зроблено висновок, що тиреоїдні гормони змінюють нейронні швидкості проведення та впливають на інтенсивність реакцій ЦНС на зовнішні та внутрішні чинники [57].

Тиреоїдні гормони регулюють також кальцієві струми на мембрані нейронів шляхом впливу на відкриття та закриття цих каналів, можливо, діючи таким чином на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію і, відповідно, на кальцій-активовані калієві канали [30].

Таким чином, виходячи з матеріалів, які було проаналізовано, можна заключити, що тиреоїдні гормони суттєво впливають на властивості моторних систем СМ через механізми зміни в кінетиці трансмембранних нейронних процесів, модуляції процесів збудливості окремих нейронів, нервових шляхів, структури нервово-м'язової системи, регулювання процесів диференціювання та росту даних утворень, регуляцію зміни їх чутливості до нейромедіаторів шляхом модифікації інтенсивності метаболізму або підвищення чутливості до цих речовин.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аномально підвищені відповіді спинного мозку, викликані дією тироксину, тироліберину або 4-амінопіридину / Неруш П.О., Макий Є.А., Краюшкіна І.А., Родинський О.Г. // Фізіол. журн. - 1998. - Т. 44, №3. - С. 47-48.(67).
2. Беженару І.С., Постолаке Д.П. Изучение особенностей электрической активности некоторых подкорковых образований мозга под действием тироксина // Физиология. ядер головного мозга. - Кишенев, 1970. - С. 24-35.
3. Вызванная активность афферентных и эфферентных волокон седалищного нерва у крыс в условиях экспериментального гипертиреоза / Е.А. Макий, П.А. Неруш, А.Г. Родинский, В.А. Мякушко // Нейрофизиология = Neurophysiology. - 2002. - Т.34, №1. - С. 51-59.
4. Гутман А.М. Биофизика внеклеточных токов мозга. - М.: Наука, 1980. - 184 с.
5. Исследование вегетативных и двигательных функций в условиях моделирования с помощью L-тироксина тиреотоксикоза / Неруш П.А., Макий Е.А., Родинский А.Г. и др. // Архив клинич. и эксперим. медицины. - 2000. - Т. 9, №1. - С. 138-139.(69).
6. Казаков В.М. Двигательная иннервация мышечных волокон при тиреотоксической миопатии // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. - 1991. - Т. 100, №6. - С. 75-81.
7. Макий Е.А., Неруш П.А., Родинский А.Г. Параметры потенциала дорсальной поверхности спинного мозга крыс при экспериментальном гипертиреозе // Нейрофизиология = Neurophysiology. - 2001. - Т.33, №4. - С. 279-285.

8. Макий Е.А., Родинский А.Г. Влияние длительной афферентной активации на сегментарные рефлекторные ответы у белых крыс и модификация этих эффектов тироксином и 4-аминопиридином // Нейрофизиология = Neurophysiology. - 2004. - Т.36, №3. - С. 214-221.
9. Макий Є.А., Родинський О.Г., Гузь Л.В. Характер моносинаптичних рефлекторних реакцій спинного мозку білих щурів за умов системної дії тироксину та 4-амінопіридину // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2004. - №2. - С. 16-20.
10. Мантуло П.М., Макий Е.А., Сердюченко І.Я. Моносинаптические рефлекторные реакции после тиреоидэктомии или введения аурантина у животных с перерезанным седалищным нервом // Физиол. журн. - 1982. - Т. 28, №2. - С. 145-149.(60)
11. Мантуло П.М., Макий Е.А., Сердюченко І.Я. Сегментарные рефлекторные реакции спинного мозга крыс после перерезки седалищного нерва и введения тироксина // Физиол. журн. - 1979. - Т. 25, №5. - С. 492-496.(59)
12. Неруш П.О., Макий Є.А., Родинський О.Г. Вікові особливості функціонування нервово-м'язової системи щурів за умов гіпертиреозу // Фізіологічний журнал. - 2001. - Т.47, №5. - С. 12-17.
