

Особливості впливу інтернейронного пулу на мотонейрони спинного мозку за умов тривалої гіпоестрогенемії

С. С. Ткаченко, О. Г. Родинський, Г. О. Родинська, І. В. Горб-Гаврильченко*

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Мета роботи – вивчити особливості впливу інтернейронних ланцюгів на активність мотонейронів передніх рогів спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи.

Матеріали та методи. Дослідження провели на 51 статевозрілих щурах-самицях лінії Вістар. Менопаузу моделювали малоінвазивною овариогістеректомією. Дорсальний корінець L5 стимулювали прямокутними поодинокими та парними імпульсами, відповідь реєстрували на дорсальній поверхні спинного мозку та вентральному корінці того самого рівня.

Результати. Встановили підвищення порога збудження аферентних волокон спинного мозку на 102,14 % та латентного періоду на 94,12 % у тварин після овариогістеректомії. За умов супрамаксимальної стимуляції дорсального корінця L5 виявили зростання амплітуди компонентів N1 на 10,14 %, N2 – на 11,82 %, N3 – на 48,28 %, Р-хвилі – на 31,58 % і збільшення тривалості N3-компонента на 26,54 % в дослідній групі. Стимулюючи парними імпульсами на часовому проміжку від 2 до 3 мс, спостерігали вірогідне збільшення, а з 6 до 100 мс – пригнічення N1-компонента другого ПДП у групі тварин з експериментальною менопаузою. Поріг збудження мотонейронів знизився до $54,17 \pm 19,8$ %, латентний період – до $85,39 \pm 2,63$ %, амплітуда відповіді – до $127,59 \pm 3,78$ %. Наносячи парні подразнення, спостерігали запізнення відновлення амплітуди викликані відповіді в тому самому діапазоні (2–100 мс), що і при дослідженні інтернейронного пулу, та збігається з тривалістю позитивного компонента потенціалу дорсальної поверхні спинного мозку.

Висновки. Сумарним ефектом тривало наявного дефіциту естрогенів є підвищення збудливості мотонейронів спинного мозку, полегшення нервової передачі у структурах заднього та переднього рогів на високих частотах стимуляції дорсальних корінців, виражене гальмування низькочастотної імпульсації внаслідок поглиблення процесів пресинаптичного гальмування з боку нейронів желатинової субстанції, активність яких суттєво збільшується.

Ключові слова:

інтернейронний пул, мотонейрони спинного мозку, менопауза.

Запорізький

медичний

журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 177–181

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.2.161349

*E-mail:

innagorbgbavrilchenko@gmail.com

Особенности влияния интернейронного пула на мотонейроны спинного мозга в условиях длительной гипоестрогенемии

С. С. Ткаченко, А. Г. Родинский, Г. А. Родинская, И. В. Горб-Гаврильченко

Цель работы – изучить особенности влияния интернейронных цепей на активность мотонейронов передних рогов спинного мозга в условиях экспериментальной менопаузы.

Материалы и методы. Исследование проведено на 51 половозрелых крысах-самках линии Вистар. Менопаузу моделировали малоинвазивной овариогистеректомией. Дорсальный корешок L5 стимулировали прямоугольными одиночными и парными импульсами, ответ регистрировали на дорсальной поверхности спинного мозга и вентральном корешке того же уровня.

Результаты. Установлено повышение порога возбуждения аферентных волокон спинного мозга на 102,14 % и латентного периода на 94,12 % у животных после овариогістеректомії. В условиях супрамаксимальной стимуляции дорсального корешка L5 выявлен рост амплитуды компонентов N1 на 10,14 %, N2 – на 11,82 %, N3 – на 48,28 %, Р-волны – на 31,58 % и увеличение продолжительности N3-компонента на 26,54 % в опытной группе. При стимуляции парными импульсами на временном промежутке от 2 до 3 мс наблюдалось достоверное увеличение, а с 6 по 100 мс – угнетение N1-компонента второго ПДП в группе животных с экспериментальной менопаузой. Порог возбуждения мотонейронов снизился до $54,17 \pm 19,80$ %, латентный период – до $85,39 \pm 2,63$ %, амплитуда ответа – до $127,59 \pm 3,78$ %. При нанесении парных раздражений наблюдали опоздание восстановления амплитуды вызванного ответа в том же диапазоне (2–100 мс), что и при исследовании интернейронного пула, и совпадает с длительностью положительного компонента потенциала дорсальной поверхности спинного мозга.

