

УДК 612.741: 612.745.1
**ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНЫХ СВЕРХФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ДОЗ
ДЕКСАМЕТАЗОНА НА НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ
БЕЛЫХ КРЫС**

Сорокина Д.Г., Бузивок Е.А.
Труш В.В.

Введение. Глюкокортикоиды и их синтетические аналоги нашли широкое применение в клинической практике в связи с выраженным противовоспалительным, антиаллергическим и иммуносупрессорным эффектом. Наряду с системным и альтернирующим применением глюкокортикоидов достаточно часто прибегают к "пульс-терапии", предполагающей внутривенное введение 1 раз в сутки в течение сравнительно непродолжительного интервала времени (30-60 мин) "мегадоз" глюкокортикоидов на протяжении 1-3 дней [1, 371; 2, 402; 3, 422]. Такой способ введения глюкокортикоидов оказался эффективным при лечении тяжелых форм ряда ревматических заболеваний (волчаночный нефрит, ревматоидный васкулит, системные некротизирующие васкулиты, резистентная тромбоцитопеническая пурпура) и профилактики отторжения органов после аллотрансплантаций, требующих быстрого достижения выраженного иммуносупрессорного эффекта [1, 372]. Причем зачастую при проведении "пульс-терапии" используют синтетические фторсодержащие аналоги глюкокортикоидов в связи с их более выраженным и пролонгированным иммуносупрессорным действием [3, 415; 4, 20]. Между тем, наряду с противовоспалительным и антиаллергическим эффектом, даже однократно вводимые сверхфизиологические дозы глюкокортикоидных гормонов и их синтетических аналогов способны оказать выраженное воздействие на течение метаболических процессов в организме, активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и нервно-мышечной систем. Характер влияния однократных сверхфизиологических доз глюкокортикоидов на нервно-мышечную систему отличен от такового при хроническом естественном или терапевтическом гиперкортицизме и определяется дозами вводимых гормонов, их природой, чувствительностью различных мышц к глюкокортикоидам и многими другими обстоятельствами [5, 300; 6, 117; 7, 189]. Несмотря на наличие в литературе сообщений относительно влияния однократно и трехкратно вводимых терапевтических и сверхфизиологических доз глюкокортикоидов на синаптическую передачу [8, 1295; 9, 489; 10, 148], возбудимость мышечных волокон [11, 97; 12, 730; 13, 215], синтез мышечных белков [14, 505; 15, 307], транспорт глюкозы в мышечные волокна [16, 443], вопрос о проявлении эффектов сверхфизиологических доз глюкокортикоидов на функциональном состоянии мышцы в условиях *in situ* остается до конца нерешенным.

Целью исследования явилось изучение влияния однократных сверхфизиологических доз дексаметазона на параметры функционального состояния передней большеберцовой мышцы белых крыс спустя 1 час и 1 сутки после парентерального введения для выявления срочных и отложенных эффектов синтетического фторсодержащего аналога глюкокортикоидов.

Объект и методы исследования. Эксперименты проводились на 30 взрослых белых крысах обоего пола массой 250-300 г, разделенных на 3 группы по 10 крыс в каждой. Животные первой группы служили контролем. Животным второй и третьей групп вводили внутривенно дексаметазон в дозе 2 мг/кг за 1 час и за 1 сутки до острого опыта соответственно.

У наркотизированных крыс (этамилал натрия, 50 мг/кг) всех групп в условиях *in situ* исследовали некоторые параметры функционального состояния передней большеберцовой мышцы при вызванном ее сокращении, которое индуцировали путем раздражения электрическим током малоберцового нерва (напряжение 500 мВ, частота 50 Гц, длительность импульсов 0,5 мс). Работа мышцы осуществлялась в режиме гладкого тетануса с внешней нагрузкой в 120 г до момента глубокого утомления мышцы (снижения амплитуды мышечных сокращений до 10% от максимально возможной величины). Степень укорочения мышцы измерялась с помощью потенциометрического датчика (ППП-1), включенного в мост постоянного тока (МОД-61). Напряжение разбаланса моста через аналогово-цифровое преобразующее устройство подавалось на вход компьютера.

На основании эргограмм определяли следующие параметры мышечного сокращения: максимально достижимую амплитуду укорочения скелетной мышцы и соответственно максимально достижимую внешнюю работу, время достижения максимальной амплитуды мышечного сокращения, скорость развития мышечного сокращения, продолжительность максимальной устойчивой работоспособности мышцы, продолжительность снижения амплитуды мышечного сокращения до 50% и 10% от максимально возможного уровня, скорость развития мышечного утомления.

