

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема забезпечення точності й ефективності моторних навичок має важливе значення як при виробленні професійних рухів у осіб робітничих професій (Фролов Е.В., 2008), у фізіології спорту (Алексеев С.В., 2010; Лукашкова И.Л., 2012), при навчанні музикантів (Аврамова И.С., 2007), так і в медицині, зокрема при постінсультній реабілітації (Ковальчук В.В., 2008; Крицкая С.И., 2008), у практиці педагогів-дефектологів (Карпова Е.В., 2003) та ін.

Формування нових рухових навичок – складний багаторівневий процес, який дослідники (Солодков О.С., Сологуб О.Б., 2005; Степаненкова Е.Я., 2006) поділяють на три стадії: 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 за допомогою вироблення умовних рефлексів, формування домінанти, вироблення оперантних (інструментальних) умовних рефлексів дозволяли отримати опис феноменології процесу навчання і характеризували тільки зовнішню структуру рухів. Було запропоновано цілий ряд гіпотез і теорій щодо ієрархії і специфічності ролі моторних центрів, рухового динамічного стереотипу, внутрішньої моделі навички, рухового компоненту функціональної системи, формування систем гнучких і варіативних нервових ланцюгів, внутрішньої моделі руху та ін. Сама чисельність таких гіпотез свідчить і про складність процесу, і про відсутність єдності у поглядах дослідників. Для перевірки цих гіпотез і накопичення експериментального матеріалу уже багато десятиліть використовуються різноманітні методи – циклографії, фото- та відеореєстрації, динамометрії, гоніометрії, електроміографії (Гехт Б.М., 1990), реєстрації активності рухових одиниць (Персон Р.С., 1976), гістохімічного маркування нейронних систем (Майский В.А., 1983), реєстрації сумарних потенціалів у різних відділах ЦНС та імпульсної активності окремих нейронів у цих структурах (Evarts E., 1972; Василенко Д.А., Костюк П.Г., 1983; Storozhuk V.M., Bures J., 1984, Костюков О.І., 2011), електроенцефалографії (Павленко В.Б., 2009), транскраніальної магнітної стимуляції (Ugawa Y, Hanajima R., 2001). Отримані результати дозволили виділити певне коло мозкових центрів, причетних до формування моторних навичок, та визначити їх основні функції. Так, мозочку притаманна роль у програмуванні швидких балістичних рухів (Moroz V.M., Bures J., 1982), базальним гангліям – в ініціації повільних рухів (DeLong M., 1972), гіпоталамусу – у створенні мотиваційного фону (Казаков В.М. та ін., 2002), другому полю фронтальної кори щурів – у препрограмуванні дії та участі в спонуканні до неї (Йолтухівський М.В., 1999). У той же час первинній моторній корі відводилась роль церебрального „кінцевого шляху”, „переда-

точної інстанції” без чітко визначених функціональних особливостей. В останні роки увага до вивчення ролі моторної кори у програмуванні довільних рухів істотно підвищилася. Як було встановлено, у моторній корі під час формування нових моторних навичок інтенсифікується синаптогенез (Kleim J., 1996), посилюється експресія певних генів (Анохин К.В., 1997), відбувається реорганізація ділянок, мікростимуляція яких викликає скорочення різних груп м'язів передньої кінцівки (Hogg T, 2002), трансформуються попередні моторні програми (Павлова О.Г., 2010). 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 проведення в умовах 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).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є фрагментом планових наукових робіт кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова „Провести аналіз структурно-функціональних властивостей та регуляторних механізмів автоматизованих їждобувних реакцій з метою визначення їх організації” (№ державної реєстрації 0101U002566), „Встановлення закономірностей взаємодії структур головного мозку при керуванні рухами” (№ державної реєстрації 0108U008672). У її виконанні автору належать результати вивчення діяльності нейронних систем мозку щурів, залучених до формування і реалізації нової програми оперантного руху, контрольованого моторною корою.

Тема дисертації затверджена вченою радою Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (протокол № 7 від 24 лютого 2005 року) та проблемною комісією МОЗ і НАМН України „Фізіологія людини” (протокол № 4 від 8 жовтня 2008 року).

**Мета дослідження:** встановити часово-просторові закономірності функціонування моторної кори і пов'язаних з нею нейронних систем мозку під час формування програми та реалізації рухового компоненту оперантного їждобувного рефлексу в щурів.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити динаміку показників успішності рухової навички під час вироблення оперантного їждобувного рефлексу в щурів.

2. Встановити просторові характеристики ділянок моторної кори, стимуляція яких забезпечує скорочення м'язів робочої кінцівки щурів, на різних етапах вироблення нової рухової навички.

3. Встановити характеристики імпульсної активності нейронів моторної кори щурів, зареєстровану в гострому експерименті під час пасивних рухів передньої кінцівки, на різних етапах формування оперантної рухової навички.

4. Встановити особливості імпульсної активності нейронів у моторній корі щурів під час вироблення і реалізації рухової навички.

5. Виявити просторові особливості експресії білка ранньої відповіді c-Fos у нейронах різних структур головного та спинного мозку під час реалізації оперантного рефлексу.

6. Дослідити особливості експресії білка ранньої відповіді c-Fos у нейронах висхідних церебральних шляхів при електричній стимуляції м'язів в умовах гострого експерименту.

7. Здійснити аналіз експресії білка ранньої відповіді c-Fos і розподілу NO-синтезуючих нейронів у моторній корі щурів на різних етапах формування рухової навички.

*Об'єкт дослідження:* функціональні та структурні закономірності змін у церебральних нейронних системах, що супроводжують формування моторних програм.

*Предмет дослідження:* нейронні системи мозку щурів, залучені до формування і реалізації нової програми оперантного руху, контрольованого моторною корою.

*Методи дослідження:* механографічні (фото- та відеореєстрація рухів робочої кінцівки щура у перебігу вироблення оперантного рефлексу), електрофізіологічні (мікростимуляція ділянок мозку – для визначення ділянок моторної кори, залучених у керування рухами; реєстрація імпульсної активності окремих нейронів у гострих і хронічних експериментах – для встановлення особливостей функціонування моторної кори під час вироблення і реалізації рухової навички), імуногістохімічні та гістохімічні методи – для встановлення закономірностей функціонування церебральних центрів під час вироблення і реалізації оперантного рефлексу, методи математичної статистики – для кількісної обробки отриманих результатів.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Уперше встановлені часові закономірності формування стадій успішності досягнення цілі (початкової, перехідної, досконалої) моторного компонента оперантного рефлексу в щурів. Завдяки використанню однієї експериментальної моделі істотно уточнені причинно-наслідкові відношення змін фізіологічних процесів при засвоєнні нової навички. Уперше виявлено, що під час вироблення рухової навички в межах перехідної стадії спочатку (на 5-у добу) посилюється

приплив пропріоцептивної інформації в моторну кору, а потім (на 8-у 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 передує покращанню ефективності їждобувних рухів. Максимальні зміни виявлено на 1-у добу тренувань в шарах 5 і 6 (у нейронах виходу з кори), тоді як у нейронах шарів 2/3, які забезпечують внутрішньокортикальні зв'язки, максимум експресії білка припадає на 3-ю добу тренувань. Формування оперантного рефлексу не супроводжується значними змінами кількості NO-синтезуючих нейронів моторної кори, а забезпечується функціонуванням існуючих.

Уперше 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 щурів (в яких відбувається істотне підвищення рівнів активності у перебігу такого формування).

Уперше описано явище спряженої генерації імпульсної активності двома близько розташованими нейронами кори великих півкуль (феномен „парних нейронів”). Один із таких нейронів функціонує як „провідний”, а другий – як „супроводжувальний”.

**Практичне значення отриманих результатів.** 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.

Експериментально встановлений феномен „парних нейронів” може бути застосований як біонічний принцип у нейрокібернетиці при конструюванні модельних мереж. Конструктивний принцип оригінального багатоканального мікроелектрода перспективний для створення хронічно вживлених електродів при відновлювальних нейрохірургічних операціях і конструюванні нейромоторних протезів. Оригінальний телеметричний (безпровідний) малогабаритний передавач може бути використаний для реєстрації різноманітних фізіологічних показників в експериментах на лабораторних тваринах а також в клініці. Методика тривалого моніторингу імпульсної активності нейронів може бути застосована в дослідженнях дії нових фармакологічних препаратів (наприклад, ноотропів) на етапі доклінічного випробування.

За результатами проведеного дослідження підготовлені нововведення „Спосіб позаклітинної реєстрації потенціалу дії різних ділянок нейрона” (№321/29/08) та „Пристрій для телеметричної передачі імпульсної активності

нейронів” (№322/29/08), що включені до „Реєстру галузевих нововведень МОЗ України” (випуск 28-29, 2008).

У науково-дослідну роботу Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України впроваджено малогабаритний телеметричний передавач фізіологічних показників та оригінальний конусний багатоканальний металевий мікроелектрод. У роботі Вінницького національного технічного університету принцип феномену „парних нейронів” використано у роботах зі створення штучних нейронних мереж.

Отримані у роботі феноменологічні дані щодо діяльності кори головного мозку та інших структур ЦНС при оперантній моторній активності та теоретичні інтерпретації цих фактів використовуються в навчальному процесі на кафедрі загальної психології Таврійського національного університету імені В.І. Вернадського, на кафедрі фізіології людини і тварин ННЦ „Інститут біології” Київського національного університету імені Тараса Шевченка, на кафедрах фізіології: Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Донецького національного медичного університету імені М. Горького, Одеського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”, Одеського національного університету імені І.І. Мечникова, ДЗ „Дніпропетровська медична академія МОЗ України”, Запорізького державного медичного університету, ДУ „Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського”, ДЗ „Луганський державний медичний університет”, ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”, ДВНЗ „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, на кафедрі фізіології імені Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором особисто проведено аналіз вітчизняних та зарубіжних наукових джерел відповідно до теми дослідження, опановані методи досліджень, проведено систематизацію та статистичну обробку отриманого матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написано всі розділи дисертації. Спільно з науковим консультантом сформульовано тему, мету та задачі дослідження, проведено обговорення результатів. Робота виконана на базі акредитованої лабораторії експериментальної нейрофізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова за участю її співробітників. Автор вдячний за допомогу в освоєнні імуногістохімічних методик і у виконанні відповідних досліджень науковим співробітникам Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України д.б.н. В.О. Майському, к.б.н. О.І. Пілявському, к.б.н. А.В. Мазниченко; за технічне забезпечення експериментів – інженерам ВНМУ В.В. Чечелю і С.В. Таранову.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи були оприлюднені на XVI з'їзді Українського фізіологічного товариства (Вінниця, 2002), III конференції Українського товариства нейронаук (Донецьк, 2005), I, II, III з'їздах фізіологів СНД (Сочі, 2005; Кишинів, 2008; Ялта, 2011), Європейському з'їзді фізіологічних товариств (Мюнхен, 2006), XVII з'їзді Українського фізіологічного товариства (Чернівці, 2006), IV конференції Українського товариства нейронаук (Донецьк, 2008), V Міжнародній науковій конференції „Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі та патології” (Київ, 2010), у матеріалах IV Східноєвропейської та Середземноморської конференції „Дитячий церебральний параліч та розвиваюча медицина” (Ейлат, 2008), Всеросійської науково-практичної конференції „Високі технології, фундаментальні та прикладні дослідження в медицині і фізіології” (Санкт-Петербург, 2010), на сайті інтернет-конференції „Інноваційний потенціал української науки – XXI століття”, <http://nauka.zinet.info/8/vlasenko.php> (Запоріжжя, 2010), на Всеукраїнській науково-практичній конференції „Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології” (Полтава, 2010), на II Міжнародному симпозіумі пам'яті професора Володимира Скока „Молекулярні механізми регуляції синаптичної передачі” (Київ, 2012).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 43 роботи, з яких – 1 монографія, 22 статті у фахових виданнях (у тому числі 1 – у Німеччині, 2 – у Росії, 10 – у виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз), 3 деклараційні патенти України на корисні моделі; решту робіт – у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій та з'їздів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 334 сторінці друкованого тексту і складається з переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, опису загальної методики та основних методів дослідження, семи розділів опису власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел (з яких 158 викладені кирилицею, 483 – латиницею). Роботу ілюстровано 118 рисунками та 12 таблицями. Список використаних джерел, ілюстрації і таблиці займають 88 сторінку рукопису.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведено в акредитованій науково-дослідній лабораторії експериментальної нейрофізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (свідоцтва про атестацію № 002092 від 20.10.2004 р., № 000681 від 11.01.2008 р., № 015/12 від 01.03.2012 р.). Дослідження були проведені на 135 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 250-330 г, отриманих із віварію Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України. Усі експериментальні процедури вико-

нано відповідно до Європейської Директиви Ради Громад від 24 листопада 1986 р. (86/609/ЕЕС). Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова встановлено, що дослідження проведені у відповідності до основних біоетичних норм Гельсінської декларації та Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицини (1977), положень ВООЗ, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) та законів України (протокол №22 від 28 листопада 2007 р.).