Выводы. Суммарным эффектом длительно существующего дефицита эстрогенов является повышение возбудимости мотонейронов спинного мозга, облегчение нервной передачи в структурах заднего и переднего рогов на высоких частотах стимуляции дорсальных корешков, выраженное торможение низкочастотной импульсации за счет углубления процессов пресинаптического торможения со стороны нейронов желатинозной субстанции, активность которых существенно увеличивается.

Ключевые слова:

интернейронный пул, мотонейроны спинного мозга, менопауза.

Запорожский

медичний

журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 177–181

Peculiarities of the interneuronal pool influence on the spinal motoneurons under the conditions of prolonged hypoeestrogenemia

S. S. Tkachenko, O. H. Rodynskyi, H. O. Rodynska, I. V. Horb-Havrylchenko

The purpose of research is to study the peculiarities of the interneuronal networks influence on the activity of spinal anterior horns motoneurons under the conditions of experimental menopause.

Materials and methods. The study was performed on 51 mature Wistar rats (females). Menopause was induced by a minimally invasive ovariogysterectomy. L5 dorsal root was stimulated by single and paired square-wave impulses. The response was recorded on the dorsal surface of the spinal cord and the ventral root at the same level.

Key words:

interneurons, motoneurons, menopause.

Zaporozhye

medical journal

2019; 21 (2), 177–181

Results. An increase in the excitation threshold of the spinal cord afferent fibers and the latent period of 102.14 % and 94.12 %, respectively, were established in animals after ovariectomy. Supramaximal stimulation of the dorsal root L5 induced an increase in the amplitude of components N1 by 10.14 %, N2 by 11.82 %, N3 by 48.28 %, and P-wave by 31.58 %, and the duration of N3 component was increased by 26.54 % in the experimental group. In stimulation by paired pulses over a time interval of 2 to 3 ms, a significant increase was observed, and from 6 to 100 ms there was a suppression of the N1 component of the second PDP in the group of animals with experimental menopause.

The threshold for excitation of motoneurons was decreased to 54.17 ± 19.80 %, the latent period was decreased to 85.39 ± 2.63 %, and the response amplitude was reduced to 127.59 ± 3.78 %. When paired stimuli were applied, there was delayed recovery of evoked response amplitude in the same range (2–100 ms) as in the interneuronal pool study and matching the positive component of potential duration of the spinal cord dorsal surface.

Conclusions. Thus, the overall effect of the long-term estrogen deficiency is an increase in the spinal cord motoneurons excitability, facilitation of nerve transmission in the structures of the anterior and posterior horns at high-frequency of dorsal root stimulation, and marked inhibition of low-frequency input due to deepening of the presynaptic inhibition processes mediated by significantly increased activity of substantia gelatinosa neurons.

При клімаксі або в передклімактеричний період жінки часто скаржаться на м'язову напругу, судоми, слабкість і втому [1]. Відомий модулювальний вплив жіночих статевих гормонів на центральну нервову систему [2], що здійснюється через активацію ядерних α - та β -рецепторів естрогену ($E_{\alpha/\beta}$). Дослідження показали, що E_{α} особливо виражені в I, II та IV пластинках сірої речовини дорсального рогу спинного мозку, є найбільш поширеними в нижніх поперекових і крижових сегментах [3]. Але праць, що описують взаємодію інтернейронів заднього рогу та мотонейронів спинного мозку, вкрай мало, зумовлюючи актуальність цього питання.

Мета роботи

Вивчити параметри збудливості інтернейронних і мотонейронних пулів спинного мозку (СМ), а також особливості впливу інтернейронних ланцюгів на активність мотонейронів передніх рогів спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи (ЕМ).