Экспериментальные данные обрабатывались общепринятыми методами математической статистики с использованием непараметрических критериев оценки достоверности различий. На всех этапах эксперимента придерживались требований "Общих этических принципов экспериментов на животных".

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ результатов исследования некоторых параметров функционального состояния скелетной мышцы животных, подвергавшихся воздействию однократных сверхфизиологических доз дексаметазона за 1 час и 1 сутки до острого опыта, показал следующее. Во-первых, однократная сверхфизиологическая доза дексаметазона не повлияла на амплитуду сокращения передней большеберцовой мышцы и внешнюю ее работу ни через 1 час, ни через 1 сутки после однократного введения в животный организм (табл.).

Во-вторых, дексаметазон, как через 1 час, так и спустя 1 сутки после парентерального введения, способствовал улучшению скоростных характеристик скелетной мышцы, в пользу чего свидетельствует укорочение периода достижения максимальной амплитуды мышечного сокращения и увеличение средней скорости достижения максимальной амплитуды, носившее более выраженный характер у опытных крыс спустя 1 сутки после введения

Таблица

Средние значения ($\bar{X} \pm s\bar{x}$) некоторых параметров, отражающих силовые и скоростные характеристики, а также работоспособность передней большеберцовой мышцы крыс контрольной группы и животных, подвергавшихся воздействию однократных сверхфизиологических доз дексаметазона

Исследуемые параметры	Контроль	Однократная инъекция дексаметазона за 1 час до острого опыта	Однократная инъекция дексаметазона за 1 сутки до острого опыта
Максимально достижимая амплитуда укорочения мышцы, мм	13,2±0,51	14,4±0,48	13,0±0,53
Максимально достижимая внешняя работа, мДж	15,6±0,60	16,9±0,54	15,3±0,53
Время достижения максимальной амплитуды мышечного сокращения, с	2,5±0,10	1,7±0,13*	1,24±0,13*
Начальная средняя скорость развития мышечного сокращения (в первые 100 мс), %/мс	0,25±0,04	0,69±0,051*	0,68±0,046*
Средняя скорость достижения максимальной амплитуды мышечного сокращения, %/с	40,2±1,55	59,5±4,61*	62,3±3,49*
Продолжительность периода максимальной устойчивой работоспособности мышцы, с	5,2±0,13	3,1±0,35*	3,7±0,39*
Продолжительность периода утомления мышцы в 2 раза по сравнению с максимальным уровнем работоспособности, с	10,1±0,39	13,7±1,30*	7,5±0,33*
Средняя скорость снижения амплитуды мышечных сокращений на первые 50%, %/с	5,0±0,35	3,8±0,37*	7,1±0,69*
Продолжительность периода развития глубокого утомления мышцы, с	63,8±3,94	50,4±3,10*	35,6±2,33*
Средняя скорость развития глубокого утомления мышцы, %/с	1,4±0,14	1,8±0,19	2,5±0,28*
Продолжительность периода снижения амплитуды мышечных сокращений от уровня 50% от максимально возможного до	53,7±3,96	36,7±2,75*	28,2±2,14*

глубокого утомления мышцы			
Средняя скорость снижения амплитуды мышечных сокращений на вторые 40%, %/с	0,8±0,11	1,2±0,12*	1,4±0,19*

* – различия статистически значимы относительно уровня контроля (p<0,01)

• – различия статистически значимы относительно уровня животных, получивших аналогов глюкокортикоидов (в том числе однократную инъекцию дексаметазона за 1 час до острого опыта (p<0,01).

гормона (см. табл.). Наблюдаемое нами улучшение скоростных характеристик скелетной мышцы отражает увеличение степени синхронизации либо нервно-мышечной передачи, либо электрофизиологических и электромеханических процессов в самой скелетной мышце.

