

ХАРАКТЕР ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ БЕЛЫХ КРЫС ПО МЕРЕ УВЕЛИЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ИНЪЕКЦИЙ ДЕКСАМЕТАЗОНА, ВВОДИМЫХ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЕ

Ю.В.Вялых, С.Ю.Кожмякина, В.В.Труш

Резюме. В экспериментах на белых крысах показан фазный характер изменения ряда параметров, отражающих функциональное состояние передней большеберцовой мышцы (амплитуды сокращения, частоты тетанизации мышцы, длительности одиночного сокращения и его фаз, массы мышцы) в динамике хронического введения дексаметазона: первоначально (спустя 5-10 инъекций) наблюдалось их отклонение от контрольного уровня, а затем (спустя 25-30 инъекций) – стремление к нормализации. Вместе с тем, надежность нервно-мышечной передачи и ряд параметров, отражающих энергетическое обеспечение мышечных волокон (продолжительность максимальной устойчивой работоспособности, фазы расслабления) не нормализовывались по окончании 2-ух месячного периода введения дексаметазона.

Ключевые слова: дексаметазон, одиночное сокращение мышцы, латентный период возбуждения мышцы, фазы одиночного сокращения мышцы, амплитуда сокращения мышцы, частота тетанизации мышцы, максимальная устойчивая работоспособность мышцы, продолжительность вработывания мышцы.

Глюкокортикоиды и их синтетические аналоги нашли широкое применение в клинической практике в связи с выраженным противовоспалительным, антиаллергическим и иммуносупрессорным эффектом [1]. Вместе с тем, наряду с позитивными для лечения воспалительных заболеваний свойствами глюкокортикоидных гормонов, они оказывают ряд вредных побочных эффектов на организм, в том числе на нервно-мышечную систему [2, 3]. Наиболее выраженное побочное негативное влияние оказывают более активные и длительно действующие синтетические фторсодержащие аналоги глюкокортикоидов, в частности дексаметазон [3]. Между тем, выраженность и характер нервно-мышечных расстройств при гиперкортицизме зависят не только от тяжести и длительности заболевания, но и типа скелетной мышцы, ее чувствительности к глюкокортикоидам, возраста и пола животных и некоторых других обстоятельств [4, 5].

Несмотря на наличие в литературе большого экспериментального материала относительно метаболических расстройств и структурных нарушений в скелетной мускулатуре, вызванных избытком глюкокортикоидов, характер функциональных изменений в разных типах скелетных мышц изучен не достаточно.

Целью настоящей работы явилось исследование динамики функциональных изменений в передней большеберцовой мышце белых крыс при длительном введении терапевтических доз дексаметазона.

Объект и методы исследования. Эксперименты проводились на 70 половозрелых молодых (2-4 месячных) крысах-самках с исходной массой 180-200 г, первоначально разделенных на 2 группы: контрольную (10 животных) и опытную, включавшую 60 крыс. Животные опытной группы подвергались хроническому введению синтетического аналога глюкокортикоидов дексаметазона в терапевтической дозе (0,25 мг/кг, внутривенно, через день) на протяжении от 10 до 60 дней. Таким образом, в пределах опытной группы было сформировано 6 подгрупп животных, каждая из которых получила разное количество инъекций дексаметазона: 5, 10, 15, 20, 25 и 30. Такой подход позволил нам исследовать характер функциональных изменений в скелетной мышце по мере увеличения степени насыщения животного организма дексаметазоном и воспроизвести модель хронического его применения, аналогичную таковой в клинической практике.

По окончании срока введения дексаметазона на животных проводили острый опыт, в котором исследовали некоторые параметры функционального состояния передней большеберцовой мышцы крыс при вызванном ее сокращении. Сокращение мышцы индуцировали путем раздражения сверхпороговым электрическим током (напряжение 200 мВ) малоберцового нерва. Частота электрической стимуляции нерва варьировала в диапазоне от 8 до 100 Гц, а внешняя нагрузка составляла 20 г. При каждой частоте электрического раздражения нерва мышца работала в течение 7 секунд, после чего следовал 1-минутный отдых и дальнейшая работа мышцы при следующей частоте раздражения нерва. Степень укорочения мышцы измерялась с помощью потенциометрического датчика ПТП-1, включенного в мост постоянного тока МОД-61. Напряжение разбаланса моста через аналогово-цифровой преобразователь подавалось на вход компьютера и регистрировалось с помощью специально разработанной программы.

Перед работой мышцы и по окончании ее работы проводилась регистрация электромиограммы, на основании которой оценивали продолжительность латентного периода вызванного возбуждения мышцы. Электрический ответ мышцы вызывали путем электрического раздражения малоберцового нерва пороговыми импульсами длительностью в 0,15 мс с частотой 4 Гц. Для усиления биопотенциалов мышцы применялся дифференциальный электрометрический усилитель с режекторным гираторным фильтром (50 Гц), соединенный с цифровым интерфейсом и компьютером.

Экспериментальные данные обрабатывались с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. На всех этапах эксперимента придерживались требований "Общие этические принципы экспериментов на животных".