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведені на 51 статевозрілих щурах лінії Вістар, віком 6–8 міс., масою 180–240 г (джерело отримання тварин – приватне підприємство DALI-2001, м. Київ). Щурів поділили на 2 групи. Перша (контрольна) – інтактні тварини ($n = 25$), друга група – тварини з експериментальною менопаузою (ЕМ, $n = 26$). Менопаузу моделювали малоінвазивною оваріогістеректомією, методом серединної лапаротомії. У контрольній групі виконували серединну лапаротомію. Обидві групи тварин утримували у стандартних умовах віварію (температура – 22 ± 2 °С, світлий/темний цикл – 12/12 годин) на стандартній дієті протягом 120 днів, після чого їх брали в гострий експеримент [4].

Для перевірки моделі менопаузи здійснили мікроскопічне цитологічне дослідження піхвових мазків через 120 днів після хірургічної процедури (Gill GW, 2015), а також вибірково визначали рівень 17β -естрадіолу у плазмі крові за допомогою електрохемілюмінесцентного імунологічного аналізу (ECLIA).

Під загальною анестезією тіопенталом натрію («Sigma», США, 50 мг/кг) виконували ламінектомію та розтин твердої мозкової оболонки спинного мозку. Спинний мозок перетинали на рівні сегментів Th12-L1 і заливали вазеліновою олією. Для усунення проявів

спінального шоку тварину витримували 3 години при температурі 36–37 °С [5]. Дорсальний корінець L5 стимулювали за допомогою біполярних електродів прямокутними поодинокими імпульсами, тривалістю 0,3 мс та амплітудою від 1 до 5 порогів (П), а також парними стимулами з інтервалом нанесення від 2 до 1000 мс. Потенціал дорсальної поверхні спинного мозку (ПДП СМ) відводили у фокусі максимальної активності за допомогою монополярного срібного кулькового електрода, референтний електрод розміщували на м'язах нижньої кінцівки [5]. Викликану моносинаптичну відповідь мотонейронів реєстрували на проксимальній ділянці вентрального корінця. Для стимуляції використовували стандартну електрофізіологічну апаратуру. Реєстрували за допомогою аналого-цифрового перетворювача та персонального комп'ютера. Досліджували поріг, хронаксію, тривалість латентного періоду (ЛП), загальну тривалість викликаної відповіді та її компоненти.

Матеріали статистично опрацьовували з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в ліцензійних пакетах EXCEL-2003® і Statistica 6.1 (StatSoft Inc., Serial No. AGAR909E415822FA). Для обробки результатів, що одержали, виконували розрахунок показників наочності у відсотках, середню арифметичну та похибку середньої ($M \pm m$). Вірогідність оцінювали за допомогою методів параметричної статистики (критерій t Стьюдента). Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$. Усі експериментальні процедури виконані відповідно до Європейської директиви Ради співтовариства від 24 листопада 1986 р. (86/609/ЕЕС).

Результати

У контрольній групі тварин поріг виникнення ПДП, який оцінювали за появою АП, становив $0,71 \pm 0,09$ мкА ($n = 13$). У групі тварин з експериментальною менопаузою цей показник вірогідно збільшувався на 100 % ($1,42 \pm 0,21$ мкА, $n = 16$, $p < 0,001$). Хронаксія вірогідно не змінювалась. ЛП виникнення ПДП у контрольній групі становив $0,17 \pm 0,017$ мс ($n = 13$), а у тварин з експериментальною менопаузою зростав до 194,12 % ($0,33 \pm 0,02$ мс, $n = 13$, $p < 0,001$). Тривалість компонентів ПДП вірогідних змін не зазнала. Аналіз амплітуди компонентів ПДП у тварин з ЕМ показав вірогідне збільшення амплітуди N1, N2, N3 компонентів і Р-хвилі (табл. 1).