13. Патогенез двигательных расстройств при тиреотоксикозе / Гольбер Л.М., Гайдина Г.А., Игнатков В.Я., Алиев М.Н. / Под ред. Гольбера Л.М. -М.: Медицина, 1980. - 208 с.

14. Родинський О.Г. Аналіз активності холінорецепторів скелетного м'язу в умовах експериментального гіпертиреозу // Одеський медичний журнал. - 2001. - Т.68, №6. - С. 33-35.
15. Родинський О.Г. Збудження та гальмування в моносинаптичних рефлекторних дугах білих щурів за умов спінальної суперрефлексії // Фізіологічний журнал. - 2006. - Т.52, №1. - С. 94-100.
16. Родинський О.Г. Особливості потенціалу дорсальної поверхні спинного мозку за умов спінальної суперрефлексії різного генезу // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2005. - №1. - С. 24-29.
17. Сердюченко І.Я., Коропова Г.Е., Щербина М.Б. Особенности сегментарных рефлексов после повреждения седалищного нерва у тироксинизированных крыс // Нейрофизиология. - 1992. - Т. 24, №6. - С. 653-659.
18. Фролькис В.В., Танин С.А., Марцинко В.И. Влияние гормонов на скорость аксонного транспорта в вентральных корешках спинного мозга крыс // Нейрофизиология. - 1990. - №4. - С. 459-464.
19. Хамитов Х.С., Богданов Э.И. Влияние тироксина на скелетные мышцы с наследственно детерминированной миодистрофией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1996. - №5. - С. 640-649.
20. A central nerve conduction study in hypothyroidism: before and after thyroxine replacement / Lai C.L., Lin R.T., Tai C.T. et al. // Kaohsiung J.Med.Sci.-1998.-Vol.14, N 12.-P.743-750.
21. Bauman W.A., Spungen A.M. Metabolic changes in persons after spinal cord injury // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. -2000.-Vol.11, N1.- P.109-140.
22. Berlit P., Mahlberg U., Usadel K.H. Zur Frage der Polyneuropathie bei Hyperthyreose - neue klinisch-neurophysiologische Studie // Schweiz.Arch.Neurol. Psychiat.-1992.-N1.-P.81-90.
23. Brodie C., Sampson S.R. Characterization of thyroid hormone effects on Na channel synthesis in cultured skeletal myotubes: role of Ca<sup>2+</sup> myotubes // Endocrinology.-1989.- N 2.-P.842- 849.
24. Brodie C., Sampson S.R. Characterization of thyroid hormone effects on membrane potential and Na-K pump in cultured rat skeletal myotubes // Neuromuscular Function. -Amsterdam etc, 1989.-P.585.
25. Changes in thyroid hormones, thyroid stimulating hormone and cortisol in acute spinal cord injury / Tator C.H. Bugaresti J.M., Silverberg J.D. et al. // Paraplegia.-1992.-Vol.30, N6.-P.401-409.
26. Clarke K.A., Djouhri L. TRH analogue antagonizes stimulus evoked inhibition of ventrobasal thalamic transmission in the anaesthetized rat // J.Physiol.-1991.-P.370.
27. Cook R.A., Kiernan J.A. Effect of triiodothyronine on protein synthesis in regenerating peripheral neurons // Exp.Neurol.-1976.-Vol.52, N3.-P.515-524.
28. Davidoff Robert A., Ruskin Howard M. The effects of microelectrophoretically applied thyroid hormone on single cat central nervous system neurons // Neurology.-1972.-Vol.1, N5-P.467-472.
29. Differential effect of thyroid hormone deficiency on the growth of calretinin-expressing neurons in rat spinal cord and dorsal root ganglia / Barakat-Walter I., Kraftsik R., Kuntzer T. et al. // J.Comp.Neurol.-2000.-Vol.426, N4.-P.519-533.
30. Du Pont J.S. Triiodothyronine (T<sub>3</sub>) affects the calcium current in GH3 cells // Ann. endocrinol.-1989.-N2.-P.154.