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ полученных результатов относительно влияния хронического введения терапевтических доз дексаметазона на протяжении от 10 до 60 дней на параметры

функционального состояния передней большеберцовой мышцы, выявил определенную фазность их изменений в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма. Так, латентный период вызванного возбуждения мышцы до ее работы (исходный) и после длительной работы, индуцированной электрическим раздражением малоберцового нерва в диапазоне разных частот (от 8 до 100 Гц), претерпевал неоднозначные изменения по мере увеличения количества инъекций дексаметазона (табл. 1). В частности, после 5 инъекций синтетического глюкокортикоида исходный латентный период вызванного возбуждения мышцы укорачивался по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а после длительной работы мышцы, подобно таковому у интактных животных, – не изменялся относительно исходного значения, в связи с чем оставался укороченным по сравнению с соответствующим значением контроля ($p < 0,05$). После 10 инъекций дексаметазона, вводимых на протяжении 20 дней, исходный латентный период возбуждения мышцы возвращался к контрольному уровню, но при этом после длительной работы мышцы он удлинялся и превышал значение контроля ($p < 0,05$, см. табл. 1). Спустя 15-25 инъекций дексаметазона исходный латентный период вызванного возбуждения мышцы превышал уровень контроля ($p < 0,05$) и удлинялся после длительной работы мышцы ($p < 0,05$). Спустя 30 инъекций дексаметазона исходный латентный период возбуждения мышцы возвращался к контрольному уровню, но после длительной работы – удлинялся относительно исходного значения ($p < 0,05$) и превышал латентный период возбуждения мышцы интактных животных ($p < 0,05$).

Таблица 1

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) латентного периода вызванного возбуждения передней большеберцовой мышцы интактных крыс и животных, получивших от 5 до 30 инъекций дексаметазона

Группа животных	Латентный период возбуждения мышцы, мс	
	Исходный	после работы мышцы
Контроль	2,3±0,10	2,3±0,11
5 инъекций дексаметазона	1,9±0,10*	1,9±0,11*
10 инъекций дексаметазона	2,2±0,12	2,7±0,12* ⁰
15 инъекций дексаметазона	2,7±0,11* ^o	3,1±0,13* ^{o*0}
20 инъекций дексаметазона	2,7±0,11* ^o	3,1±0,15* ^{o*0}
25 инъекций дексаметазона	2,6±0,10* ^o	3,2±0,18* ^{o0}
30 инъекций дексаметазона	2,3±0,07* ^{x+p}	2,7±0,08* ^{x+p0}

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы

^o – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений животных, получивших 5 инъекций дексаметазона

[•] – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений животных, получивших 10 инъекций дексаметазона

^x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений животных, получивших 15 инъекций дексаметазона

⁺ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений животных, получивших 20 инъекций дексаметазона

^p – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений животных, получивших 25 инъекций дексаметазона

⁰ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения латентного возбуждения мышцы соответствующей группы

Первоначальное укорочение латентного периода возбуждения передней большеберцовой мышцы, имевшее место спустя 5 инъекций дексаметазона, свидетельствует в пользу облегчения нервно-мышечной передачи. В качестве же возможных причин облегчения синаптической передачи под влиянием естественных или синтетических глюкокортикоидов могут служить полученные в исследованиях других авторов факты относительно усиления выделения ацетилхолина из пресинаптических окончаний нервно-мышечных синапсов, возникающего в результате ослабления пресинаптического тормозного действия АТФ [6], улучшения условий ресинтеза медиатора по причине усиления обратного захвата холина терминалями двигательных нервных волокон [7], или возможного увеличения амплитуды миниатюрных потенциалов концевой пластинки, наблюдаемого некоторыми специалистами [6] в условиях *in vitro*. Вместе с тем, облегчающий эффект дексаметазона на синаптическую передачу в нервно-мышечных синапсах проявлялся только после первых 5-ти инъекций гормона, тогда как после 10-ти инъекций – исходный латентный период возбуждения мышцы нормализовывался, а латентный период возбуждения мышцы после ее работы удлинялся относительно исходного уровня. Удлинение латентного периода возбуждения мышцы после длительной ее работы, не характерное для интактных животных, мышца которых выполняла работу такой же длительности, свидетельствует в пользу снижения надежности нервно-мышечной передачи, которое начинало проявляться уже после 10 инъекций дексаметазона и сохранялось на протяжении всего периода введения гормона (вплоть до 30 инъекций, см. табл. 1). Ухудшение надежности нервно-мышечной передачи после длительной работы мышцы может быть связано с уменьшением запасов готового к высвобождению ацетилхолина или снижением чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину и является следствием постепенно развивающегося утомления синапса [8]. В связи с тем, что у контрольных крыс работа мышцы такой же длительности, что и у животных, получивших от 10 до 30 инъекций дексаметазона, не вызывала удлинения латентного периода возбуждения мышцы