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 у власній модифікації (Мороз В.М. та ін., 2010). За допомогою фото- та відеореєстрації оцінювали такі параметри рухів, як кількість спроб, необхідних для успішного захоплення харчової кульки, кількість захоплених кульок, загальна тривалість перебування передньої кінцівки в годівниці, тривалість окремих фаз руху, тривалість руху передньої кінцівки перед уведенням у годівницю.

*Для реєстрації імпульсної активності окремих нейронів* у гострому та хронічному експерименті використана оригінальна методика бездротової (телеметричної) багатоканальної передачі біоелектричної активності мозку. Система включає у свою структуру електрод, 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 атласа Paxinos G., Watson C., 1997) у виробленні та реалізації рухової програми виконували операцію вживлення мікроелектрода; після одужання тварини починали навчання із одночасною реєстрацією активності кортикальних нейронів. Під час дії кетамінового наркозу (200 мг/кг в/очеревинно) і місцевого знеболення голови щура фіксували в стереотаксичному апараті СЕЖ-4. Трепаніацію черепа виконували над ділянкою моторної кори стоматологічним бором. На тулуб тварини одягали спеціальну платформу-рюкзачок, виготовлену із шкіри та металевих елементів. Частиною хронічних експериментів було проведено з використанням

мініатюрного механічного мікроманіпулятора. Передавач із підсилювачами розташовувався в одному корпусі разом із акумуляторною батареєю (загальна маса 40 г, габарити –  $56 \times 30 \times 15$  мм). Передавач забезпечував роботу на фіксованій частоті 550 МГц, передачу аналогових сигналів за вісьмома каналами, 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 трепанацію 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  $300 \text{ с}^{-1}$  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 із електростимуляцією м'язів *m. trapezius, splenius* наркотизованим тваринам вводили три срібні хлоровані 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  $100 \text{ с}^{-1}$  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 уведені у м'язи, але електрична стимуляція не проводилася.

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/очеревино) 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, рН 7,4. Головний мозок тварини швидко видаляли і додатково фіксували протягом 12 год у параформальдегіді при  $+ 4 \text{ C}^0$ . Зафіксований головний мозок різали



на сегменти 0,8 - 1,2 см завтовшки з урахуванням представництва мозкових структур. Потім з метою кріопротекції такі сегменти витримували в розчині сахарози. На заморожуючому мікротомі з сегментів мозку готували фронтальні зрізи завтовшки 40 мкм з кроком 200 мкм. Зрізи переносили в лунки для забарвлення. Імуногістохімічне виявлення Fos-імунопозитивних (Fos-іп) ядер активованих нейронів проводили за допомогою стандартного авідин-біотин-пероксидазного методу (Hsu S. et al., 1981) 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 (Vincent S., Kimura H., 1992). Для цього забарвлені на c-Fos зрізи витримували 1 год при 37°C<sup>0</sup> у 0,1 М фосфатного буфера (рН 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 β-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 площею 200 × 200 мкм<sup>2</sup>.

*Для статистичної обробки* числових даних використовували пакет „STATISTICA 5.5” (належить ЦНІТ ВНМУ імені М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). 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 Стьюдента, 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 дослідження та їх аналіз.** Дослідження механізмів формування рухової програми почато 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-й день до  $1,24 \pm 0,08$  наприкінці реєстрації. Аналіз залежності кількості рухів з успішним захопленням харчової кульки від тривалості навчання дозволив виявити типову динаміку процесу вироблення оперативної навички. Для наступного аналізу і порівняння з іншими характеристиками процесу навчання використовували запропонований нами показник - обернену що-

до 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 швидке удосконалення навички, „впрацьовування” (індекс успішності з 0,43 збільшувався до 0,65). У наших дослідженнях ця перехідна стадія тривала з 6-ї до 8-ї доби навчання. Надалі, після 8-го дня, 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 (із 1-ї до 5-ї доби), перехідну (із 6-ї до 8-ї доби) та досконалої навички (із 9-ї доби). „Вузловими” періодами вироблення навички визнано 1-у, 5-ту, 8-му добу. Тому наступні дослідження проводили саме в ці дні, а стадію досконалого виконання додатково досліджували на 14-ту добу тренувань. Отже, схематично динаміка індексу успішності захоплення може бути представлена наступним чином.



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

Динаміку формування моторної навички можливо було визначити за кількістю захоплених кульок в межах фіксованого часу тренувальної сесії. Результати захоплення в перші п'ять днів варіювали на рівні від 10 до 20 кульок (середня величина  $18,5 \pm 5,3$ ), з повною позитивною динамікою, але відмінності зна-

ходилися 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 раза перевищувало цей показник на 5-й день ( $22,5 \pm 5,2$ ; ( $p < 0,01$ )); це вказувало на істотне і швидке удосконалення виробленої навички. Наступні дні характеризувалися немонотонним зростанням 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 (Kleim J. et al., 2001; Hogg T., 2002) диференціювали тільки 2 стадії формування оперантного рефлексу в шурів, а суттєве підвищення ефективності руху спостерігалось на 7-у добу навчання.

Загальний час перебування кінцівки в годівниці для ефективних їждобувних рухів змінювався наступним чином. У 1-й 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 ( $455,9 \pm 97,7$  мс). Середня загальна тривалість захоплення в перші п'ять днів, (тобто на початковій стадії формування моторної навички) дорівнювала  $407,1 \pm 57,3$  мс, протягом перехідної стадії (з 6-го по 8-й день) –  $371,7 \pm 31,3$  мс, а на стадії досконалої навички –  $339,6 \pm 25,6$  мс. Середня величина склала  $371,8 \pm 37,7$  мс в межах всього 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 вимірювання тривалості фази екстензії кінцівки свідчили, що лише в 1-й день ( $27,3 \pm 7,3$  мс) та в 2-й день ( $30,2 \pm 8,3$  мс) тренувань існувала певна „затримка” в реалізації початкових фаз їждобувного руху, що достовірно відрізняло результати перших днів від даних наступних днів. Після трьох днів тренувань даний показник ставав більш стабільнішим, із незначними коливаннями ( $18,8 \pm 4,1$  мс на 4-у добу,  $18,8 \pm 3,7$  мс на 5-у добу,  $18,7 \pm 3,2$  мс на 8-у добу та  $16,4 \pm 3,6$  мс на 14-у добу).

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

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

Середня тривалість фотозареєстрованої фази флексії кінцівки в перші п'ять днів (протягом початковій стадії) склала  $84,1 \pm 26,9$  мс, у перехідну стадію

–  $71,5 \pm 12,7$  мс, а на стадії наявності досконалої навички –  $68,6 \pm 12,2$  мс. Середня величина даного показника в межах всього періоду навчання дорівнювала  $73,0 \pm 13,7$  мс. Стабілізація тривалості цієї фази руху відбувалася на 3-й день тренувань.

Відеореєстрація у навчених тварин дозволила встановити тривалість фази рухового акту перед уведенням передньої кінцівки в годівницю. Ця фаза мала наступні варіанти. Підіймання кінцівки від підлоги, швидке розгинання в ліктьовому суглобі та підведення до входу в годівницю тривало в середньому  $228,9 \pm 11,1$  –  $298,7 \pm 18,8$  мс. У разі початкового розташування кінцівки в піднятому положенні перед підведенням кінцівки до входу в годівницю ця складова була значно коротшою ( $130,7 \pm 4,2$  –  $280,0 \pm 23,5$  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-ту добу склав 520 %.

**Картування зон моторної кори, залучених у керування рухами передньої кінцівки, за допомогою мікростимуляції.** Електростимуляція моторної кори могла викликати ефекти у вигляді скорочень м'язів передньої кінцівки, задньої кінцівки, шиї, голови, язика, вібрис, нижньої щелепи. До вироблення моторної навички були причетними м'язи практично усіх груп (що забезпечувало формування відповідної пози), але точне захоплення харчової кульки виконувалося в першу чергу завдяки скороченням м'язів робочої кінцівки. Тому наступний аналіз був зосереджений на виявленні еферентної кортикальної ланки, відповідальної за рухи контралатеральної передньої кінцівки у незалежних групах щурів, обстежених до тренування (контрольних), після 1-ї, після 5-ї, 8-ї та 14-ї 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  $6,41 \pm 0,76$  мм<sup>2</sup>, після 1-го дня тренувань –  $6,73 \pm 0,61$  мм<sup>2</sup>, на 5-ту добу –  $7,00 \pm 0,56$  мм<sup>2</sup>, на 8-му –  $6,97 \pm 0,97$  мм<sup>2</sup>, а на 14-ту добу –  $7,39 \pm 0,45$  мм<sup>2</sup>. Дисперсійний аналіз (ANOVA) результатів по п'яти групах щурів показав про те, що всі ці дані належать до однієї генеральної сукупності і не відрізняються між собою ( $F(4, 24) = 1,45$ ;  $p = 0,25$ ).

Загальна площа моторної кори, мікростимуляція якої викликала скорочення м'язів контралатеральної передньої кінцівки, поділялася на дві ділянки. Ростральна ділянка мала меншу площу, а позаду неї знаходилась більша за площею каудальна ділянка. Ростральна ділянка представництва передньої кінцівки демонструвала тенденцію до збільшення. Так, у групі контрольних (не навчених) тварин її площа дорівнювало  $1,21 \pm 0,32$  мм<sup>2</sup>, у тварин після 1-го дня тренування –  $1,25 \pm 0,29$  мм<sup>2</sup>, після 5-го дня –  $1,30 \pm 0,25$  мм<sup>2</sup>, після 8-го дня –

$1,47 \pm 0,62 \text{ мм}^2$ , а на 14-ту добу –  $1,47 \pm 0,39 \text{ мм}^2$ . 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. Площа каудальної ділянки також мала тенденцію до збільшення по мірі зростання ступеня тренуваності навички. Так, у нетренованих щурів площа становила  $5,21 \pm 0,57 \text{ мм}^2$ , після 1-го дня тренування –  $5,48 \pm 0,72 \text{ мм}^2$ , після 5-го дня –  $5,70 \pm 0,65 \text{ мм}^2$ , після 8-го –  $5,54 \pm 0,45 \text{ мм}^2$ , а на 14-ту добу –  $5,99 \pm 0,26 \text{ мм}^2$ . Дисперсійний аналіз результатів досліджень у цих п'яти груп щурів показав, що між вказаними значеннями площ немає вірогідних відмінностей ( $F(4, 24) = 1,67$ ;  $p = 0,18$ ).

Поглиблений аналіз даних мікростимуляції вказаних ділянок кори свідчить, що викликані ефекти у вигляді скорочення груп м'язів передньої кінцівки були неоднорідними. Окремі точки каудальної зони були представництвом м'язів, що забезпечують рухи пальців, але подразнення тих самих точок могло викликати рух у зап'ястку, у ліктьовому суглобі, або у плечовому суглобі. Часто подразнення однієї точки ініціювало рух у двох суміжних анатомічних утвореннях. Тому було окремо виділено дві зони і проаналізовано ділянки кори, одна з яких була відповідальною за рухи дистальних відділів передньої кінцівки – зап'ястка і пальців, тоді як стимуляція другої зони викликала рухи в проксимальних відділах – у плечовому і ліктьовому суглобах. Площа зони представництва дистальних відділів передньої кінцівки щурів у процесі навчання демонструвала тенденцію до збільшення за рахунок зменшення площі зони представництва проксимальних відділів.