Кроме того, у животных обеих опытных групп несколько изменялся и характер достижения максимальной амплитуды мышечного сокращения. В частности, однократные сверхфизиологические дозы дексаметазона уже через 1 час после введения приводили к значительному ускорению развития мышечного сокращения, по сравнению с контролем, которое было выражено в самом начале его развития (в первые 100-120 мс), тогда как на последующих этапах мышечного сокращения его развитие осуществлялось аналогично таковому контроля (рис.). Подобное изменение динамики достижения максимальной амплитуды мышечного сокращения сохранялось и на следующие сутки после введения гормона

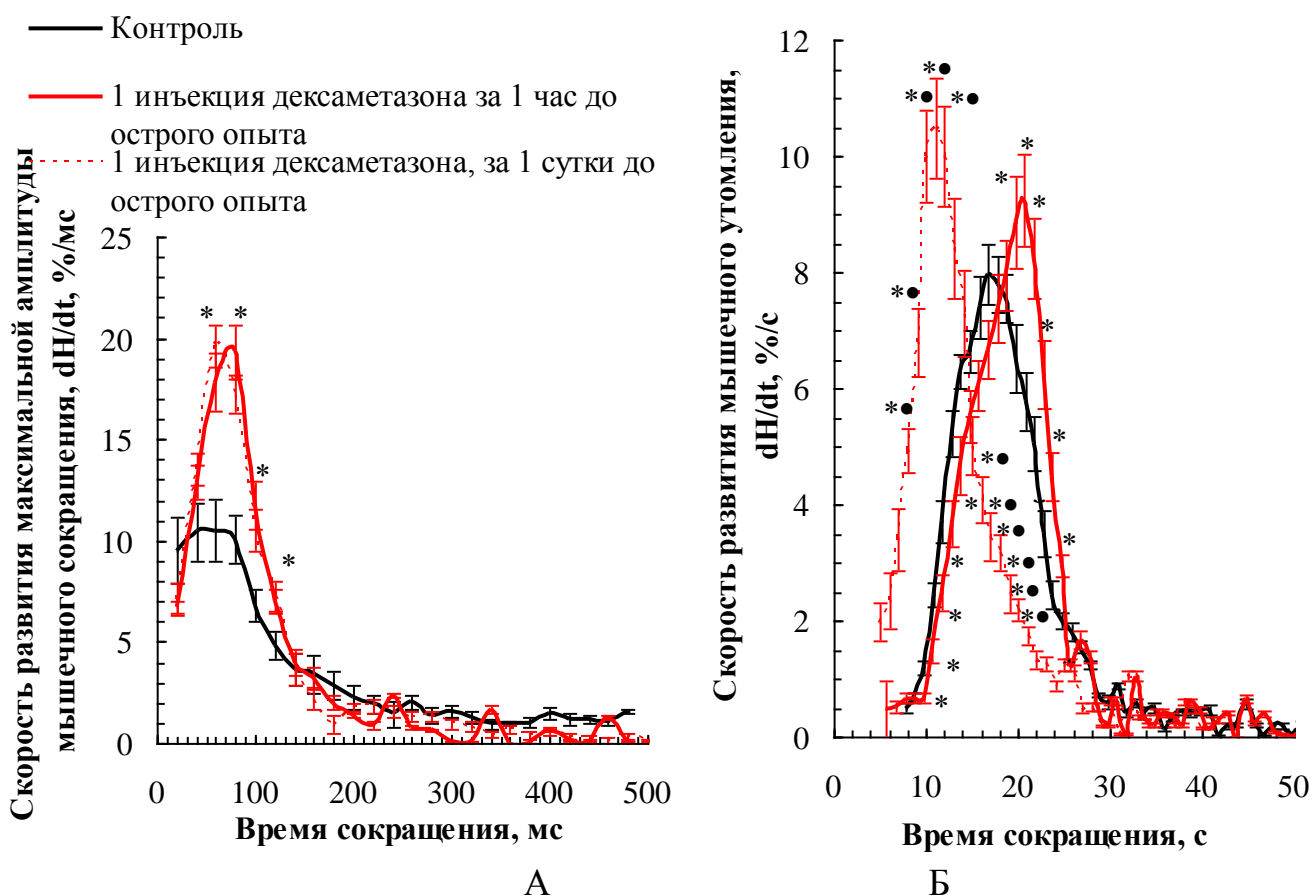


Рис. Средние процентные значения прироста амплитуды мышечного сокращения в процессе его развития (А) и скорости развития мышечного утомления (Б) у контрольных крыс и животных, получивших однократную сверхфизиологическую дозу дексаметазона за 1 час и 1 сутки до острого опыта (за 100% принято максимально достижимое значение амплитуды мышечного сокращения у каждой конкретной крысы определенной группы)

* – различия статистически значимы ($p < 0,01$) по отношению к уровню контроля;

• – различия статистически значимы относительно уровня животных, получивших однократную инъекцию дексаметазона за 1 час до острого опыта ($p < 0,01$).