относительно исходного уровня, можно констатировать, что главным фактором, обусловившим уменьшение надежности синаптической передачи после работы синапса, а значит и более раннее, по сравнению с контрольными животными, развитие процессов утомления в нем, служит хроническое введение дексаметазона. И, действительно, в литературе имеются сообщения [3, 6], согласно которым дексаметазон или естественные глюкокортикоиды в случае длительного введения в организм приводят к нарушению условий синтеза и ресинтеза медиатора в мотонейронах, вызывают десенситизацию холинорецепторов или понижение возбудимости внесинаптической мембраны мышечных волокон. Вместе с тем, все отмеченные эффекты длительно вводимых глюкокортикоидов должны сказываться не только на латентном периоде возбуждения мышцы после длительной работы синапса (т.е. обуславливать не только более ранние процессы его утомления), но и на исходной скорости синаптической передачи. Как показали результаты наших исследований, спустя 10 инъекций дексаметазона первоначальное облегчение нервно-мышечной передачи, имевшее место после 5 инъекций гормона, проходит, и исходный латентный период возбуждения мышцы нормализуется, но при этом уже наблюдается уменьшение надежности нервно-мышечной передачи (удлинение латентного периода возбуждения после длительной работы мышцы). Спустя 15-25 инъекций дексаметазона отмечаются уже не только признаки снижения надежности синаптической передачи после работы мышцы, но и удлинение исходного латентного периода возбуждения мышцы, свидетельствующее в пользу усиления изменений в синапсе, вызванных длительным введением дексаметазона. Вместе с тем, спустя 30 инъекций дексаметазона, несмотря на то, что надежность нервно-мышечной передачи остается сниженной, исходный латентный период возбуждения мышцы возвращается к контрольному уровню. Возможной причиной нормализации исходного латентного периода возбуждения мышцы после 30 инъекций дексаметазона, вводимых на протяжении 2-ух месячного периода, может служить постепенная адаптация животного организма в целом и нервно-мышечного аппарата в частности, к хроническому введению глюкокортикоидов, обусловленная постепенным усилением метаболизма глюкокортикоидов в печени и периферических тканях и десенситизацией глюкокортикоидных рецепторов в органах-мишенях.

Вместе с тем, для более детального подтверждения справедливости выдвинутой нами гипотезы, относительно возможности некоторой нормализации состояния нервно-мышечного аппарата на поздних сроках хронического введения дексаметазона из-за ослабления эффективности его действия на скелетную мускулатуру, необходимо проанализировать характер изменения других исследованных нами параметров функционального состояния передней большеберцовой мышцы по мере увеличения длительности введения и соответственно количества инъекций дексаметазона.

Как показали результаты наших исследований, максимально достижимая абсолютная амплитуда сокращения передней большеберцовой мышцы снижается относительно контроля уже после 5 инъекций дексаметазона ($p < 0,05$) и остается сниженной ($p < 0,05$) по мере дальнейшего введения гормона вплоть до 25 инъекций (табл. 2). Причем степень уменьшения абсолютной максимально достижимой амплитуды мышечного сокращения после 25 инъекций дексаметазона превосходит таковую животных, получивших от 15 до 20 инъекций ($p < 0,05$). Вместе с тем, спустя 30 инъекций дексаметазона имеет место нормализация максимально достижимой амплитуды сокращения передней большеберцовой мышцы: она возвращается к уровню контроля и превышает соответствующие значения животных, получивших 20-25 инъекций дексаметазона ($p < 0,05$). В качестве причин, обусловивших первоначальное снижение максимально достижимой амплитуды мышечного сокращения, необходимо отметить две наиболее важные: частичная возможная дистрофия части мышечных волокон, приводящая к снижению суммарной амплитуды сокращения всей мышцы, и изменение гистохимического профиля мышцы в сторону увеличения задействованных в сокращении доли медленных мышечных волокон, развивающих при сокращении меньшую силу, но при этом отличающихся от быстрых большей устойчивостью к утомлению.

Таблица 2

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) максимально достижимой амплитуды сокращения и массы передней большеберцовой мышцы интактных крыс и животных, получивших от 5 до 30 инъекций дексаметазона

Группа животных	Масса мышцы, мг	Максимально достижимая амплитуда сокращения, мм	Максимально достижимая удельная амплитуда сокращения, мм/ 1 г массы мышцы
Контроль	430,5±13,25	3,2±0,28	7,4±0,43
5 инъекций дексаметазона	334,0±7,12*	2,3±0,24*	6,6±0,55
10 инъекций дексаметазона	326,9±7,43*	2,1±0,22*	6,0±0,47*
15 инъекций дексаметазона	317,5±10,84*	2,0±0,19*	5,9±0,48*
20 инъекций дексаметазона	308,9±9,89*	1,6±0,12*	5,3±0,39*
25 инъекций дексаметазона	328,8±10,15*	1,3±0,11 ^{*x}	3,9±0,29 ^{*x}
30 инъекций дексаметазона	375,9±6,19 ^{*x+p}	2,6±0,25 ^{+p}	6,9±0,43 ^{+p}

Примечания те же, что и к таблице 1

Для того чтобы пролить свет на возможные причины снижения максимально достижимой амплитуды сокращения передней большеберцовой мышцы спустя 5-25 инъекций дексаметазона и найти возможное объяснение факту нормализации амплитуды спустя 30 инъекций дексаметазона, необходимо проанализировать по мере увеличения количества инъекций дексаметазона характер изменения массы мышцы, отражающий наличие

возможных дистрофических изменений в ней, а также всех тех параметров, которые косвенно могут свидетельствовать в пользу возможных сдвигов гистохимического профиля мышцы.

Масса передней большеберцовой мышцы у животных, получавших дексаметазон, после 5 инъекций гормона снижалась относительно контроля ($p < 0,05$, см. табл. 2) и оставалась сниженной и спустя 30 инъекций дексаметазона ($p < 0,05$). Вместе с тем, после 30 инъекций дексаметазона наблюдалась некоторая тенденция к нормализации массы исследуемой мышцы.