Встановлено, що у нетренованих щурів площа зони представництва дистальних відділів передньої кінцівки становила  $1,85 \pm 0,31 \text{ мм}^2$ , після 1-го дня тренування –  $2,18 \pm 0,32 \text{ мм}^2$ , після 5-го дня –  $2,58 \pm 0,29 \text{ мм}^2$ , після 8-го –  $2,82 \pm 0,50 \text{ мм}^2$  і після 14-ти днів тренування –  $4,42 \pm 0,56 \text{ мм}^2$ . 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-ту добу тренування була значимо більшою порівняно з аналогічною площею в інтактних тварин на 1-й, 5-й 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 передньої кінцівки (рис. 2, B). При цьому забезпечується прицільне виконання рухової задачі, що реалізується точними рухами пальців і зап'ястка. Звертає на себе увагу той

факт, що відповідні процеси зміщені в часі. Рівня завершеності першим досягає зовнішній прояв моторної програми – реалізація автоматизованого руху із досягненням харчової кульки (на 8-му добу тренування). Максимальні значення ж площі відповідної ділянки кори спостерігались на 14-ту добу тренувань.

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

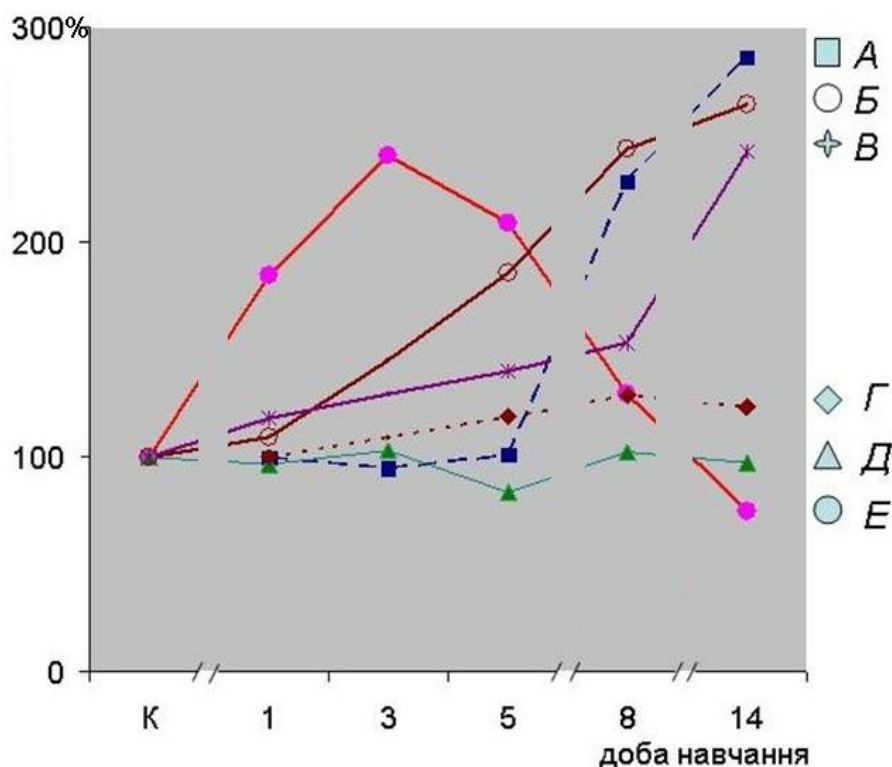


Рис. 2. Динаміка нормованих показників фізіологічних процесів під час вироблення оперантного рефлексу. Вісь абсцис – дні тренувань, вісь ординат – рівень показників у відсотках: за 100 % взято рівень показників у 1-у добу тренування для А, Г та рівень контрольної („К”) групи - для Б, В, Д, Е. А – індекс успішності захоплення харчової кульки, Б – частка нейронів моторної кори, які реагують на пропріоцептивні стимули, В – нормована площа зони кори, при електростимуляції якої виникають рухи пальців та зап'ястка, Г – частка нейронів кори, які реагують під час оперантного їждобувного руху контралатеральної передньої кінцівки, Д – відносна кількість НАДФ-Н-діафоразореактивних нейронів моторної кори, Е - відносна кількість Fos-імунопозитивних нейронів усіх шарів моторної кори.

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

пропріоцептивні стимули. Слід зауважити, що моделювання природного руху здійснювалось шляхом переміщення передньої кінцівки вперед, а потім назад. Оскільки рух був неоднорідним, відповідні реакції нейронів були складними.

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.

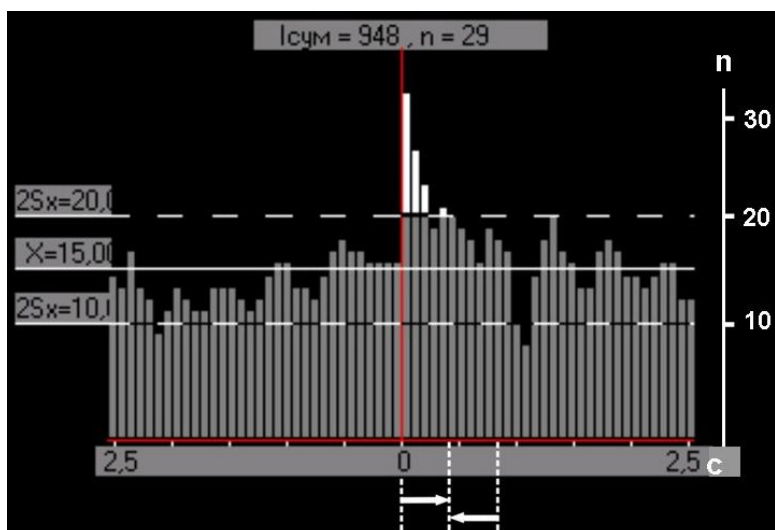


Рис. 3. Перистимульна гістограма імпульсної активності нейрона моторної кори ( $h = 1760$  мкм), відведеної під час пасивного руху контралатеральної передньої кінцівки. Збуджувальна фазна рання реакція за типом „on-off”. Тут і надалі: по осі абсцис – час, с; епоха аналізу – 5 с, бін – 78,1 мс. Нульова 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.

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-ї, 5-ї, 8-ї та 14-ти діб 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-го дня тренування – 15,5 %, після 5-ї доби – 26,4 %, після 8-ї – 34,6 %, після 14-ї доби – 37,5 % нейронів. Результати досліджень подано в порівняльній табл. 1. Вірогідність відмінностей між частками нейронів, які реагують, нейронів двох вибірок визначено за допомогою критерію Фішера  $\varphi$ . Покроковим аналізом між показниками 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-го дня тренування свідчить про наявність відмінностей на 95 % рівня значущості ( $\varphi = 2,08, p < 0,05$ ). Порівняння показника нейронів, які реагують, між групою 5-го та 8-го дня тренування свідчить про відсутність відмінностей ( $\varphi = 1,33, p > 0,05$ ). Порівняння показника нейронів, які реагують, між групою 8-го 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-го, 8-го, 14-го дня тренування встановлено наявність суттєвих відмінностей ( $p < 0,01$ ) у частці нейронів, які реагують (5-го дня  $\varphi = 2,32$ , 8-го 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 превалював 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-го дня; 2,8 % – після 8-го; 6,3 % - після 14-го дня).

У реакцій збуджувального типу в міру набуття рухової навички також спостерігалась тенденція до збільшення частки у досліджених групах (11,3 % – у нетренованих; 11,2 % – після 1-го дня тренування; 24,8 % – після 5-го дня; 31,8 % – після 8-го; 31,3 % – після 14-го дня). Достовірні відмінності від частки нейронів зі збуджувальною реакцією в контрольній групі визначалися на 5-й, 8-й та 14-й дні тренування.



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 %
			12; 11,3 %			
1-а доба	116; 100 %	18, 15,5 %	6; 5,2 %	4; 3,4 %	3; 2,6 %	5; 4,3 %
			13; 11,2 %			
5-а доба	121; 100 %	* 32 26,4 %	15; 12,4 %	8; 6,6 %	7; 5,8 %	2; 1,7 %
			30*; 24,8 %			
8-а доба	107; 100 %	37 * 34,6 %	13; 12,1 %	13*; 12,1%	8; 7,5 %	3; 2,8 %
			34*; 31,8 %			
14-а доба	96; 100 %	36 * 37,5 %	14; 14,5 %	9*; 9,4 %	7; 7,3 %	6; 6,3 %
			30*; 31,3 %			

Примітка: знаком \* позначено випадки достовірних відмінностей ( $p < 0,01$ ) показника від відповідного показника у контрольній групі.

Частки нейронів, які реагують у різних за ступенем тренуваності експериментальних тварин демонструвала пряму залежність від тривалості навчання. Привертає увагу той факт, що статистично значимі відмінності від показника контрольної групи ( $p < 0,01$ ) спостерігалися після 5-го дня тренування. Це відповідає завершенню початкової стадії формування моторної навички, коли вплив сенсорної інформації до нейронів моторної кори вже збільшився, але успішність виконання їждобувного руху ще не зростає.

Додатково було проаналізовано результати позаклітинного відведення фонові імпульсної активності 156 нейронів первинного моторного поля кори нетренуваних щурів у гострому експерименті. Така активність у 30 нейронів (19,2 %) мала складну комплексну форму. (рис. 4, В). Це виявилась активність двох близько розташованих кортикальних клітин, імпульсація яких була причинно 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 ней-

ронах складала від 0,5 до 200  $\text{с}^{-1}$ . 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.

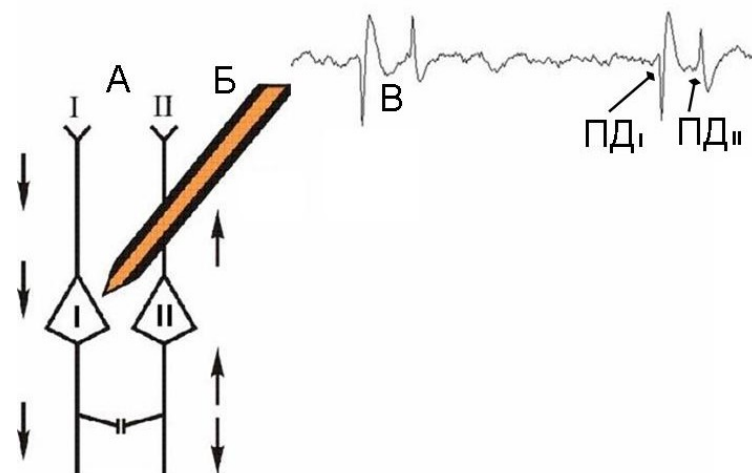


Рис. 4. Гіпотетична схема зв'язку у парі нейронів моторної кори із спряженою імпульсною активністю; інтерпретація дискордантності потенціалів дії (ПД) першого (I) та другого (II) нейронів. А – розташування обох нейронів і послідовність та напрямок руху потенціалів, Б – мікроелектрод; В – нейронограма: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

Результати крос-кореляційного аналізу між часом виникнення ПД у „провідному” (першому) та „супроводжувачому” (другому) нейронах ( $r = 0,98$ ;  $p < 0,05$ ) свідчило про практично не статистичний, а про функціональний характер зв'язку, а позитивний знак вказував збуджуючий характер останнього. Логічно виникало запитання – чи існує зворотний зв'язок між другим і першим нейронами. Детально описані принципи латерального і зворотного гальмування свідчать, що в таких сполученнях кореляційний зв'язок повинен бути сильним, і кореляція має бути негативною. 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 із спряженою активністю не відповідають схемі зворотного гальмування. Ці нейрони розташовані близько один до одного, генерують ПД протилежні за напрямком із 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 мережевій діяльності кори великих півкуль.

**Імпульсна активність нейронів моторної кори, пов'язана із виробленням та реалізацією оперантних рухів в умовах хронічного експерименту.** Оцінюючи в цілому імпульсну активність нейронів моторної кори, зареєстровану під час вироблення оперантного рефлексу у вільнорухомих тварин, можна вказати на наявність її кореляції із моментом реалізації руху, існування як збуджувальних, так і гальмівних реакцій, фазних і тонічних реакцій, реакцій, що випереджають початок руху, і таких, що виникають після цього початку.

На рис. 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). Раніше за допомогою швидкісної відеореєстрації з наступним покадровим аналізом ми встановили структуру і час руху кінцівки поза годівницею (тривалість 230 -300 мс). Враховуючи викладене вище, активація за 470 мс до нульової відмітки часу означає, що випереджаюча збуджувальна реакція такої кортикальної одиниці відбувалась за 150 -170 мс до початку скорочення м'язів робочої кінцівки.