Для дослідження змін пресинаптичного гальмування застосували нанесення парних стимулів із різними

Таблиця 1. Амплітуда компонентів ПДП СМ за умов ЕМ, М ± m

| Амплітуда | Контроль | Тварини з ЕМ | Різниця |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
| АП | 2,01 ± 0,07 мВ (n = 13) | 2,06 ± 0,17 мВ (n = 13) | 1 % |
| N ₁ -компонент | 2,07 ± 0,08 мВ (n = 13) | 2,28 ± 0,06 мВ (n = 13)* | 10 % |
| N ₂ -компонент | 2,03 ± 0,06 мВ (n = 13) | 2,27 ± 0,06 мВ (n = 13)* | 12 % |
| N ₃ -компонент | 0,58 ± 0,06 мВ (n = 13) | 0,86 ± 0,04 мВ (n = 13)** | 48 % |
| P-хвиля | 0,57 ± 0,04 мВ (n = 13) | 0,75 ± 0,06 мВ (n = 13)* | 31 % |

Рівень вірогідності: * : p < 0,05; ** : p < 0,01.

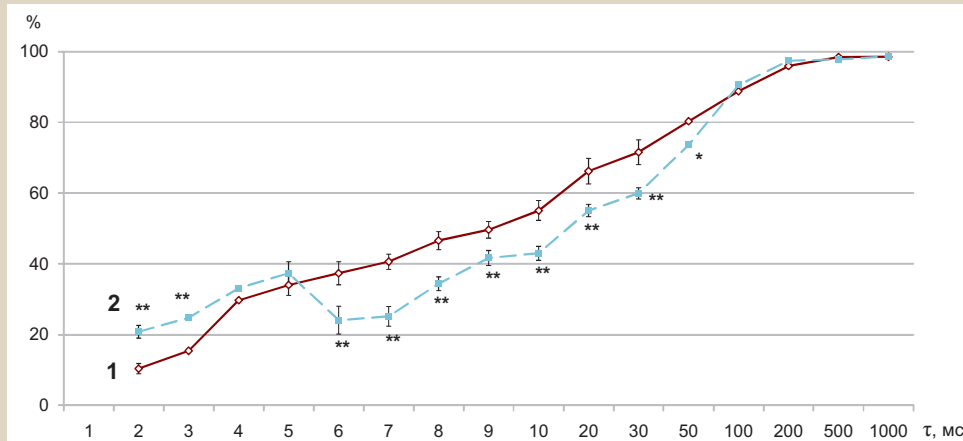


Рис. 1. Відновлення N₁-компонента в контрольних тварин і тварин з експериментальною менопаузою при нанесенні парних стимулів.

1: контрольна група;
2: тварини з експериментальною менопаузою.

Рівень вірогідності:

*: p < 0,01,
** : p < 0,01 порівняно з контрольною групою.

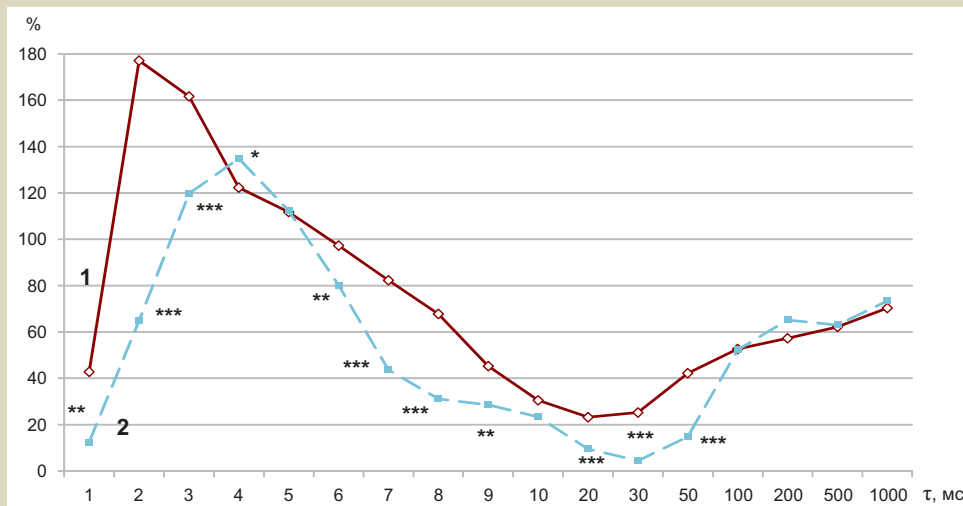


Рис. 2. Характер гальмування моносинаптичних рефлекторних відповідей вентрального корінця спинного мозку на тестуючий стимул.