Уменьшение массы мышцы под действием вводимого в животный организм дексаметазона является следствием частичной мышечной атрофии, возникающей в результате частичной деструкции мышечных волокон. При этом, согласно литературным данным [4, 9], наибольшей чувствительностью к естественным и синтетическим глюкокортикоидам обладают быстрые волокна по сравнению с медленными, и соответственно они же в большей степени подвергаются дистрофическим изменениям в результате активации протеолитических процессов в них. Вместе с тем, стремление к нормализации мышечной массы, наблюдаемое в наших исследованиях спустя 30 инъекций дексаметазона, вводимых на протяжении 60 дней, свидетельствует в пользу уменьшения к этому периоду деструктивных процессов в мышце, несмотря на продолжающееся введение дексаметазона, и согласуется с результатами исследований некоторых авторов [9], указывающих на постепенное снижение активности миофибриллярных и других мышечных протеаз и соответственно ослабление протеолиза мышечных белков при длительном хроническом введении глюкокортикоидов в организм.

Сопоставляя характер изменения максимально достижимой абсолютной и удельной амплитуды сокращения передней большеберцовой мышцы с изменением ее массы по мере увеличения количества инъекций дексаметазона, можно констатировать, что после 5 инъекций гормона степень уменьшения амплитуды сокращения мышцы была адекватна снижению ее массы, поскольку удельная амплитуда сокращения мышцы не претерпевала значимых изменений относительно контроля (см. табл. 2). Спустя 10-25 инъекций синтетического глюкокортикоида и абсолютная, и удельная амплитуда сокращения передней большеберцовой мышцы оказываются сниженными относительно контроля ($p < 0,05$, см. табл. 2), что указывает в пользу неадекватности уменьшения силовых характеристик мышцы степени снижения мышечной массы. Таким образом, спустя 10-25 инъекций дексаметазона уменьшение амплитуды сокращения передней большеберцовой мышцы нельзя объяснить только лишь развивающейся ее частичной атрофией. Спустя 30 инъекций дексаметазона, несмотря на то, что масса передней большеберцовой мышцы остается ниже уровня контроля ($p < 0,05$, см. табл. 2), максимально достижимая абсолютная и удельная амплитуда ее сокращения возвращаются к контрольному уровню, что свидетельствует в пользу даже некоторого улучшения силовых характеристик исследуемой мышцы, несмотря на сохранение признаков частичной ее атрофии.

Вполне вероятно, что определенную роль в выявленных нами изменениях силовых характеристик мышцы спустя 10-25 инъекций дексаметазона, наряду с очаговой дистрофией мышечных волокон, могут играть и обратимые сдвиги гистохимического профиля мышцы, возникающие по причине уменьшения доли быстрых волокон или увеличения доли медленных. Для проверки справедливости высказанного нами предположения был проведен анализ характера изменений ряда параметров, косвенно отражающих возможные сдвиги гистохимического профиля мышцы, по мере увеличения количества инъекций дексаметазона, который выявил следующие важные факты.

Хроническое введение дексаметазона в организм сопровождалось неоднозначным изменением длительности фаз одиночного сокращения передней большеберцовой мышцы по мере увеличения количества инъекций гормона. Так, спустя 5 инъекций дексаметазона общая продолжительность одиночного сокращения мышцы, как и длительность его фаз (латентного периода сокращения, фазы укорочения, плато и расслабления) в начале работы в режиме одиночных сокращений не претерпевала значимых изменений относительно контроля (табл. 3). По окончании 7-секундной работы мышцы в режиме одиночных сокращений у интактных животных укорачивался лишь латентный период сокращения относительно его длительности при первом сокращении ($p < 0,05$), тогда как у крыс, получивших 5 инъекций дексаметазона, наряду с укорочением латентного периода последнего сокращения, имело место и удлинение фазы расслабления относительно исходных значений ($p < 0,05$, см. табл. 3).

Укорочение латентного периода сокращения мышцы в процессе ее ритмической работы в режиме одиночных сокращений, характерное как для интактных крыс, так и для животных, получивших 5 инъекций дексаметазона, очевидно, обусловлено улучшением электромеханического сопряжения в мышечных волокнах по мере их работы, возникающим в результате частичного накопления в цитоплазме свободного кальция или повышения концентрации инозитолфосфата, стимулирующего выход кальция из саркоплазматического ретикула [10]. Удлинение же периода расслабления мышцы по мере ее работы, не характерное для интактных животных и типичное для крыс, получивших 5 инъекций дексаметазона, свидетельствует в пользу ухудшения энергетического обеспечения сократительного акта и связанного с этим замедления, прежде всего, фазы расслабления мышечных волокон, поскольку расслабление является процессом в большей степени энергозависимым, чем собственно укорочение,

и при энергетическом дефиците любого геназа в мышечном волокне изменяется гораздо раньше длительности остальных фаз [11].

После 10 инъекций дексаметазона, наряду с удлинением фазы расслабления к окончанию периода ритмической работы мышцы в режиме одиночных сокращений, отмеченным уже после 5 инъекций гормона, имело место и удлинение общей продолжительности одиночного сокращения мышцы ($p < 0,05$) как в начале, так и в конце 7-секундного периода ее работы (см. табл. 3). Удлинение общей продолжительности одиночного сокращения мышцы происходило вследствие увеличения длительности всех его фаз, кроме фазы плато (см. табл. 3).