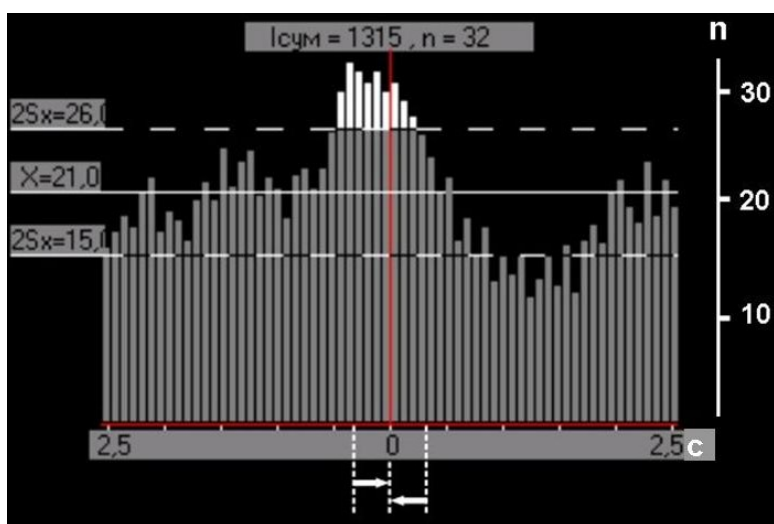


Рис. 5. Перистимульна гістограма активності нейрона моторної кори ( $h = 1150$  мкм) під час реалізації оперантного їждобувного руху контралатеральної передньої кінцівки. Збуджувальна тонічна реакція. За нульову відмітку взято момент початку фотозареєстрованого руху кінцівки в межах годівниці. Стрілка праворуч – тривалість фази екстензії кінцівки поза межами годівниці, стрілка ліворуч – тривалість руху кінцівки в межах годівниці. Решта позначень така ж, як на рис. 3.

Найбільш ранні імпульсні реакції нейронів моторної кори проявлялись у вільнорухомих тварин за 100 – 170 мс до початку скорочення м'язів кінцівки. Випереджаюча імпульсна активність нейронів є проявом моторної команди, яка

з кори великих півкуль передається по низхідних шляхах до рівня спинного мозку.

Узагальнені результати реєстрації імпульсної активності нейронів контра-латеральної моторної кори, які активувались під час здійснення їждобувних рухів передньою кінцівкою, подано у табл. 2. Була очевидною певна тенденція до більшої відносної кількості нейронів, які реагують, у тварин із більшим терміном тренування. Так, для тварин на 1-у добу тренування цей показник становив 45,0 % загальної кількості зареєстрованих нейронів, після 5-го дня – 53,3 %, після 8-го – 58,0 %, після 14-го дня – 55,2 %. Покроковий аналіз показників у групах свідчив, що між даними для 1-го та 5-го днів тренування не спостерігалося значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ). Різниця між кількостями на 1-й та 8-й дні була вірогідною ( $p < 0,05$ ), але для значень на 1-й та 14-й дні тренування вона не досягала згаданого рівня ( $p > 0,05$ ).

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

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-а доба	131; 100 %	59, 45,0 %	21; 16,0 %	11, 8,4 %	8; 6,1 %	19;
			40; 30,5 %			14,5 %
5-а доба	105; 100 %	56 53,3 %	18; 17,1 %	10; 9,5 %	7; 6,6 %	21;
			35; 33,3 %			20,0 %
8-а доба	112; 100 %	65 * 58,0 %	16; 14,3 %	17 *; 15,2%	5; 4,5 %	27 *;
			38; 33,9 %			24,0 %
14-а доба	87; 100 %	48 55,2 %	14; 16,1 %	8; 9,2 %	6; 6,9 %	20;
			28; 32,2 %			22,9 %

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

Встановлені закономірності свідчать про зміни у внутрішньокіркових нейронних ланцюгах в процесі формування нової моторної навички. Для порівняння з іншими параметрами, що вивчалися у дослідженні, ми підраховали нормовану кількість нейронів, що реагують під час здійснення рухів (рис. 2, Г).

Пряма залежність між зростанням індексу успішності і змінами частки нейронів, які реагують, протягом періоду навчання була відсутня. Кореляційний аналіз зв'язку між цими показниками ( $r = 0,34$ ,  $p > 0,05$ ) також свідчив про відносно слабкий зв'язок між показниками, що вивчаються. Таким чином, формування нової моторної програми не відбувається за рахунок збільшення частки реагуючих нейронів. Очевидно, вивчення змін у моторній корі при формуванні нових рухових програм необхідно проводити іншими методичними підходами при аналізі імпульсної активності нейронів. У подібних дослідженнях на мавпах (Evarts E., 1972) та щурах (Moroz V.M., Bures J., 1984; Nyland B., 1998) випередження імпульсних реакцій нейронів відносно початку руху оцінювали як 50-200 мс. Часткові відмінності від наших даних можуть бути пов'язані з особливостями використаних методичних підходів та неоднорідністю функціональних особливостей досліджених нейронів.

**Системна організація мозкових центрів, залучених до реалізації оперантних їждобувних рухів (відповідно експресії білка ранньої відповіді c-Fos).** Виконання виробленого оперантного рефлексу у вигляді швидкого автоматизованого їждобувного руху викликає активацію багатьох центральних структур. 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.

В нейронах лімбічної кори після реалізації їждобувних рухів передньою кінцівкою інтенсивність експресія c-Fos у різних шарах сірої речовини була неодинаковою. У вторинній поясній корі щільність розподілу Fos-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 ростральніше 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 шарах в 4 і 6, мали дрібніші (5 мкм в діаметрі) забарвлені ядра.

У прелімбічній ділянці кори у 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 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 в нижній лімбічній корі у тварин експериментальної групи виявив 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 в стані голодування та в умовах реалізації рухів. Дана особливість очевидно, пов'язана з високим рівнем емоційного збудження та вказує на істотну причетність згаданих центрів до контролю моторної поведінки. Така ситуація може бути зумовлений певним мотиваційним станом тварини, відображаючи активне залучення лімбічних структур мозку в процеси формування моторних програм, закріплення та реалізації оперантних рефлексів.

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. У тренуваних тварин після реалізації виробленого оперантного їждобувного руху інтенсивна експресія c-Fos спостерігалась в окремих ядрах миндалевидного тіла на рівні максимального перерізу останнього. Статистично значуще збільшення середньої кількості мічених нейронів ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із контролем було зареєстровано у більшості ядер мигдалеподібного тіла. Значне збільшення числа мічених нейронів на іпсилатеральній стороні у порівнянні з контролем спостерігали після реалізації тваринами їждобувних рухів в базолатеральному, а також в центральному ядрі мигдалеподібного тіла.

Висока Fos-іп була зареєстрована у підкіркових лімбічних структурах базальної частини переднього мозку (медіальній перегородці, ядрах вертикальної і горизонтальної гілок діагональної смужки і великоклітинному преоптичному ядрі, безіменній субстанції, базальному ядрі Мейнерта). У цих структурах локалізуються відомі групи холінергічних нейронів СН1–СН4. Fos-іп-нейрони у всіх експериментальних групах тварин були виявлені в ніжкомостовому та латеродорзальному ядрах покривки моста, де локалізуються великі скупчення холінергічних нейронів каудальних груп (СН5 і СН6). У контрольних тварин середня щільність Fos-імунореактивних нейронів збільшувалась у такій послідовності: великоклітинне преоптичне ядро < безіменна субстанція < ядро вертикальної гілки діагональної смужки < ядро горизонтальної гілки діагональної смужки <

медіальна перегородка < базальне ядро Мейнерта. Найвища щільність Fos-іп-нейронів ( $11,28 \pm 1,2$  клітин) була виявлена на каудальних рівнях ядра Мейнерта.

Експресія c-Fos в 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 ( $p < 0,05$ ). В 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 контралятерально. 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.

Експресія гену c-Fos у чорній субстанції і вентральній тегментальній ділянці середнього мозку щурів була досить вираженою і специфічною. Достовірні зміни кількості Fos-іп-нейронів при здійсненні тваринами їжодобувних рухів виявлялися тільки у латеральній чорній субстанції та латеральній частині компактної частини чорної субстанції.

Експресія c-Fos в дорсолатеральному стріатумі мозку щурів була доволі інтенсивною на зрізах мозку тварин контрольної і експериментальних груп, у хвостатому ядрі на рівні від - 1,4 до - 2,56 мм каудальніше брегми. У інтактних тварин загальний розподіл Fos-іп-нейронів у хвостатому ядрі був рівномірним на обох сторонах мозку. Середня кількість мічених клітин складала  $106,5 \pm 4,2$ ;  $109,1 \pm 5,9$ ;  $91,2 \pm 4,0$  і  $84,1 \pm 1,7$  од. на рівнях - 1,4; - 1,8; - 2,12 та - 2,56 мм каудальніше брегми відповідно. На рівнях - 1,4; - 1,8 і - 2,12 мм від брегми середні кількості мічених нейронів були меншими приблизно на 30 % щодо контрольних значень ( $75,8 \pm 2,0$ ;  $74,0 \pm 2,4$  і  $63,4 \pm 3,2$  од. відповідно ( $p < 0,05$ )).

У тварин, які реалізували оперантні їжодобувні рефлексії, фокуси активності Fos-іп-нейронів реєструвалися білатерально в медіодорсальній частині хвостатого ядра і ближче до бокових шлуночків мозку на всіх фронтальних рівнях. У контрольних же і голодуючих тварин розподіл мічених клітин був відносно рівномірним по всій площі фронтальних зрізів хвостатого ядра. Інтенсивність експресії c-Fos після реалізації оперантних рефлексій у хвостатому ядрі була нижчою у порівнянні із такою у контрольних тварин на всіх досліджених рівнях. Необхідно відмітити, що в латеральному блідому шарі у контрольних і експериментальних тварин спостерігали низьку Fos-іп на всіх досліджених рівнях.

Експресія c-Fos в структурах довгастого мозку в контролі і після реалізації їждобувних оперантних рухів також мала певні характерні ознаки. У контрольних тварин базовий рівень експресії c-Fos був відносно високим у дорсомедіальних і вендролатеральних ділянках довгастого мозку по усій його довжині. Fos-іп реєструвалась в автономних (ядрі солітарного тракту, сенсорному паратригемінальному ядрі, каудовендролатеральному і ростровендролатеральному ретикулярних ядрах), ретикулярних (дорсальна частина ретикулярного ядра, інтермедіатне ретикулярне ядро) і сенсорному (каудальна частина спинномозкового ядра трійчастого нерва) медулярних ядрах. Найбільша кількість Fos-іп-нейронів була виявлена унілатерально в ядрі солітарного тракту, в каудальній частині трійчастого ядра та в каудовендролатеральному і ростровендролатеральному ретикулярному ядрах (на рівнях - 12,3 - 14,3 мм каудальніше брегми). Необхідно відмітити, що в нормі середня кількість мічених нейронів у ростровендролатеральному ретикулярному ядрі перевищувала кількість таких клітин у каудовендролатеральному ретикулярному ядрі. Це вказує на більш високий рівень нейронної активності в центральних пресорних автономних структурах, ніж у депресорному центрі довгастого мозку. В ретикулярних ядрах (дорсальна частина ретикулярного ядра та інтермедіатне ретикулярне ядро) на різних рівнях довгастого мозку число Fos-іп-нейронів було значно вищим, аніж у парасимпатичних моторних ядрах (дорсальному моторному ядрі блукаючого нерва, двоякому і задньому двоякому ядрі), де були зареєстровані лише поодинокі Fos-іп-нейрони.

У тварин, які реалізують оперантний рефлекс, інтенсивна експресія c-Fos спостерігалась у дорсомедіальних і вендромедіальних ділянках довгастого мозку. В ядрі солітарного тракту Fos-іп-нейрони були локалізовані білатерально; після реалізації шурами оперантного рефлексу загальна кількість таких одиниць більш ніж у два рази перевищувала показники контрольної групи. На ростральному рівні - 13,2 мм у ядрі солітарного тракту визначалося перевищення рівня Fos-іп-нейронів на іпсилатеральній стороні мозку по відношенню до контралатеральної.