1: контрольна група;
2: група тварин з експериментальною менопаузою.

Рівень вірогідності

*: p < 0,05,
** : p < 0,01,
*** : p < 0,001 порівняно з контрольною групою.

міжстимульним інтервалом. При інтервалах від 2 до 3 мс спостерігали вірогідне (p < 0,01) збільшення, а з 6 до 30 мс – пригнічення N1-компонента другого ПДП (p < 0,01) (рис. 1).

Моносинаптичні відповіді вентральних корінців спинного мозку є показником роботи мотонейронного апарату та синаптичної передачі. Поріг їх виникнення у тварин з ЕМ зменшувався до 54,17 ± 19,8 % (p < 0,05, n = 10) щодо показника контрольної групи тварин, що в абсолютних значеннях становило 1,30 ± 0,26 мкА та 2,40 ± 0,35 мкА (n = 11) відповідно. Хронаксія у групі з ЕМ збільшилася порівняно з контролем на 7,24 ± 1,38 % (p < 0,05, n = 10) (97,50 ± 1,35 мкс та 90,91 ± 2,59 мкс (n = 11) відповідно). Також виявили вкорочення ЛП і збільшення амплітуди викликаних відповідей за умов ЕМ (табл. 2).

Таблиця 2. Параметри моносинаптичних розрядів вентрального корінця спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи, М ± m

| Параметри | Контроль | Тварини з ЕМ | Різниця |
|------------|--------------------------|---------------------------|---------|
| ЛП | 0,89 ± 0,035 мс (n = 11) | 0,76 ± 0,02 мс (n = 10)* | 15 % |
| Тривалість | 1,23 ± 0,04 мс (n = 11) | 1,33 ± 0,03 мс (n = 10)* | 8 % |
| Амплітуда | 1,45 ± 0,086 мВ (n = 11) | 1,85 ± 0,07 мВ (n = 10)** | 28 % |

Рівень вірогідності: * : p < 0,05; ** : p < 0,01.

Таблиця 3. Рівень 17β-естрадіолу у плазмі тварин у контрольних і дослідних групах

| Перша група | Друга група |
|-----------------------------|-------------------|
| 210,6 ± 32,66 пг/мл (n = 6) | <5 пг/мл, (n = 5) |

При нанесенні парних подразнень у тварин з ЕМ спостерігали повільніше відновлення амплітуди відповіді на тестувальний стимул при інтервалах нанесення до 100 мс (рис. 2).

Рівень 17 β -естрадіолу у тварин з експериментальною менопаузою різко збільшився порівняно з тваринами контрольної групи (табл. 3).

Обговорення

Збільшення амплітуди N-компонентів, що характеризують активність сегментарних (N1, N2) і несегментарних інтернейронів (N3) [6], можна пояснити збільшенням збудливої глутаматергічної передачі при подразненні аферентних волокон за умов відсутності гальмівного впливу естрогенів на цей процес [7]. До того ж за умов відсутності впливу на ER α збільшується частота виникнення спонтанних збуджувальних постсинаптичних струмів у нейронах желатинової субстанції [7]. Їхня сумація на інтернейронах дорсального рогу може сприяти зростанню активності названих нейронних груп, що відбивається у зміні амплітуди відповідних N-компонентів [6]. Гіпокальціємія, що зумовлена низьким рівнем естрогенів [8], призводить до підвищення збудливості інтернейронів, а отже і збільшення їхньої кількості у стані збудження.

Збільшення амплітуди Р-хвилі у тварин з ЕМ свідчить про підвищення активності нейронів желатинової субстанції, що зумовлена полегшенням збуджувальної синаптичної передачі за умов зниження гальмівного впливу естрогенів. Саме такий ефект має застосування селективного антагоніста ER α [7].