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) продолжительности периодов одиночного сокращения передней большеберцовой мышцы интактных крыс и животных, получивших от 5 до 30 инъекций дексаметазона

Группа животных	Продолжительность периодов одиночного сокращения, мс				
	латентный период сокращения	фаза укорочения	фаза плато	фаза расслабления	Продолжительность одиночного сокращения
Первое сокращение					
Контроль	12,8±0,51	32,2±1,82	13,3±0,92	32,1±1,28	89,5±4,05
5 инъекций дексаметазона	12,2±0,48	30,1±1,77	13,4±0,95	30,3±1,42	85,9±4,05
10 инъекций дексаметазона	15,0±0,62* ^о	39,2±1,77* ^о	13,8±1,06	40,1±1,82* ^о	108,8±4,25* ^о
15 инъекций дексаметазона	15,0±0,65* ^о	38,6±1,57* ^о	13,8±0,92	39,0±1,48* ^о	106,5±4,23* ^о
20 инъекций дексаметазона	15,7±0,72* ^о	39,0±1,65* ^о	13,1±0,94	40,1±1,92* ^о	107,9±3,82* ^о
25 инъекций дексаметазона	15,6±0,76* ^о	38,1±1,88* ^о	13,1±0,98	38,8±1,52* ^о	105,7±3,92* ^о
30 инъекций дексаметазона	14,1±0,72	31,2±1,29	12,6±1,08	39,4±1,48* ^о	97,3±3,58
Последнее сокращение					
Контроль	9,2±0,42 ^θ	33,9±1,49	14,4±1,02	33,9±1,62	91,4±3,75
5 инъекций дексаметазона	8,7±0,41 ^θ	30,0±1,72	15,1±1,01	41,1±1,98* ^θ	94,8±4,54
10 инъекций дексаметазона	11,9±0,52* ^{оθ}	39,9±1,98* ^о	16,9±1,05	52,6±2,15* ^{оθ}	121,3±5,32* ^о
15 инъекций дексаметазона	10,9±0,41* ^{оθ}	40,9±1,89* ^о	16,4±1,09	52,2±2,18* ^{оθ}	120,5±5,42* ^о
20 инъекций дексаметазона	11,2±0,62* ^{оθ}	41,0±1,95* ^о	16,2±1,29	52,9±2,32* ^{оθ}	122,1±5,45* ^о
25 инъекций дексаметазона	11,7±0,62* ^{оθ}	41,0±2,01* ^о	15,9±1,19	54,8±2,19* ^{оθ}	123,5±5,35* ^{оθ}
30 инъекций дексаметазона	10,2±0,41* ^{оθ}	35,0±1,52* ^{хр}	15,5±1,09	58,2±2,43* ^{оθ}	118,9±5,41* ^{оθ}

Примечания те же, что и в таблице 1, θ – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений данного параметра этой же группы при первом сокращении

Отмеченное после 10 инъекций дексаметазона удлинение одиночного мышечного сокращения сохранялось и у животных, получивших от 15 до 30 инъекций гормона. Но при этом, если после 10-25 инъекций дексаметазона увеличение продолжительности одиночного сокращения осуществлялось за счет всех его фаз, кроме фазы плато, то после 30 инъекций гормона причиной удлинения продолжительности одиночного сокращения мышцы являлась очень длительная фаза расслабления, тогда как латентный период сокращения и фаза укорочения возвращались к уровню контроля. Кроме того, аналогично животным, получившим 5 инъекций дексаметазона, у крыс, получивших от 10 до 30 инъекций гормона, сохранялось удлинение фазы расслабления к окончанию 7-секундного периода работы мышцы по сравнению с исходным уровнем, которое свидетельствует в пользу повышенной утомляемости мышцы, обусловленной нарушением энергетического обеспечения сократительного акта.

Удлинение фаз одиночного сокращения мышцы спустя 10-25 инъекций дексаметазона может быть следствием увеличения удельной доли медленных волокон в ней по сравнению с исходной их долей в связи с частичной дистрофией части быстрых волокон в силу их более высокой чувствительности к глюкокортикоидам и обусловленного этим частичного выключения их из сократительного акта. Увеличение удельной доли медленных волокон, возникающее вследствие выключения из сокращения дистрофически измененных быстрых, обуславливает как удлинение фаз одиночного сокращения мышцы, так и снижение силовых ее характеристик, превосходящее степень снижения мышечной массы, поскольку медленные волокна развивают при своем сокращении меньшую силу по сравнению с быстрыми.

Спустя 30 инъекций дексаметазона масса передней большеберцовой мышцы, хоть и остается несколько сниженной относительно уровня контроля, но превышает значения животных, получивших от 5 до 25 инъекций гормона. Максимально достижимая же амплитуда сокращения мышцы возвращается к контрольному уровню. Кроме того, у животных, получивших 30 инъекций дексаметазона, нормализуется и общая продолжительность одиночного сокращения мышцы, латентный период сокращения и фаза укорочения, тогда как фаза расслабления остается удлиненной по сравнению с контролем. Все отмеченные изменения свидетельствуют в пользу стремления к нормализации гистохимического профиля мышцы, обусловленного, очевидно,

ослаблением протеолиза миофибриллярных и других мышечных белков в быстрых мышечных волокнах и возможной постепенной активацией протеосинтеза в них, что и обусловило стремление к нормализации мышечной массы. Вместе с тем, фаза расслабления у животных, получивших 30 инъекций дексаметазона, остается удлиненной, и это является важным свидетельством в пользу сохранности нарушений энергетического обеспечения мышечного волокна, вызванных хроническим введением дексаметазона в организм.