Високий рівень експресії c-Fos був виявлений і в ретикулярних ядрах (інтермедіатному ретикулярному ядрі і дорсальній частині ретикулярного ядра) на іпси- і на контралатеральному боці каудальної частини довгастого мозку. Fos-іп реєстрували також у дрібноклітинному ретикулярному ядрі, під'язиковому ядрі і в паратригемінальному ядрі (білатерально). Велику кількість Fos-іп-нейронів зареєстрували в каудальній частині спинномозкового ядра трійчастого нерва, як на іпси-, так і на контралатеральному боці мозку. У більшості ядер довгастого мозку достовірних відмінностей в кількості клітин між іпси- і контралатеральною половинами виявлено не було.

Характерним було посилення експресії c-Fos у спинному мозку щурів після реалізації оперантних рухів. У порівнянні з інтактними щурами у мозку тва-



рин, що виконували їждобувні рухи передньою кінцівкою, спостерігалася достовірно більша кількість Fos-іп-нейронів у шарах 1–5 сірої речовини ( $p < 0,05$ ). Найбільша середня кількість мічених клітин у спинному мозку щурів експериментальної групи була виявлена у шарах 2, 3 і 4 ( $9,2 \pm 1,2$ ,  $6,05 \pm 0,5$  та  $5,8 \pm 0,6$  од. відповідно,  $p < 0,05$ ) сегментів С6/С7. Невелика кількість мічених нейронів спостерігалася також і в інших шарах (1 та 5–10) дорсального і вентрального рогів. Рівні експресії c-Fos в різних шарах сірої речовини даних сегментів спинного мозку у тварин після реалізації оперантних харчодобувних рухів визначалися у такій послідовності: шар 2 > шар 3 > шар 4 > шари 1, 5–10. Необхідно відмітити, що загальна інтенсивність даного протеїну експресії була значно вищою у тварин у стані голодування у порівнянні з такою у тварин після виконання оперантних рухів. Загальні патерни ламінарного розподілу мічених нейронів, проте, значно не змінювалися. Основні фокуси локалізації мічених клітин в обох випадках залишалися у тих самих регіонах – желатинозній субстанції та власному ядрі сірої речовини спинного мозку.

Таким чином, імуногістохімічне виявлення різних структур головного мозку експресії білка ранньої відповіді c-Fos в нейронах під час реалізації оперантного рефлексу дає можливість ідентифікувати всю сукупність церебральних нейронних систем, істотно задіяних у формування кортикальної моторної програми.

**Активация мозкових центрів після електричної стимуляції м'язів.** Після однобічної електричної стимуляції м'язів передньої „робочої” кінцівки в гострому досліді під наркозом кількість Fos-іп-нейронів у структурах основи переднього мозку різко зростала. Значно змінювалися 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 %) локалізувалася 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 c-Fos ( $237,0 \pm 48,8$  мічених нейронів) визначався в контралатеральному прилеглому ядрі на рівнях +1,2/+0,7 мм. У вентральному палідумі і 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).

Електрична стимуляція м'язів викликала помітну експресію c-Fos у контралатеральних ядрах мигдалеподібного тіла. Серед суб'ядер найбільша середня кількість Fos-ір-клітин ( $104,6 \pm 12,3$  од.,  $p < 0,05$ ) була виявлена в контралатеральному капсулярному ядрі на рівні  $-2,56$  мм каудальніше брегми. В передньому базолатеральному ядрі на всіх рівнях мигдалеподібного тіла достовірної різниці у кількості мічених клітин по обидва боки мозку зареєстровано не було. Велику кількість забарвлених клітин було виявлено в контралатеральному медіальному антеріодорсальному ядрі ( $84,4 \pm 13,1$  мічених од. на рівні  $-2,12$ ,  $p < 0,05$ ). Невелика кількість Fos-ір-нейронів була також зареєстрована в латеральному суб'ядрі мигдалеподібного тіла. На більш високих рівнях стовбура мозку інтенсивна експресія c-Fos спостерігалася білатерально у блакитній плямі, а також у великому та блідому ядрах шва. Значна кількість Fos-ір-нейронів була виявлена у латеральному та медіальному парабрахіальних ядрах головним чином на контралатеральному боці стовбура мозку. Слід зазначити, що ця структура є важливою мішенню для висхідних проєкцій ноцицептивних нейронів дорсального рога спинного мозку, і її функція пов'язується з розвитком емоційних компонентів болю.

Значне збільшення Fos-ір 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).

Після електростимуляції м'язів збільшується нейронна активність в надсегментарних структурах, які входять до інтегрального "ноцицептивного" шляху, що відповідає ланцюгу: латеральне та медіальне парабрахіальні ядра > паравентрикулярне ядро гіпоталамусу > навколводопровідна сіра речовина. Відомо, що основними ростральними субкортикальними структурами для висхідних ноцицептивних проєкцій від парабрахіального ядра та мигдалеподібного тіла є опорне ядро термінального тяжа і безіменна субстанція, які активуються при розвитку негативних емоційних реакцій. У цих структурах зареєстрували велику кількість Fos-ір-нейронів (головним чином на контралатеральному боці мозку: так Fos-ір-нейронів розташовувались поряд з поодинокими НАДФН-дп клітинами).

У щурів контрольної групи рівень експресії c-Fos у більшості ядер гіпоталамусу та у навколводопровідній сірій речовині був досить низьким (за винятком супрахіазматичного ядра). Однак після електростимуляції м'язів Fos-імунореактивність у цих підрозділах переднього та середнього мозку різко підвищувалась, особливо на контралатеральному боці. Дуже велика кількість Fos-ір-нейронів спостерігалася в цьому разі у вентролатеральній зоні навколводопровідної сірої речовини, а також у паравентрикулярному, перивентрикулярному, ветромедіальному та латеральному ядрах гіпоталамусу. Слід відзначити, що вентральна (великоклітинна) та дорсальна (дрібноклітинна) частини паравентрикулярного ядра гіпоталамусу містили також NO-синтезуючі нейрони, причому

більше, ніж 50 % цих клітин у вентральній частині були подвійно забарвленими щодо Fos та НАДФН-д, в той час як у дорсальній частині таких подвійно забарвлених клітин реєструвалося менше, ніж 20 %. В супраоптичному ядрі подвійно забарвленими були майже всі нейрони, а в перивентрикулярному ядрі гіпоталамусу – лише поодинокі клітини.

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-амігдалярний та спіно-парабрахіо-гіпоталамічний. Свідченням цього процесу є достовірне підвищення по відношенню до контрольного рівня ( $p < 0,05$ ) експресії c-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, навколоводопровідної 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 (Hunt S., et al., 1981) вже демонстрували наявність прямих і опосередкованих шляхів від спинного мозку до гіпоталамусу. Результати електричної стимуляції м'язів (Maisky V.A., et al., 2002) дозволяють пов'язати активацію гіпоталамічних структур із розповсюдженням висхідних високопорогових (ноцицептивних) сигналів. Так активація може істотно впливати на зміну моторних стратегій (Ervilha U., 2005).

**Активовані нейронні популяції моторної кори в процесі вироблення їждобувної навички (згідно з експресією білка c-Fos та нейронної NOS).** Вплив процесу формування оперантного рефлексу на показники кількості Fos-іп-нейронів досліджувався шляхом порівняння даних, отриманих 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-у, 3-ю, 5-у, 8-у й 14-у 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 c-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-у добу тренування –  $43,2 \pm 8,7$ ; на 3-ю добу –  $56,2 \pm 9,7$ ; на 5-у –  $48,8 \pm 7,5$ ; на 8-у –  $30,2 \pm 6,5$  і на 14-у добу –  $17,5 \pm 6,9$  мічених клітин. Перевищення по-

казника, спостережуваного у інтактних щурів, були значущими в межах 1-ї, 3-ї та 5-ї діб тренування ( $p < 0,05$ ); максимум активності спостерігався на 3-ю добу (див. рис. 2, E). Середня кількість Fos-іп-нейронів у шарах 2/3 моторної кори в інтактній групі становила  $34,1 \pm 6,7$  од., в 1-у добу тренування –  $66,9 \pm 11,1$ ; на 3-ю добу –  $138,9 \pm 19,4$ ; на 5-у –  $113,6 \pm 14,1$ ; на 8-у –  $50,1 \pm 8,3$ ; на 14-у добу –  $24,4 \pm 10,2$  мічених клітин. Статистично значуще перевищення рівня, виміряного у інтактних щурів, спостерігалось на 1-у, 3-ю, 5-у добу тренування, ( $p < 0,05$ ), максимум активності припадав на 3-ю добу. Середня кість Fos-іп-нейронів у шарі 4 моторної кори тварин інтактної групи складала  $31,5 \pm 7,6$  мічених клітин. У перебігу тренування на 1-у добу цей показник дорівнював –  $37,3 \pm 6,2$ , на 3-ю добу –  $40,1 \pm 9,5$ ; на 5-у –  $40,2 \pm 7,3$ ; 8-у –  $38,4 \pm 7,7$ ; на 14-у 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-у добу тренування –  $32,9 \pm 8,1$ , на 3-ю добу –  $23,0 \pm 5,2$ ; на 5-у –  $21,2 \pm 4,2$ ; на 8-у –  $15,6 \pm 5,2$ ; на 14-у добу –  $15,2 \pm 4,4$  мічених клітин. Статистично значуще перевищення рівня показника інтактних щурів встановлено в 1-у, 3-ю, 5-у добу тренування,  $p < 0,05$ . Максимум активності був у 1-у добу тренування. Середня величина Fos-іп-нейронів шару 6 моторної кори у інтактної групи становила  $16,1 \pm 6,0$  мічених клітин, в 1-у добу тренування –  $35,8 \pm 9,4$ , на 3-ю добу –  $22,8 \pm 4,7$ ; на 5-у –  $20,4 \pm 4,6$ ; на 8-у –  $16,6 \pm 4,7$ ; на 14-у добу –  $13,8 \pm 5,2$  мічених клітин (рис. 5). Статистично значуще перевищення рівня показника інтактних щурів і максимум активності встановлено у 1-у добу тренування,  $p < 0,05$ . Отже, формування нової рухової навички супроводжується складним перерозподілом часово-просторових патернів активації гена *c-fos* у нейронах виходу з моторної кори та нейронів, які забезпечують внутрішньокортикальні зв'язки. У дослідженнях експресії гену *c-fos* в моторній корі (Kleim, 1998; Сварник, 2003) була констатована наявність відмінностей інтенсивності такої експресії між групами тренованих і нетренованих щурів, але вивчення цього показника у динаміці формування моторної навички на проводилося.

Після забарвлення зрізів мозку на наявність у нейронах НАДФ·Н-діафориази було виявлено, що в корі мозку нетренованих щурів можна визначити дві групи структур, які містять NO-синтазу. Це внутрішня оболонка кровеносних 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, терміналами) 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 ді-

лянках 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  $6,4 \pm 1,8$  од. на 1-у добу тренування –  $5,9 \pm 1,2$ , на 3-ю добу –  $6,6 \pm 1,6$ ; на 5-у –  $5,3 \pm 2,3$ ; на 8-у –  $6,6 \pm 2,1$ ; на 14-у добу –  $6,3 \pm 1,9$  клітин. Достовірних відмінностей рівнів за щільністю NO-синтезуючих нейронів між показниками груп щурів різної тренованості не встановлювалося. Нормовані величини, приведені щодо рівня у інтактних щурів, подано на рис. 2, Д. Середня кількість NO-синтезуючих нейронів у шарі 2 моторної кори щурів інтактної групи становила  $5,7 \pm 1,6$  мічених клітин, в 1-у добу тренування –  $5,7 \pm 2,1$ ; на 3-ю добу –  $5,1 \pm 1,9$ ; на 5-у –  $3,5 \pm 1,4$ ; на 8-у –  $6,3 \pm 2,3$ ; на 14-у добу –  $6,57 \pm 1,9$  мічених клітин.