31. Du Pont J.S. Triiodothyronine affects the electrical properties of GH3 cells // Acta Endocrinol.-1990.-Vol.123, N1.-P.51-60.
32. Dubois-Dalcq M., Murray K. Why are growth factors important in oligodendrocyte physiology? // Pathol.Biol.(Paris).-2000.-Vol.48, N1.-P.80-86.(141)
33. Dulange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage // Postgrad.Med.J.-2001.-Vol.77, N9.-P.217-220.
34. Effects of thyroid and parathyroid hormones on muscular activity / Carocchia L., Williams D.A., Wrigth A. et al. // Proc.Austral.Physiol.and Pharmacol.Soc.-1988. - P.19-71.
35. Effects of TRH-T on spinal motoneurons in man / Raffaele Rocco, Cosenito Emanuele, Anicito Maria B. et al. // Neuro Report.-1992. N11.-P.1017-1018.
36. Effect of thyroid status on brain catecholamine biosynthesis in adult rats: assessment by a steady-state method / Harris P.E., Dieguez C., Lewis B.M., Hall R. et al. // J.Endocrinol.-1986. - N3.-P.383-389.
37. Effects of triiodothyronine on resting membrane potential of primary cultured rat submandibular gland cells / Brant H.J., Eng S.P. Klein L.E. et al. // Cell Biol.Int.Repts.-1988. - N 12.-P.1027-1036.
38. Effects des hormones thyroïdiennes sur /les modifications des muscles squelettiques sur des rats suspendus / Guezennec C.Y., Bigard A.X., Merino D. et al. // Arch.int.physiol. et biochim.-1990. -N3.- P.260.
39. Expression of type 3-iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems / Guadano-Ferraz A., Escamez M.J., Rausell E. et al. // J.Neurosci.-1999.-Vol.19, N 9.-P.3430-3439.
40. Everts M.E. Effects of thyroid hormones on contractility and cation transport in skeletal muscle // Acta Physiol.Scand.-1996.-Vol.156, N 3.-P.325-333.
41. Fisher N.D., Nistri A. An unusual K<sup>+</sup> conductance of rat motoneurons in vitro is blocked by thyrotrophin-releasing hormone (TRH) // J.Physiol.-1991.-Vol.434. - P.27.
42. Goldberg J.F., Pollack E.D. Neuronal overload in the developing anuran lateral motor column in response to limb removal and thyroid hormone // J.Comp.Neurol.-1989.-Vol.283, N 4.-P.578-586.
43. Groß G. Effect of thyroid hormones on  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the rat cerebral cortex // Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.-1981. - N 1.-P.45-50.
44. Hofman M.H., Michler A., Mayer D.L. Thyroxine influences neuronal connectivity in the adult frog brain // Brain Res.-1989. - N1-2.-P.389-391.
45. Hofmann W.W., Denis E.H. Effect of thyroid hormone at the neuromuscular junction // Amer. J. Physiol.-1972. - N 2.-P.283-287.



46. Hypothyroidism in the rat results in decreased soleus motoneurone soma size / Bakels R., Nijenhuis M., Mast L. et al. // *Neurosci.Lett.*-1998.-Vol.254, N 3.-P.149-152.
47. Inhibition of cerebrospinal fluid formation by omeprazole / Lindvall-Axelsson M., Nilsson C., Owman C. et al. // *Exp.Neurol.*-1992.-Vol.115, N 3.-P.394-399.
48. Ismail-Beigi Famaraz, Gick Gregory G., Edelman Isidore S. Thyroid hormone regulation of Na, K-ATPase // *Horm., Thermogenesis, and Obesity: Proc. 18th Steenbock Symp., Madison, Wisc. – New-York, 1989. - P.269-278.*
49. Kaminsky P., Klein M., Duc M. La myopathie hypothyroïdienne. Approche physiopathologique // *Clin. Endocrinol.*-1992. - N4.-P.125-132.
50. Lacey G., Nistri A. THR enhances excitatory synaptic transmission on frog motoneurons in vitro // *J.Physiol.*-1988.-Vol.406. - P.151.