В пользу возможного изменения гистохимического профиля передней большеберцовой мышцы у животных, получивших от 10 до 25 инъекций дексаметазона, в сторону уменьшения доли быстрых мышечных волокон, участвующих в сократительном акте, по сравнению с мышцей интактных крыс, свидетельствуют и определенные сдвиги частоты электрической стимуляции малоберцового нерва, при которой осуществлялся переход мышцы к гладкому тетанусу. Анализ частот электрического раздражения малоберцового нерва, при которых осуществляется переход передней большеберцовой мышцы интактных крыс и животных, получивших от 5 до 30 инъекций дексаметазона, к гладкому тетанусу показал следующее. У интактных крыс передняя большеберцовая мышца переходила к гладкому тетанусу при частоте электрического раздражения малоберцового нерва 26-28 Гц. После 5 инъекций дексаметазона частота электрического раздражения, индуцирующая тетанизацию мышцы, существенно не изменилась: переход мышцы к гладкому тетанусу осуществлялся при частоте электрической стимуляции малоберцового нерва 25-27 Гц. Вместе с тем, после 10-25 инъекций дексаметазона наблюдается сдвиг частоты тетанизации исследуемой мышцы в сторону более низких частот. Так, у животных, получивших 10 инъекций дексаметазона, тетанизация мышцы наступает при частоте электрического раздражения 15-20 Гц, у крыс, получивших 15 инъекций дексаметазона, – 12-20 Гц, а у животных, получивших 20-25 инъекций гормона, – 14-20 Гц. Спустя же 30 инъекций дексаметазона наблюдается тенденция в сторону нормализации частоты тетанизации исследуемой мышцы: переход к гладкому тетанусу у этой группы животных наблюдается при частоте электрического раздражения малоберцового нерва в 24 Гц (у 4 особей), 26 Гц (у 3 особей) и 27 Гц (у 3 особей).

В пользу уменьшения доли быстрых и обусловленного этим увеличения доли медленных мышечных волокон, работающих при вызванном сокращении мышцы, у животных, получивших от 10 до 25 инъекций дексаметазона, служат и определенные изменения продолжительности периода достижения максимальной амплитуды мышечного сокращения (периода вработывания). Известно, что медленные (окислительного типа) мышечные волокна характеризуются вследствие более высокой возбудимости и особенностей синаптической передачи более быстрым и синхронным включением в сокращение по сравнению с быстрыми [12]. Кроме того, медленные волокна в связи с большей устойчивостью к утомлению должны дольше поддерживать амплитуду своих сокращений на максимальном уровне в сравнении с быстрыми, высоко утомляемыми мышечными волокнами [12]. В связи с этим, чем больше доля медленных мышечных волокон в составе скелетной мышцы, тем более быстрый период вработывания и более продолжительный период максимальной устойчивой работоспособности должны быть для нее характерны. Результаты наших исследований показали, что спустя 5 инъекций дексаметазона продолжительность вработывания мышцы не претерпела существенных изменений относительно контроля, тогда как в дальнейшем, спустя 10-20 инъекций гормона, она значительно укорачивалась по сравнению с соответствующим значением интактных крыс и животных, получивших 5 инъекций дексаметазона ($p < 0,05$, табл. 4). Спустя 25-30 инъекций гормона продолжительность вработывания мышцы возвращалась к уровню интактных животных. Укорочение продолжительности вработывания передней большеберцовой мышцы после 10-20 инъекций дексаметазона, в сравнении с таковым контроля, может служить одним из подтверждений в пользу увеличения доли медленных работающих волокон мышцы, возникающего в результате выключения из сократительного акта части дистрофически измененных быстрых волокон. Как было отмечено ранее, у животных, получивших 10-20 инъекций дексаметазона, имело место и увеличение продолжительности фаз одиночного сокращения (см. табл. 3), а также уменьшение частоты электрического раздражения малоберцового нерва, при которой достигался переход мышцы к гладкому тетанусу. Таким образом, спустя 10-20 инъекций дексаметазона имело место сочетанное изменение ряда параметров, отражающих уменьшение доли быстрых и связанное с этим увеличение доли медленных мышечных волокон, задействованных при вызванном сокращении, в сравнении с мышцей интактных крыс.

Таблица 4

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) продолжительности достижения передней большеберцовой мышцей максимальной амплитуды сокращения и ее удержания на максимальном уровне у интактных крыс и животных, получивших от 5 до 30 инъекций дексаметазона

Группа животных	Продолжительность периодов, мс	
	достижения максимальной амплитуды сокращения	удержания максимальной амплитуды сокращения
Контроль	1,2±0,18	5,1±0,38
5 инъекций дексаметазона	1,3±0,18	4,8±0,41
10 инъекций дексаметазона	0,1±0,02* ^o	1,8±0,21* ^o
15 инъекций дексаметазона	0,1±0,02* ^o	1,7±0,20* ^o
20 инъекций дексаметазона	0,1±0,01* ^o	2,8±0,27* ^o * ^x
25 инъекций дексаметазона	1,0±0,12* ^{x+}	3,1±0,38* ^o * ^x
30 инъекций дексаметазона	0,9±0,09* ^{x+}	3,0±0,34* ^o * ^x

Примечания те же, что и к таблице 1

Вместе с тем, продолжительность удержания амплитуды мышечного сокращения на максимальном уровне спустя 10-30 инъекций дексаметазона укорачивалась относительно контрольного уровня ($p < 0,05$, табл. 4), тогда как при увеличении доли медленных мышечных волокон продолжительность устойчивой максимальной работоспособности должна увеличиваться. Укорочение периода максимальной устойчивой работоспособности передней большеберцовой мышцы, отмеченное уже после 10 инъекций дексаметазона и сохранявшееся на протяжении всего дальнейшего периода введения гормона (вплоть до 30 инъекций), очевидно, обусловлено повышением утомляемости мышечных волокон, вызванной ухудшением энергетического обеспечения сократительного акта. Причем, несмотря на то, что после 5 инъекций дексаметазона продолжительность максимальной устойчивой работоспособности мышцы значимо не изменялась по сравнению с интактными животными, но все же у них уже наблюдались некоторые признаки нарушения энергетического обеспечения сократительного акта. В частности, как обсуждалось нами ранее, уже после 5 инъекций дексаметазона, имело место удлинение фазы расслабления мышцы к окончанию 7-секундного периода ее работы в режиме одиночных сокращений (см. табл. 3).