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

Середня кількість NO-синтезуючих нейронів у шарі 4 моторної кори інтактних щурів становила  $2,4 \pm 1,7$  од., у 1-у добу тренування –  $2,3 \pm 1,3$ ; на 3-ю добу –  $2,8 \pm 1,6$ ; на 5-у –  $2,4 \pm 1,4$ ; на 8-у –  $2,4 \pm 1,4$ ; на 14-у добу –  $2,2 \pm 1,2$  мічених клітин. Середня кількість NO-синтезуючих нейронів у шарі 5 моторної кори інтактних щурів становила  $6,2 \pm 2,3$  мічених клітин, у 1-у добу тренування –  $9,2 \pm 2,9$ ; на 3-ю добу –  $7,4 \pm 2,6$ ; на 5-у –  $6,7 \pm 2,6$ ; на 8-у –  $6,8 \pm 2,1$ ; на 14-у добу –  $6,5 \pm 1,8$  од. Середня кількість NO-синтезуючих нейронів у шарі 6 моторної кори інтактних щурів становила  $14,0 \pm 3,2$  мічених клітин, у 1-у добу тренування –  $11,6 \pm 3,4$ ; на 3-ю добу –  $13,8 \pm 5,0$ ; на 5-у –  $10,6 \pm 4,5$ ; на 8-у –  $13,8 \pm 4,0$ ; на 14-у 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.

Теоретичне узагальнення результатів дисертаційної роботи дозволяє сформулювати концепцію часово-просторової взаємодії нейронних систем мозку у процесі вироблення та реалізації програми оперантного їждобувного рефлексу в експериментальних тварин. У кортикальне керування цілісною реакцією організму залучені мотиваційні, сенсорні, вегетативні та моторні центри головного і спинного мозку. Моторна кора реалізує свої керуючі функції на завершальному етапі формування програми, отримуючи всю необхідну аферентну інформацію від моторних, мотиваційних і сенсорних центрів та виробляючи низхідну кортикальну моторну команду.

Процес формування нової моторної навички відбувається в три стадії: початкову (від 1-ї до 5-ї доби тренування), перехідну (від 6-ї до 8-ї доби) та стадію досконалого руху (від 9-ї доби). У початкову стадію починається активація генетичного апарата кортикальних нейронів. Максимальне посилення експресії білка ранньої відповіді c-Fos відбувається в шарах моторної кори 5 і 6 (тобто в нейронах виходу з кори), в нейронах шарів 2/3 (що забезпечують внутрішньокіркові зв'язки), максимум припадає на третій день навчання.

Наприкінці початкової стадії збільшується інтенсивність надходження сенсорної інформації від інших центрів до нейронів моторної кори. Процес вироблення оперантного рефлексу супроводжується певним збільшенням частки нейронів, які змінюють частоту імпульсації під час рухів, але достовірно при цьому збільшується частка нейронів, у котрих спостерігаються гальмівні реакції.

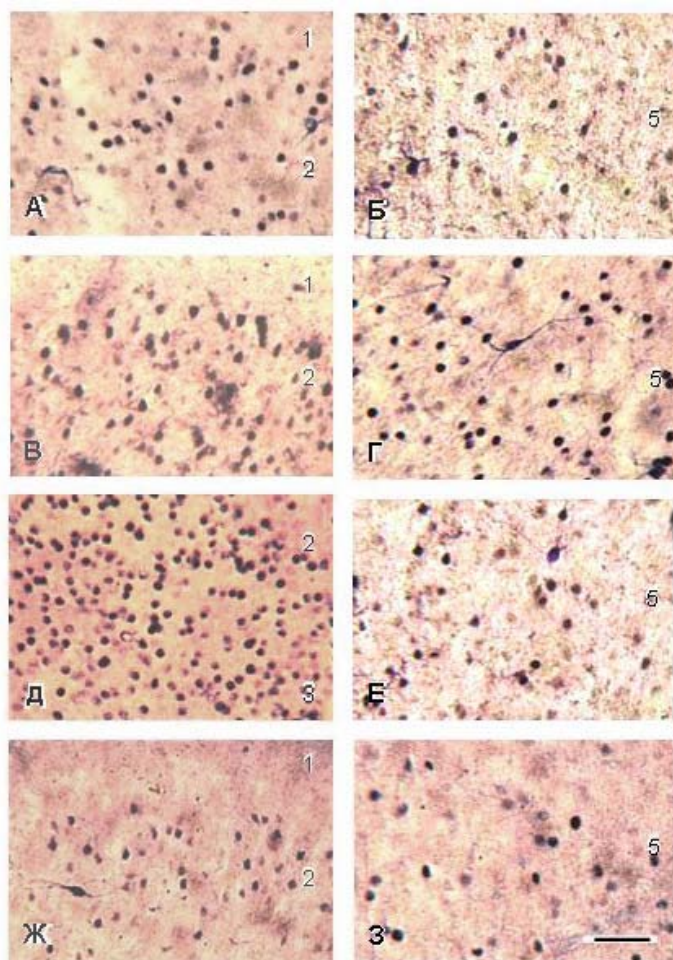


Рис. 6. Мікрофотографії Fos-імунопозитивних нейронів (інтенсивно забарвлені великі і дрібні ядра округлої та довгастої форми) у шарах моторної кори щурів різного рівня тренуваності. А, Б – у тварин контрольної групи, В, Г – після 1-ї доби формування рухової навички, Д, Е – після 5-ї доби, Ж, З – після 14-ї доби. Цифрами позначено шари моторної кори на рівні + 2,2 / + 1,4 мм від брегми. Масштаб 50 мкм відповідає усім фрагментам.

Кортикальна рухова програма формується значною мірою не за рахунок простого збільшення кількості залучених у реакцію нейронів моторної кори, а в результаті змін у нервових ланцюгах із очевидним підвищенням інтенсивності процесу гальмування. Серед нейронних систем, безпосередньо задіяних у формування моторної команди, суттєву роль відіграють власні нейронні мережі кори. Встановлений нами механізм взаємодії розташованих поряд кортикальних клітин, сполучених за принципом „парних нейронів”, дає підстави враховувати подібний тип зв'язку як один із важливих факторів у організації нейронних ансамблів моторної кори.

Збільшення ступеня тренуваності щодо оперантного руху супроводжується реорганізацією моторних ділянок кори, стимуляція яких викликає рухи контралатеральної передньої кінцівки. На стадії досконалої навички відбувається перерозподіл цих ділянок, зокрема достовірне збільшення площі ділянки, стимуляція якої викликає рухи дистальних відділів кінцівки.

Найбільш ранні імпульсні реакції нейронів моторної кори у щурів під час реалізації оперантної їждобувної програми проявляються за 100 – 170 мс до початку руху кінцівки. Таке випередження відповідає надходженню моторної команди низхідними шляхами від кори великих півкуль на сегментарний рівень.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній 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 годівниці) 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-ї доби тренування і характеризується відносно низькою ефективністю їждобувних рухів (з індексом успішності захоплення 0,24 – 0,29). У межах перехідної стадії (від 5-ї 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. В процесі вироблення оперантного рефлексу виявлено тенденцію до збільшення площі ділянок кори, мікростимуляція яких викликає рухи контра-

латеральної 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 яких ініціює рухи дистальних відділів (пальців та зап'ястка). Достовірне збільшення встановлено на 14-ту добу тренування. Збільшення площі кортикальної зони представництва дистальних м'язів робочої кінцівки характеризується сильним прямим кореляційним зв'язком із 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-у 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-у 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 і в тому числі змін у нервових ланцюгах із збільшенням інтенсивності процесу гальмування.

6. 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). В 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.



7. 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 реалізацію кортикальної оперантної 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 в процесі реалізації оперантного рефлексу залучені такі автономні центри, як ядро самотнього шляху, подвійне ядро, дорсальне ядро блукаючого нерва, ростоventролатеральне 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 пластинках сірої речовини спинного мозку 3 і 4, каудальній частині спинномозкового ядра трійчастого нерва, передньому нюховому ядрі, піриформній корі. Серед структур, безпосередньо залучених до контролю моторних компонентів поведінки, інтенсивні зміни експресії c-Fos відбуваються у пластинках 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.

8. 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.

9. 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 1-у добу тренування, а нейронів шарів 2/3 – на 3-ю 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.

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 з 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 1-ї доби, відбувається інтенсифікація експресії білка c-Fos у нейронах 5 і 6 шарів, на 3-ю добу – 2/3 шарів моторної кори. Протягом перехідної стадії, починаючи з 5-ї доби тренування, достовірно збільшується частка нейронів, які реагують на пропріоцептивні стимули. Починаючи з 8-ї доби, статистично значуще підвищується успішність захоплення твариною харчової кульки. На етапі досконалої навички, на 14-ту добу тренування, очевидним є достовірне збільшення площі субділянки кори, безпосередньо залученої у забезпечення точності руху робочої кінцівки.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мороз В. М. Латеральний гіпоталамус і префронтальна кора в організації довільних рухів / В. М. Мороз, М. В. Йолтухівський, О. В. Власенко – Вінниця-Київ : ЦНІТ ВДМУ, 1998. – 181 с., іл. 52. – ISBN 966-573-098-3. *(Здобувач брав участь у проведенні експериментів, пошуку та аналізі літератури, участь у написанні 2-го і 3-го розділів монографії, йому належать результати оцінки параметрів рухової активності).*

2. Організація програми автоматизованих їждобувних рухів у щурів / В. М. Мороз, Н. В. Братусь, О. В. Власенко, П. Т. Дацишин, М. В. Йолтухівський, О. В. Мацюк, К. В. Супрунов, О. Д. Удод // *Нейрофізіологія*. – 1998. – Т. 30, № 6. – С. 429-431. *(Здобувач брав участь у проведенні експериментів, написанні тексту, провів аналіз даних літератури).*

3. Организация инструментальных пищедобывательных движений у крыс / В. М. Мороз, Н. В. Братусь, П. Т. Дацишин, О. В. Власенко, М. В. Йолтуховский, О. Д. Удод // *Журнал высшей нервной деятельности им. Павлова*. – 1999. – Т. 49, выпуск 2. – С. 301-312. *(Здобувач брав участь у проведенні експериментів, йому належать результати фото- і відеореєстрації параметрів рухів).*

4. Інтегративна функція кори й підкоркових структур у програмуванні та реалізації рухів / В. М. Мороз, Н. В. Братусь, М. В. Йолтухівський, О. В. Власенко, О. Д. Омельченко // *Архив клинической и экспериментальной медицины*. – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 45-48. *(Здобувач брав участь у проведенні*

експериментів, йому належать результати вивчення участі моторної кори у реалізації рухів).

5. Fatigue of the dorsal neck muscles initiates *c-fos* expression in the rat spinal cord and hypothalamus / A. V. Maznychenko, A. I. Pilavskii, O. V. Vlasenko, V. A. Maisky // *Нейрофізіологія/Neurophysiology*. - 2006.- Т. 38, № 4. - С. 354-357. (Здобувач брав участь у експериментах та написанні тексту, аналізі джерел літератури, йому належать результати щодо експресії *c-fos* у головному мозку).

6. Дослідження експресії *c-fos* і НАДФН-діафоразної активності у спинному та головному мозку при розвитку стомлення м'язів ший у щурів / О. В. Власенко, В. О. Майський, А. В. Мазниченко, О. І. Пілявський, В. М. Мороз // *Фізіологічний журнал*. - 2006.- Т. 52, № 6. - С. 3-14. (Здобувач брав участь у проведенні експерименту та узагальненні результатів; йому належать результати стосовно головного мозку).

7. Экспрессия *c-fos* в островках Калеха и соседних ядрах основания головного мозга после усталостной стимуляции дорсальных мышц шеи у крыс / А. И. Пилявский, О. В. Власенко, А. В. Мазниченко, В. А. Майский // *Нейронауки / The Russian Journal of Neuroscience*.- 2007.- Т. 10, № 2. - С. 9-15. (Здобувач брав участь в експериментальних дослідженнях, ним проведено обробку результатів, спільно зі співавторами виконано аналіз джерел літератури та написання тексту).

8. Coupling of *c-fos* expression in the spinal cord and amygdala after fatigue of muscle contractions / A. V. Maznychenko, A. I. Pilyavskii, A. I. Kostyukov, E. Lyskov, O. V. Vlasenko, V. A. Maisky // *Histochemistry and Cell Biology*. - 2007.- V. 128. - P. 85-90. (Здобувач брав участь у проведенні експериментів, обробці результатів, в аналізі літератури та написанні тексту, йому належать результати стосовно головного мозку).