Пригнічення другої викликані відповіді на міжстимульних інтервалах 6–100 мс може вказувати на активування пресинаптичного гальмування інтернейронів ІV пластини сірої речовини [9], зокрема з боку желатинової субстанції, нейрони якої здебільшого беруть участь у формуванні Р-хвилі [6] і збільшують частоту фонові імпульсації за умов відсутності естрогенного впливу [7]. Про це свідчить відповідність проміжку з 6 до 100 мс тривалості позитивного компонента першого ПДП (114,14 \pm 1,78 мс), амплітуда якого в дослідній групі була вірогідно збільшена порівняно з контролем.

Причину вірогідного збільшення амплітуди N1 компонента другого ПДП при інтервалах 2 мс і 3 мс можна пояснити синаптичною потенціацією, а відсутність пригнічення на цих інтервалах пояснюється інерцією гальмівної «воротної» системи дорсальних рогів через наявність синаптичної затримки в міжнейронних з'єднаннях [10].

Виявлене зменшення порога виникнення МР ВК можна пояснити зрушенням потенціалу активації натрієвих каналів мембрани тим, що для генерації натрієвого струму нормальної величини потрібні менші рівні деполяризації [11] через зниження рівня кальцію у крові [12]. Зменшення тривалості ЛП, насамперед унаслідок синаптичного компонента, може бути зумовлене пришвидшенням вивільнення медіатора через підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в нейронах спинного мозку в умовах естрогенної недостатності [12]. Внутрішньоклітинний кальцій стимулює синтез ретроградного месенджера (NO), який підсилює

викид медіатора глутамату з пресинаптичного закінчення [10], що може пояснити збільшення амплітуди МР ВК.

Повільніше відновлення амплітуди відповіді на тестувальний стимул у тварин з ЕМ може бути пов'язане з посиленням пресинаптичного гальмування в інтернейронах дорсального рогу СМ на проміжку 6–100 мс, що може сприяти зменшенню сегментарної моторної еферентації, а отже пояснити зменшення амплітуди другого викликаного МР ВК при названих міжстимульних інтервалах.

Висновки

Сумарним ефектом тривало наявного дефіциту естрогенів є підвищення збудливості мотонейронів спинного мозку, полегшення нервової передачі у структурах заднього та переднього рогів на високих частотах стимуляції дорсальних корінців, виражене гальмування низькочастотної імпульсації внаслідок поглиблення процесів пресинаптичного гальмування з боку нейронів желатинової субстанції, активність яких суттєво збільшується.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливості фармакологічної корекції виявлених змін переважно негормональними препаратами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 20.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.09.2018

Відомості про авторів:

Ткаченко С. С., канд. мед. наук, викладач каф. фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Родинський О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Родинська Г. О., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Горб-Гаврильченко І. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:

Ткаченко С. С., канд. мед. наук, преподаватель каф. физиологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Родинский А. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физиологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Родинская Г. А., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии № 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Горб-Гаврильченко И. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Tkachenko S. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Physiology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Rodynskyi O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physiology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Rodynska H. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No 2, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Horb-Havrylchenko I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