Наблюдаемое нами повышение утомляемости передней большеберцовой мышцы, которое проявлялось уже после 5 инъекций дексаметазона и сохранялось на протяжении всего дальнейшего периода его введения (вплоть до 30 инъекций), является отражением нарушения процессов энергетического обеспечения мышечных волокон и согласуется с результатами исследований ряда авторов. Так, некоторыми специалистами показано снижение содержания АТФ в мышечных волокнах, особенно после работы мышцы, возникающее в силу ряда причин: снижения активности ферментов дыхательной цепи митохондрий [13] и нарушения сопряжения в ней под влиянием глюкокортикоидов [14], уменьшения КПД ресинтеза АТФ путем миокиназной реакции [13], повышения активности аденилатциклазных процессов под влиянием именно синтетических фторсодержащих аналогов глюкокортикоидов и соответственно увеличением расхода АТФ на образование цАМФ [15].

Спустя 25-30 инъекций дексаметазона продолжительность периода достижения максимальной амплитуды сокращения передней большеберцовой мышцы нормализовалась, тогда как продолжительность периода максимальной устойчивой работоспособности мышцы оставалась укороченной, но все же после 20-30 инъекций дексаметазона несколько превышала уровень животных, получивших 10-15 инъекций гормона ($p < 0,05$, см. табл. 4). Кроме того, как было отмечено ранее, спустя 30 инъекций дексаметазона нормализовывались общая продолжительность одиночного сокращения мышцы и длительность его фаз (за исключением фазы расслабления, см. табл. 3), максимально достижимая амплитуда мышечного сокращения (см. табл. 2), а также частота тетанизации мышцы и имела тенденция к нормализации массы передней большеберцовой мышцы (см. табл. 2). Все это свидетельствует в пользу постепенной нормализации после первоначального изменения гистохимического профиля мышцы при длительном введении дексаметазона. Причем некоторые признаки нормализации гистохимического профиля (удлинение периода вработывания мышцы) начинают проявляться уже после 25 инъекций дексаметазона, тогда как основные – нормализация частоты тетанизации мышцы, продолжительности одиночного сокращения и амплитуды максимально достижимого сокращения – спустя 30 инъекций гормона.

Таким образом, характер изменения максимально достижимой абсолютной и удельной амплитуды сокращения передней большеберцовой мышцы, продолжительности ее вработывания, фаз одиночного сокращения, частоты ее тетанизации свидетельствуют в пользу частичного выключения из сократительного акта быстрых мышечных волокон и обусловленного этим увеличением доли задействованных в сокращении мышцы медленных волокон уже после 10 инъекций дексаметазона. Вместе с тем спустя 25-30 инъекций гормона отмечается тенденция к нормализации гистохимического профиля мышцы, что свидетельствует в пользу восстановления функциональной активности первоначально поврежденных под действием дексаметазона мышечных волокон. Отмеченный факт, по всей видимости, связан с увеличением ферментативной активности печени по метаболизму экзогенно вводимого дексаметазона, уменьшением чувствительности тканей-мишеней, в том числе мышечных волокон, к дексаметазону вследствие десенситизации рецепторов, и, наконец, угнетением первоначально повышенного под действием дексаметазона катаболизма белков в мышцах в результате срабатывания защитных ауторегуляторных механизмов в скелетных мышечных волокнах. Вместе с тем, после 30 инъекций дексаметазона сохраняются признаки нарушения энергетического обеспечения сократительного акта, которые выявлялись уже спустя 5 инъекций дексаметазона в виде удлинения фазы расслабления к окончанию 7-секундного периода работы мышцы, а в дальнейшем (спустя 10-30 инъекций гормона) – еще и в укорочении периода максимальной устойчивой работоспособности мышцы. Кроме того, хроническое введение дексаметазона приводило к уменьшению надежности нервно-мышечной передачи, которое наблюдалось уже после 10 инъекций гормона и сохранялось на протяжении всего дальнейшего периода его введения (вплоть до 30 инъекций).

Литература

1. Борисова Е.О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикоидов [Текст] / Е.О. Борисова // Лечебное дело. – 2007. – №3. – С. 17-24.
2. Резников А.Г. Эндокринологические аспекты стресса: Обзор [Текст] / А.Г. Резников // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – №4. – С. 103-112.
3. Темин П.А. Стероидные миопатии: Обзор [Текст] / П.А. Темин, О.И. Герасимова // Журн. невропат. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 1980. – №11. – С. 1734-1737.
4. Savary I., Debras E., Dardevet D. et al. Effect of glucocorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in