9. НАДФН-диафоро-реактивные нейроны и их нейроваскулярное сопряжение с микрососудами в базальных структурах переднего мозга и моторной коре / О. В. Власенко, А. В. Довгань, В. А. Майский, А. В. Мазниченко, А. И. Пилявский // *Нейрофізіологія/Neurophysiology*. – 2007. – Т. 39, № 4/5. – С. 405-407. (Здобувачу належить ідея роботи, участь в експерименті, аналізі джерел літератури, йому належать результати стосовно моторної кори).

10. NADPH-diaphorase activity and neurovascular coupling in the rat cerebral cortex / O. V. Vlasenko, V. A. Maisky, A. V. Maznychenko, A. I. Pilyavskii // *Фізіологічний журнал*. - 2008. – Т. 54, № 1. - С. 47-57. (Здобувачу належить ідея роботи, він брав участь у проведенні експериментів, обробці результатів, аналізі літератури та написанні тексту).

11. Власенко О. В. Експресія *c-fos* як показник функціональної взаємодії фронтальної кори і лімбічних структур головного мозку під час їждобувних стереотипних рухів у щурів / О. В. Власенко, О. В. Довгань // *Нейрофізіоло-*

гия/ Neurophysiology. – 2008. – Т. 40, № 3. – С. 256-259. (Здобувачу належать ідея роботи, результати стосовно фронтальної кори, провів редагування рукопису та узагальнення результатів).

12. Fos-иммунореактивность и НАДФН-д-реактивность в коре больших полушарий крыс, реализующих мотивированные стереотипные движения передней конечностью / О. В. Власенко, А. И. Пилявский, В. А. Майский, А. В. Мазниченко // Нейрофизиология/Neurophysiology. - 2008.- Т. 40, № 4. - С. 348-358. (Здобувачу належить ідея роботи, брав участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів, спільно зі співавторами - аналіз літератури та написання тексту).

13. Топографія Fos-імунореактивних та НАДФН-д-реактивних нейронів у лімбічних структурах основи переднього мозку та гіпоталамусі при реалізації мотивованих оперантних рухів у щурів / О. В. Довгань, О. В. Власенко, В. О. Майський, О. І. Пілявський, А. В. Мазниченко // Нейрофизиология/Neurophysiology. — 2009. — Т. 41, № 1. — С. 32-40. (Здобувачу належать результати стосовно переднього мозку, участь у статистичній обробці матеріалу, технічному оформленні роботи).

14. Зміни експресії *c-fos* та НАДФН-діафоразної активності в структурах гіпоталамуса щурів, пов'язані з харчовою деривацією та реалізацією оперантних їждобувних рухів / О. В. Власенко, О. В. Довгань, О. І. Пілявський, В. О. Майський, А. В. Мазниченко // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2009. - Т. 41, № 2. - С. 173-182. (Здобувачу належить ідея роботи, брав участь в експериментальних дослідженнях, редакційному оформленні роботи).

15. Особливості формування параметрів їждобувних рухів щурів в умовах вільної поведінки / В. М. Мороз, М. В. Йолтухівський, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, М. М. Йолтухівський // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2010. – Т. 4, № 1. - С. 1-14. (Здобувач брав участь у створенні технічного комплексу, в експериментах, у написанні статті).

16. Власенко О. В. Телеметрична восьмиканальна система передачі фізіологічних параметрів лабораторних тварин / О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2010. – Т. 10, № 1. – С. 9-14. (Здобувачу належить ідея роботи, надав консультативну допомогу в узагальненні результатів, брав участь в експериментах, написав текст).

17. Сполучена імпульсна активність у мікропопуляціях нейронів моторної кори щура / В. М. Мороз, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель, М. В. Йолтухівський, Л. В. Янковська // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2010. – Т. 42, № 2. – С. 132-139. (Здобувачу належить ідея роботи, брав участь в експериментах, написав текст, підготував ілюстрації).

18. Активация нейронов в автономных центрах продолговатого мозга при реализации мотивированных оперантных движений у крыс / О. В. Власенко, Т.В. Бузыка, В.А. Майский, А.И. Пилявский, А.В. Мазниченко // Нейрофизио-

логія/Neurophysiology. – 2010. – Т. 42, № 5. – С. 390-404. (Здобувачу належить ідея роботи, надав консультативну допомогу в узагальненні результатів досліджень, брав участь в експериментах, написав текст).

19. Ламінарний розподіл активних нейронів у спинному мозку при реалізації їждобувних стереотипних рухів у щурів / О.В. Власенко, О. В. Довгань, В. О. Майський, О. І. Пілявський, А. В. Мазниченко // Фізіологічний журнал. – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 86-95. (Здобувачу належить ідея роботи, надав консультативну допомогу в узагальненні результатів досліджень, брав участь в експериментах, написав текст).

20. Оперантні рефлекси и експрессия гена c-fos в ядрах миндалины и инсультной коре крыс / А. В. Довгань, О. В. Власенко, А. В. Мазниченко, А. И. Пилявский, В. А. Майский // Нейрофизиология/Neurophysiology. — 2011. — Т. 41, N 3. — С. 277-280. (Здобувач надав консультативну допомогу в узагальненні результатів досліджень, брав участь в експериментах, йому належать результати стосовно інсультної кори, написав текст).

21. Мороз В. М. Вплив рухового навичу щурів на площу моторної кори / В. М. Мороз, О. В. Власенко // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №4. – С. 102-105. (Здобувачу належить ідея роботи, він виконав експериментальну частину, статистичну обробку, написав текст).

22. Власенко О. В. Імпульсна активність нейронів моторної кори у тренуваних щурів під час пасивних рухів передньої кінцівки / О. В. Власенко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. –Том 16, № 2. – С. 76-79.

23. Власенко О. В. Імпульсна активність нейронів моторної кори щурів, пов'язана із формуванням рухової програми і її реалізацією / О. В. Власенко // Biomedical and biosocial anthropology.- 2012.- № 2.- С. 84-86.

24. Пат. 15653 UA, МПК А61В 5/04. Пристрій для телеметричної передачі імпульсної активності нейронів / В. М. Мороз, В. В. Чечель, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, М. В. Йолтухівський (UA); Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (UA). - № u2005 12762; Заяв. 29.12.2005; Опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7. (Здобувач брав участь у створенні технічного комплексу, в експериментальному випробуванні, написав текст патенту).

25. Пат. 15851 UA, МПК А61В 5/04. Спосіб позаклітинної реєстрації потенціалу дії різних ділянок нейрону / В. М. Мороз, В. В. Чечель, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, М. В. Йолтухівський (UA); Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (UA). - № u2006 00989; Заяв. 03.02.2006; Опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7. (Здобувачу належить ідея роботи, брав участь в експериментах, написав текст патенту).

26. Пат. 55671 UA, МПК А61В 5/04. Багатоканальний пристрій для телеметричної передачі потенціалів дії нейронів головного та спинного мозку / В. В. Чечель, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець (UA); Вінницький національний медич-

ний університет імені М.І. Пирогова (UA). - № у 2010 05836; Заяв. 14.05.2010; Опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24. *(Здобувач надав консультативну допомогу, брав участь у створенні технічного комплексу, написав текст).*

27. Зміни експресії гена *c-fos* в ядрах мигдалеподібного тіла та частоти серцевих скорочень при реалізації їждобувних стереотипних рухів у щурів О. В. Довгань, О. В. Власенко, Т. В. Бузика, В. О. Майський, О. І. Пілявський, А. В. Мазниченко // Фізіологічний журнал. — 2012. — Т. 58, N 5. — С. 46-57. *(Здобувач надав консультативну допомогу в узагальненні результатів досліджень, брав участь в експериментах, написав текст).*

28. Маньковская Е. П. Изменения нейронной активности в мезолимбических дофаминергических структурах и дорсолатеральном стриатуме мозга крыс при реализации животными оперантных пищедобывательных рефлексов / Е. П. Маньковская, О. В. Власенко, К. В. Супрунов // Нейрофизиология. — 2012. — Т. 42, N 6. — С. 566-571. *(Здобувачу належить ідея роботи, надав консультативну допомогу в узагальненні результатів досліджень, брав участь в експериментах, редагуванні тексту).*

29. Механізми програмування інструментальних їждобувних рухів у щурів / В. М. Мороз, Н. В. Братусь, О. В. Власенко, П. Т. Дацишин, М. В. Йолтухівський, О. Д. Омельченко, І. Л. Рокунець, К. В. Супрунов // Фізіологічний журнал: матер. XVI з'їзду Українськ. фізіологіч. товариства. – 2002. – Т. 48, № 2, – С. 56. *(Здобувач брав участь в експериментах, написав текст).*

30. Власенко О. В. Імпульсна активність нейронів моторної кори щурів при здійсненні пасивних рухів передніми кінцівками / О. В. Власенко // Нейронауки: теорет. та клін. аспекти: Матер. конф. Українськ. тов. нейронаук. – 2005. – Т. 1, № 1, Дод. – С. 18.

31. Роль кори головного мозку в механізмах програмування оперантних їждобувних рухів у щурів / В. М. Мороз, М. В. Йолтухівський, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, О. Д. Омельченко, В. В. Чечель, О. В. Довгань, К. В. Супрунов // Нейронауки: теорет. та клін. аспекти: Матер. конф. Українськ. тов. нейронаук. – 2005. – Т. 1, № 1, Дод. – С. 78-79. *(Здобувач брав участь в експериментах, йому належать результати стосовно моторної кори).*

32. Реакции нейронов префронтальной, моторной коры, латерального гипоталамуса и гиппокампа крысы при стереотипных пищедобывательных движениях / В. М. Мороз, М. В. Йолтухівський, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель // Науч. труды I съезда физиологов СНГ. – Москва : Медицина-Здоровье, 2005.- Т. 1. – С. 40. *(Здобувач брав участь в експериментальній частині, написав текст, йому належать результати вивчення моторної кори).*

33. Activity of cerebrum structures neurons during organization and realization of stereotypic movements / V. M. Moroz, M. V. Yoltukhivskyu, O. V. Vlasenko, I. L. Rokunets, V. V. Chechel, Omelchenko O. D., O. V. Dovgan // Acta Physiologica. – Abstr. of Joint Meeting of the Federat. Europ. Physiolog. Societies. –

2006. – V. 186, Suppl. 1. – P. 246. *(Здобувач надав консультативну допомогу в узагальненні результатів, брав участь у експериментах, написав текст).*

34. Активність нейронів кори та підкіркових структур мозку при підготовці та виконанні рухів / О. В. Власенко, В. М. Мороз, М. В. Йолтухівський, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель, О. Д. Омельченко, О. В. Довгань // Фізіологічний журнал: Матер. XVII з'їзду Українськ. фізіол. товариства. – 2006. – Т. 52, № 2, – С. 27. *(Здобувач надав консультативну допомогу в узагальненні результатів досліджень, брав участь у експериментальній частині, написав текст).*

35. Власенко О. В. Активація експресії *c-fos* в моторній корі щурів під час їждобувних стереотипних рухів / О. В. Власенко // Нейронауки: теорет. та клініч. аспекти: Матер. IV конф. Українськ. тов. нейронаук. – 2008. – Т. 4, № 1, Дод. – С. 11-12.