51. Lacey G., Nistri A., Rhys-Mitlang E. Large enhancement of excitatory postsynaptic potentials and currents by thyrotropin-releasing hormone (TRH) in frog spinal motoneurons // *Brain Res.*-1989. – N 2.-P.80-88.
52. Legrand Jacques. Hormones thyroïdiennes of maturation du système nerveux // *J.Physiol.*-1982.-Vol.5, N7.-P.78.
53. Nakane K., Kameyama Y. Effects of TRH-treatment on the motor behavior of infant Rolling mice Nagoya with genetic ataxia ( $tg^{rot}$ ) // *Teratology.*-1980. - N1.-P.20-21.
54. Nistri A. Electrophysiological studies of the mechanism of action of TRH on rat spinal motoneurons // *Pharmacol.Res.*-1990. – N 2.-P.363.
55. Osmanovic S.S. Excitatory action of thyrotropin releasing hormone on rat locus coeruleus neurons in vitro // *Period.Biol.*-1991.-Vol.93, N 2.-P.301-302.
56. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism / Misiunas A., Niepomniszcze H., Revera B. et al. // *Thyroid.*-1995.-Vol.5, N4.-P.283-286.
57. Potthoff O., Dietzel I.D. Thyroid hormone regulates  $Na^+$  currents in cultured hippocampal neurons from postnatal rats // *Proc.Roy.Soc.London.B.*-1997. – N 138.-P.367-373.
58. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and receptor to 1,25-dihydroxyvitamin D(3) / Baas D., Prufer K., Ittel M.E. et al. // *Glia.*-2000.-Vol.31, N 1.-P.59-68.
59. Rogister B., Ben-Hur T., Dubois-Dalcq M. From neural stem cells to myelinating oligodendrocytes // *Mol.Cell.Neurosci.*-1999.-Vol.14, N 4-5.-P.287-300.
60. Rubinstein I., Binah O. Thyroid hormone modulates membrane currents in guinea-pig ventricular myocytes // *Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.*-1999.-Vol.340, N 6.-P.705-711.
61. Sampson S.R., Bannett R.R., Shainberg A. Effects of thyroxine on transmembrane resting potentials of skeletal muscle cells in culture // *J.Neurosci.Res.*-1982.-Vol.8, N 4.-P.595-601.
62. Sickles D.W., Oblak T.G., Scholer J. Hyperthyroidism selectively increases oxidative metabolism of slowoxidative motor units // *Exp.Neurol.*-1987.-Vol.97, N 2.-P.90-105.
63. Simonides Warner S., van Hardeveld Cornelis. The postnatal development of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  transport activity in skeletal muscle of the rat is critically dependent on thyroid hormone // *Endocrinology.*-1989. – N 3.-P.1145-1153.
64. Tauboll E., Lindstrom S., Stokke K.T. Triiodothyronine and brain excitability // *Epilepsia.*-1990.-Vol.3, N 6.-P.713-717.
65. The expression pattern of the orphan nuclear receptor RORbeta in the developing and adult rat nervous system suggests a role in the processing of sensory information and in circadian rhythm / Schaeren-Wiemers N., Andre E., Kapfhammer J.P. et al. // *Eur.J.Neurosci.*-1997.-Vol.9, N 12.-P.2687-2701.
66. Thompson C.C., Potter G.B. Thyroid hormone action in neural development // *Cereb.Cortex.*-2000.-Vol.10, N 10.-P.939-45.
67. Thyroid hormone effects on neuronal differentiation during brain development: [Pap.] 4th Thyroid Sump. Brain and Thyroid Graz / Nunez J., Couchie D., Aniello F. et al. // *Acta. Med. Austr.*-1992. – N 1.-P.36-39.
68. Thyroid hormone regulation of  $\beta$ -adrenergic receptor number / Williams Z.T., Zefkawite R.S., Watanabe A.M. et al. // *J.Biol.Chem.*-1977. N 8.-P.2787-2789.