- adult and old rats [Text] / I. Savary, E. Debras, D. Dardevet [at al.] // Brit. J. Nutr. – 1998. – №3. – P. 297-304.
5. Сергеев П.В. Влияние глюкокортикоидов на поперечно-полосатые мышцы [Текст] / П.В. Сергеев, М.В. Неженцев // Фармакология и токсикология. – 1981. – №6. – С. 737-742.
6. Гиниагуллин А.Р. Влияние гидрокортизона на модулирующие эффекты пуринов в нервно-мышечном соединении [Текст] / А.Р. Гиниагуллин, С.Н. Гришин, Р.А. Гиниагуллин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, №10. – С. 1293-1299.
7. Bouzat C. Assigning function to residues in the acetylcholine receptor channel region [Text] / C. Bouzat, F.J. Barrantes // Mol. Membr. Biol. – 1997. – №14. – P. 167-177.
8. Матюшкин Д.П. Функциональные клеточные взаимодействия в нервно-мышечном аппарате [Текст] / Д.П. Матюшкин. – Л.: Наука, 1980. – 184 с.
9. Bowes S.B. Effect of corticosterone on protein degradation in isolated rat soleus and extensor digitorum longus muscles [Text] / S.B. Bowes, N.C. Jackson, D. Papachristodoulou at al. // J. Endocrinol. – 1996. – №3. – P. 501-507.
10. Болдырев А.А. Биохимические аспекты электромеханического сопряжения [Текст] / А.А. Болдырев. – М.: Издательство Московского университета, 1977. – 208 с.
11. Гусев Н.Б. Молекулярные механизмы мышечного сокращения [Текст] / Н.Б. Гусев // Сорос. образ. журнал. – 2000. – № 8. – С. 24-32.
12. Яковлев Н.Н. Обзор: функциональная и метаболическая дифференциация волокон скелетных мышц [Текст] / Н.Н. Яковлев, Т.Н. Макарова // Физиологический журнал СССР им И.М. Сеченова. – 1980. – №8. – С. 1129-1144.
13. Коркач В.И. Роль АКТГ и глюкокортикоидов в регуляции энергетического обмена [Текст] / В.И. Коркач – К.: Здоров'я, 1979. – 152 с.
14. Martens M.E. In vitro effects of glucocorticoid on mitochondrial energy metabolism [Text] / M.E. Martens, P.L. Peterson, C.P. Lee // Biochim. et biophys. acta Bioenerg. – 1991. – №2. – P. 152-160.
15. Бадалян Л.О. Изменение содержания циклической АМФ в мышце при экспериментальной дексаметазоновой миопатии [Текст] / Л.О. Бадалян, В.С. Фаустов, П.А. Темин [и др.] // Бюл. эксперимент. биол. и медицины. – 1980. – №12. – С. 669-670.

УДК 612.741

ВЛИЯНИЕ УМЕРЕННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК, МОДЕЛИРУЕМЫХ ПУТЕМ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ, НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛОКОМОТОРНОЙ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ БЕЛЫХ КРЫС

Д.Н.Глуценко, В.В. Труш

Резюме: В экспериментах на белых крысах показано, что умеренные физические нагрузки, моделируемые путем ежедневного плавания нарастающей длительности, обусловили изменения ряда силовых и скоростных параметров, отражающих возможные сдвиги гистохимического профиля передней большеберцовой мышцы. Уже после 10 дней плавания наблюдаются некоторые признаки, косвенно свидетельствующие в пользу возможного увеличения доли быстрых мышечных волокон в мышце, которые сохраняются и даже усиливаются спустя 20-30 дней плавания. Вместе с тем, спустя 60-дневный период плавания скоростные характеристики исследуемой мышцы нормализуются, что свидетельствует в пользу нормализации ее гистохимического профиля, тогда как максимально достижимая амплитуда сокращения мышцы остается увеличенной, что может быть вызвано развитием некоторой гипертрофии мышцы к этому экспериментальному сроку.

Ключевые слова: скелетная мышца, умеренная физическая нагрузка, латентный период возбуждения мышцы, фазы одиночного сокращения мышцы, амплитуда сокращения мышцы, частота тетанизации мышцы.

Введение. Функциональный и метаболический профиль скелетных мышц во многом обуславливает возможность их участия в развитии адаптации организма к различным видам двигательной активности. Вместе с тем, в литературе существует мнение [5], согласно которому гистологические и метаболические характеристики мышцы являются весьма лабильными и могут претерпевать определенные изменения при действии различных физических нагрузок, в результате чего функциональные особенности мышцы на протяжении жизнедеятельности организма могут изменяться. Но при этом характер и выраженность таких изменений зависит как от типа, продолжительности и тяжести физических нагрузок, так и от исходного гистохимического профиля участвующих в ее выполнении скелетных мышц [2, 6, 7, 9, 10].

Понимание характера изменений в скелетных мышцах разного типа при выполнении физических нагрузок различной тяжести и длительности имеет важное значение не только для физиологии спорта и труда, но и для поиска способов профилактики и частичной компенсации ряда прогрессирующих нервно-мышечных заболеваний, эндокринных миопатий и других патологических состояний, сопровождающихся развитием деструктивных процессов в определенных мышцах. Исходя из того, что тяжелые истощающие физические нагрузки могут оказывать катаболическое действие на скелетные мышцы, принимающие участие в их осуществлении, а умеренные, – напротив, антикатаболический эффект, с целью ограничения деструктивных изменений в скелетных мышцах используют легкие и умеренные физические нагрузки [4, 8]. Вместе с тем, характер функциональных изменений в скелетных мышцах разного типа при действии различных физических нагрузок имеет свои особенности и может изменяться в динамике периода их действия на организм вследствие развития определенных адаптационных процессов в скелетных мышцах [4, 5].