36. Закономерности взаимодействия структур головного мозга при управлении произвольными движениями / В. М. Мороз, М. В. Йолтухівський, О. В. Власенко, О. В. Довгань, Я. В. Кузьминский, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель // Науч. труды II съезда физиологов СНГ. – Москва : Медицина-Здоровье, 2008.- С. 175. *(Здобувач надав консультативну допомогу в узагальненні результатів досліджень, брав участь у експериментах, написав текст).*

37. New neurotechnologies appeared to be a modern way of patients treatment / V. M. Moroz, M. V. Yoltukhivskyu, O. V. Vlasenko, V. V. Pogorilyi, I. L. Rokunets // Abstr. of 4<sup>th</sup> East European and Mediterranean conference „Cerebral palsy and developmental medicine”. – Eilat, Israel, 28-31 may 2008. – 2008. – P. 140. *(Здобувач брав участь у експериментах, написав текст).*

38. Власенко О. В. Конусний багатоканальний мікроелектрод як основа нейрональної триангуляції [Електронний ресурс] / О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель // Інноваційний потенціал української науки – XXI століття. Запоріжжя. – 2010. – №3. – Режим доступу до журн.: <http://nauka.zinet.info/8/vlasenko.php> *(Здобувачу належить ідея роботи, надав консультативну допомогу в узагальненні результатів, написав текст).*

39. Власенко О. В. Функціонування „нейронних пар” як новий принцип діяльності кори великих півкуль головного мозку / О. В. Власенко, І. Л. Рокунець // Тези доп. V міжнародної наукової конференції [„Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі та патології”]. – Київ, 6-8 жовтня 2010 р. – С. 40. *(Здобувач надав консультативну допомогу в узагальненні результатів, брав участь у експериментах, написав текст).*

40. Власенко О. В. Принцип „парных нейронов” / О. В. Власенко, І. Л. Рокунець // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в медицине и физиологии : Всероссийск. науч.-практ. конф. 23 – 26.11.2010 : сб. трудов, Т.1. - С-Пб. : Изд-во Политехн. ун-та, 2010. – С. 52-53. *(Здобувач надав консультативну допомогу в узагальненні результатів досліджень, брав участь у експериментах, написав текст).*

41. Телеметрический программно-аппаратный комплекс для изучения нейронной активности в эксперименте / В. М. Мороз, М. О. В. Власенко, В. Йолтухівський, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в медицине и физиологии : Всероссийск. науч.-практ. конф. 23 – 26.11.2010 : сб. трудов, Т. 2. - С-Пб. : Изд-во Политехн. ун-та, 2010. – С. 195-196. *(Здобувач брав участь у експериментах, технічному забезпеченні експерименту; написав текст).*

42. Сравнительное исследование частоты сердечных сокращений, Fos-иммунореактивности и НАДФН-диафоразной активности в нейронах продолговатого мозга при реализации крысами пищедобывательных движений / Т. В. Бузыка, О. В. Власенко, А. И. Пилявский, А. В. Мазниченко // Науч. труды III съезда физиологов СНГ. – Москва : Медицина-Здоровье, 2011.- Т. 1. – С. 148-149. *(Здобувачу належить ідея роботи, надав консультативну допомогу в узагальненні результатів, брав участь у експериментах, написав текст).*

43. Блокатор NO-синтази (7-нітроіндазол) потенціює експресію *c-fos* в моторній корі головного мозку під час реалізації оперантних їждобувних рухів у щурів / О. П. Маньківська, А. В. Мазниченко, О. В. Власенко, В. О. Майський // [„Молекулярні механізми регуляції синаптичної передачі”] : матер. II Міжнародного симпозіуму пам’яті професора Володимира Скока. – К. : 2012. – С. 21-22. *(Здобувач надав консультативну допомогу в узагальненні результатів досліджень, брав участь у експериментальній частині, написав текст).*

## АНОТАЦІЯ

Власенко О.В. Нейронні системи, залучені у формування оперантної рухової програми в моторній корі (експериментальне дослідження). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України. Вінниця, 2013.

Дослідження присвячене вивченню нервових процесів під час вироблення оперантного рефлексу в щурів. Встановлено, що до кортикального керування цілісною реакцією організму залучені мотиваційні, сенсорні, вегетативні та моторні центри нервової системи.

Вивчено причинно-наслідкові зміни в моторній корі при засвоєнні нової навички. Доведено, що на початковій стадії відбувається активація генетичного апарату нейронів. У подальшому зростає приплив пропріоцептивної інформації в моторну кору, а потім суттєво збільшується успішність реалізації рухів. Встановлено, що формування оперантного рефлексу не супроводжується кількісними змінами NO-синтезуючих нейронів моторної кори, а забезпечується функціонуванням існуючих.



Виявлено явище спряженої імпульсної активності двох близько розташованих нейронів моторної кори, назване феноменом „парних нейронів”.

Ключові слова: моторна кора, оперантний рефлекс, параметри рухів, імпульсна активність нейронів, експресія гена *c-fos*, оксид азоту, щури.

## АННОТАЦІЯ

Власенко О.В. Нейронные системы, вовлеченные в формирование оперантной двигательной программы в моторной коре (экспериментальное исследование). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – нормальная физиология. Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины. Винница, 2013.

Исследование посвящено изучению нервных процессов во время формирования оперантного рефлекса. Использованы такие методы, как выработка пищедобывательного оперантного рефлекса у крыс, регистрация импульсной активности нейронов в условиях острого и хронического эксперимента, метод электростимуляции, гистохимический метод маркировки NO-синтезирующих нейронов и иммуногистохимический метод определения наличия экспрессии гена *c-fos* в нейронах разных структур.

Установлено, что в кортикальное управление целостной реакцией организма вовлечены мотивационные, сенсорные, моторные и вегетативные центры головного и спинного мозга. Усиленную экспрессию белка *c-Fos* в ядрах клеток, связанную с активацией нейронов, обнаружено в таких мотивационных структурах, как гипоталамус и миндалевидное тело, а также в холинергических нейронах безымянной субстанции, базальном ядре Мейнерта и NO-синтезирующих нейронах островков Калеха. В комплексную реакцию в процессе реализации пищедобывательного оперантного рефлекса вовлечены такие автономные центры, как ядро одинокого пути, двойное ядро, дорсальное ядро блуждающего нерва, ростровентролатеральное и каудовентролатеральное ретикулярные ядра продолговатого мозга. Восходящие влияния мотивационных и автономных центров передаются через инсулярную и медиальную префронтальную кору, т.е. кортикальные сети, связанные с эмоциональными и когнитивными процессами. Среди сенсорных структур наибольшую активность нейронов было обнаружено в спинномозговых пластинках 3 и 4, в сенсорной коре, каудальной части спинномозгового ядра тройничного нерва, переднем обонятельном ядре, пириформной коре. Среди структур, непосредственно задействованных в контроль моторных компонентов поведения, интенсивные изменения экспрессии белка *c-Fos* отмечены в спинномозговых пластинках 4, 5 и 9, латеральном ядре мозжечка, в каудатопутамене, вентролатеральном и вентромедиальном ядрах таламуса и собственно моторной коре. Последняя стоит

в этой разветвленной системе нейронных сетей на завершающем этапе формирования двигательной программы, получая всю необходимую афферентную информацию от моторных, мотивационных и сенсорных центров.

Процесс выработки нового навыка путем точностного захвата передней конечностью пищи из кормушки происходит в три стадии - начальной, переходной и стадии совершенного движения. Начальная стадия выработки оперантного рефлекса длится с первого по пятый день тренировки и характеризуется низкой эффективностью пищедобывательных движений (с индексом успешности захвата 0,24 – 0,29). В пределах переходной стадии (от пятого до восьмого дня) происходило существенное увеличение эффективности навыка (с индексом успешности захвата до 0,65). Третья стадия – совершенного движения – начинается после восьмого дня и характеризуется медленным стабильным увеличением индекса успешности захвата от 0,65 до 0,84 и автоматическим осуществлением навыка.

Изучено причинно-следственные изменения в моторной коре в процессе освоения нового двигательного навыка. Установлено, что в начальной стадии происходит активация генетического аппарата нейронов. Максимальное усиление экспрессии белка раннего ответа c-Fos происходило в первые сутки тренировок в слоях 5 и 6 (в нейронах выхода из коры), а в нейронах слоя 2/3, которые обеспечивают внутрикорковые связи, максимум приходился на третий день тренировок. Процесс формирования оперантного рефлекса не сопровождается количественными изменениями NO-синтезирующих нейронов моторной коры, а обеспечивается функционированием существующих.

Формирование нового двигательного навыка сопровождалось изменениями сенсорных свойств нейронов моторной коры. Достоверное увеличение числа нейронов, которые реагировали на проприоцептивные стимулы во время пассивных движений контралатеральной конечности, происходило на пятый день тренировок и предшествовало увеличению эффективности пищедобывательного захвата.

Наиболее ранние импульсные реакции нейронов моторной коры у свободноподвижных животных проявлялись за 100 – 170 мс до начала сокращения мышц конечности. Очевидно, такая опережающая активность и есть проявлением моторной команды, которая с уровня коры больших полушарий передается по нисходящим путям на сегментарный уровень. Установлено, что кортикальная моторная программа формировалась не за счет увеличения количества активированных нейронов моторной коры, а сопровождалось изменением в нервных цепях с увеличением интенсивности процесса торможения.

Описано явление сопряженной импульсной активности двух близко расположенных нейронов моторной коры, один из которых выполняет функцию „ведущего”, а второй – „ведомого” нейрона, и названное феноменом „парных нейронов”.

Методом микростимуляции коры крыс установлено, что по мере увеличения степени тренированности имеет место тенденция к увеличению площади полей, стимуляция которых вызывала движения контралатеральной передней конечности. Происходило перераспределение зон с достоверным увеличением площади полей, стимуляция которых вызывала движения дистальных отделов конечности. Этот процесс зафиксирован после достижения высоких показателей эффективности пищедобывательного захвата на третьей стадии выработки моторного навыка оперантного рефлекса.

Полученные результаты исследования могут быть использованы как теоретическая основа для создания новых методик в физиологии спорта, обучению профессиональным и бытовым движениям, а также для повышения эффективности восстановительной реабилитации в неврологической клинике.

Ключевые слова: моторная кора, оперантный рефлекс, параметры движения, импульсная активность нейронов, экспрессия гена *c-fos*, оксид азота, крысы.

## ANNOTATION

Vlasenko O.V. Neural Systems Involved in Formation of Operant Motor-State Programs in the Motor Cortex (experimental study). - The manuscript.

Dissertation to obtain a scientific degree of the Doctor of Medical Sciences in specialty 14.03.03 – Normal Physiology. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya of Ministry of Health of Ukraine. Vinnytsya, 2013.

In the course of studies there were investigated the neural processes during the development of the operant reflex in rats. It was established that motivational, sensory, motor and autonomic centers of the nervous system are involved in the cortical control of movement.

The cause-and-effect changes in the motor cortex during the formation of a new habit were studied. It was proved that the activation of the genetic apparatus of neurons took place at the initial stage. In the subsequent period there increased the influx of proprioceptive information to the motor cortex. Then the success in movement realization significantly increased. Operant reflex formation was not accompanied by quantitative changes of NO-synthase neurons of the motor cortex, but provided for functioning of the existing ones.

In the thesis we described the phenomenon of the conjugated impulse activity of two closely set neurons of the motor cortex. It is called the phenomenon of „coupled neurons”.

Key words: motor cortex, operant reflex, movement parameters, impulse activity of neurons, expression of *c-fos* gene, nitric oxide, rats.

**СПИСОК СКОРОЧЕНЬ**

c-Fos	– білок, синтезований внаслідок експресії гена <i>c-fos</i>
Fos-іп-нейрон	– нейрон, імунопозитивний на наявність білка c-Fos
NO	– оксид азоту
NOS	– синтаза оксиду азоту
НАДФ·Н	– нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат·Н
НАДФ·Н-др	– НАДФ·Н-діафоразореактивний
ПД	– потенціал дії

Міністерство охорони здоров'я України  
Вінницький національний медичний  
університет імені М. І. Пирогова

**ВЛАСЕНКО ОЛЕГ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 616.438:613.56:616-092:616-071-08

**НЕЙРОННІ СИСТЕМИ, ЗАЛУЧЕНІ У ФОРМУВАННЯ  
ОПЕРАНТНОЇ РУХОВОЇ ПРОГРАМИ В МОТОРНІЙ КОРИ  
(експериментальне дослідження)**

14.03.03 – нормальна фізіологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

**Вінниця – 2013**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України

**Науковий консультант:** академік НАМН України, доктор медичних наук, професор **Мороз Василь Максимович**,  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, ректор, завідувач кафедри нормальної фізіології

**Офіційні опоненти:**

доктор біологічних наук, професор **Василенко Дмитро Артурович**,  
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця,  
провідний науковий співробітник відділу фізіології рухів

доктор медичних наук, професор **Натрус Лариса Валентинівна**,  
Донецький національний медичний університет імені М. Горького,  
професор кафедри фізіології

доктор медичних наук, доцент **Булик Роман Євгенович**,  
Буковинський державний медичний університет,  
професор кафедри медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки.

Захист відбудеться „ 29 ” квітня 2013 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий „ 28 ” березня 2013 р.

**В. о. ученого секретаря  
спеціалізованої вченої ради**

**Л.В. Фоміна**

---

Підписано до друку 18.03.2013 р. Замовл. № 107.  
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 1,9. Друк офсетний.  
Тираж 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І.Пирогова, Пирогова, 56.