- [1] Mburu D. Menopause muscle pain and muscle tension: symptoms, causes, treatments (2014) May 3. [Online] / D. Mburu // Last Modified: October 21, <https://www.consumerhealthdigest.com/menopause-center/menopause-muscle-pain-and-tension.html>
- [2] Ходырев Г.Н. Влияние эстрогенов и прогестерона на функциональное состояние нейронов головного мозга / Г.Н. Ходырев, В.И. Циркин // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2012. – Т. 3. – №2. – С. 295–299.
- [3] Vanderhorst V.G. Estrogen receptor- α and - β immunoreactive neurons in the brainstem and spinal cord of male and female mice: relationships to monoaminergic, cholinergic, and spinal projection systems / V.G. Vanderhorst, J.A. Gustafsson, B. Ulfhake // *J Comp Neurol.* – 2005. – Vol. 488. – Issue 2. – P. 152–79.
- [4] Родинський О.Г. Електрофізіологічний аналіз збудливості нерво-м'язового комплексу за умов експериментальної менопаузи / О.Г. Родинський, С.С. Ткаченко, О.В. Мозгунов // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – №3. – С. 7–13.
- [5] Родинський О.Г. Моносинаптичні відповіді вентральних коринців спинного мозку в умовах експериментального цукрового діабету / О.Г. Родинський, О.Г. Зінов'єва, Л.А. Романенко // Медичні перспективи. – 2014. – Т. 19. – №1. – С. 16–21.
- [6] Шугуров О.А. Вызванные потенциалы спинного мозга / О.А. Шугуров, О.О. Шугуров; Днепропетр. нац. ун-т. НИИ биологии. – Д. : Наука і освіта, 2006. – 319 с.
- [7] Zhong Y.Q. Potentiation of excitatory transmission in substantia gelatinosa neurons of rat spinal cord by inhibition of estrogen receptor alpha / Y.Q. Zhong, K.C. Li, X. Zhang // *Mol. Pain.* – 2010. – Vol. 6. – P. 92.
- [8] Effect of oestrogen on altering the serum and urinary levels of calcium, phosphate and magnesium in hysterectomised women compared to natural menopausal south indian women: a case control study / Y. Sonu, S.S. Avinash, Sreekantha, et al. // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2016. – Vol. 31. – Issue 3. – P. 326–331.
- [9] Influence of menstrual cycle and oral contraceptive phase on spinal excitability / E. Casey, M. Reese, E. Okafor, et al. // *J. Pmrj.* – 2016. – Vol. 8. – Issue 9. – P. 860–868.
- [10] Кукушкин М.Л. (2003) Патологические механизмы болевых синдромов / М.Л. Кукушкин // *Боль.* – 2003. – №1(1). – С. 5–12.
- [11] Hille B. (2001) Ionic channels of excitable membranes / B. Hille // *Biophysical Journal.* – 2001. – Vol. 22. – Issue 1. – P. 283–292.
- [12] Modulatory effect of estradiol on P2X3 receptors expression in dorsal root ganglion of female rats / B. Ma, P. He, B-H. Cong, et al. // *J. FASEB.* – 2007. – Vol. 2. – P. 911–917.

References

- [1] Mburu, D. (2014) Menopause muscle pain and muscle tension: symptoms, causes, treatments. Retrieved from <https://www.consumerhealthdigest.com/menopause-center/menopause-muscle-pain-and-tension.html>
- [2] Khodyrev, G. N., & Tsirkin, V. I. (2012) Vliyanie e'strogenov i progesterona na funktsional'noe sostoyanie nejronov golovnogo mozga [Effect of estrogens and progesterone on the functional state of brain neurons]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*, 2–3, 295–299. [in Russian].
- [3] Vanderhorst, V. G., Gustafsson, J. A., & Ulfhake, B. (2005) Estrogen receptor- α and - β immunoreactive neurons in the brainstem and spinal cord of male and female mice: relationships to monoaminergic, cholinergic, and spinal projection systems. *J Comp Neurol.*, 488(2), 152–79. doi: 10.1002/cne.20569
- [4] Rodynskyi, O. H., Tkachenko, S. S., & Mozghunov, O. V. (2014) Elektrofiziologichnyi analiz zbudlyvosti nervovo-miazovoho kompleksu za umov eksperymentalnoi menopauzy [Electrophysiological analysis of excitability of the neuromuscular complex in conditions of experimental menopause]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologhiia i biokhimiia*, 3, 7–13. [in Ukrainian].
- [5] Rodinsky, A. G., Zinov'yeva, E. G., & Romanenko, L. A. (2014) Monosynaptychni vidpovidi ventralnykh korintsiv spynnoho mozku v umovakh eksperymentalnoho tsukrovoho diabetu [Monosynaptic responses of ventral roots of spinal cord in experimental diabetes mellitus]. *Medychni perspektyvy*, 19(1), 16–21. [in Ukrainian].
- [6] Shugurov, O. O. (2006) *Vyzvannye potentsialy spinnogo mozga [The evoked potentials of spinal cord]*. Dnepropetrovsk: Nauka i osvita. [in Russian].