В-третьих, однократные сверхфизиологические дозы дексаметазона неоднозначно отразились на параметрах работоспособности передней большеберцовой мышцы спустя 1 час и 1 сутки после парентерального введения в организм. В частности, период устойчивой максимальной работоспособности мышцы через 1 час после введения дексаметазона укорачивался по сравнению с контролем и оставался укороченным на следующие сутки после введения гормона (см. табл.). Вместе с тем, способность мышцы удерживать амплитуду своих сокращений на субмаксимальном уровне спустя 1 час после введения дексаметазона была не нарушена и даже превышала уровень контроля, в пользу чего свидетельствует увеличение продолжительности и уменьшение средней скорости снижения амплитуды мышечных сокращений в 2 раза относительно максимально возможного уровня по сравнению с соответствующими контрольными значениями ($p < 0,01$, см. табл.). Спустя 1 сутки после введения дексаметазона субмаксимальная работоспособность мышцы, напротив, снижалась (см. табл.).

Наконец, дексаметазон уже через 1 час после введения в животный организм приводил к повышению утомляемости скелетной мышцы на поздних этапах развития мышечного утомления, в пользу чего свидетельствует уменьшение продолжительности и соответственно увеличение средней скорости снижения амплитуды мышечных сокращений от 50% от максимально возможного уровня до момента глубокого утомления, а также укорочение продолжительности и увеличение средней скорости развития глубокого утомления мышцы ($p < 0,01$ по сравнению с соответствующими контрольными значениями, см. табл.). Повышенная утомляемость передней большеберцовой мышцы на заключительных этапах развития утомления сохранялась и даже усиливалась на следующие сутки после введения дексаметазона.

Наконец, однократные сверхфизиологические дозы дексаметазона, введенные за 1 час и за 1 сутки до острого опыта, повлияли и на характер развития мышечного утомления (см. рис.). Так, у опытных крыс, как через 1 час, так и спустя 1 сутки после введения гормона, кривая скорости падения амплитуды мышечных сокращений в целом имела вид, аналогичный

таковому контролю: начальная часть кривой имеет куполообразный вид, соответствующий наибольшему падению амплитуды мышечных сокращений, а дальнейшая часть кривой – почти линейный горизонтальный, отражающий стабилизацию скорости падения амплитуды мышечных сокращений на относительно постоянном низком уровне. Но в то же время скорость падения амплитуды мышечных сокращений у опытных крыс спустя 1 час после введения гормона характеризовалась первоначальным более медленным нарастанием на фоне более высоких значений в нисходящей ветви куполообразной части кривой. Скорость же падения амплитуды мышечных сокращений на следующие сутки после введения дексаметазона на начальных этапах развития мышечного утомления (в восходящей и начальной части нисходящей ветвей куполообразной кривой) превышала соответствующие контрольные значения, тогда как в нижней части нисходящей ветви куполообразной кривой, напротив, оказалась ниже уровня контроля. Кроме того, куполообразная часть кривой изменения скорости развития мышечного утомления у опытных крыс спустя 1 сутки после введения гормона отличалась от таковой контроля и животных через 1 час после введения дексаметазона более крутым нарастанием восходящей своей ветви с большим значением максимально достижимой скорости падения амплитуды мышечных сокращений, а также некоторым сдвигом влево, что отражает более раннее начало развития мышечного утомления у животных спустя 1 сутки после введения дексаметазона. В целом дексаметазон спустя 1 сутки после парентерального введения приводил к более выраженному повышению мышечной утомляемости, по сравнению с таковым через 1 час после введения в организм.

Подводя итог изложенному необходимо заключить, что однократная сверхфизиологическая доза дексаметазона ни через 1 час, ни спустя 1 сутки после введения не повлияла на силовые характеристики передней большеберцовой мышцы, но способствовала улучшению скоростных ее характеристик. Параметры работоспособности мышцы претерпевали неоднозначные изменения у опытных крыс спустя 1 час и 1 сутки после введения гормона: максимальная устойчивая работоспособность мышцы снижалась, способность мышцы удерживать амплитуду своих сокращений на субмаксимальном уровне увеличивалась спустя 1 час после введения дексаметазона, тогда как на следующие сутки после введения гормона снижалась, на заключительных этапах развития утомления уже через 1 час после введения дексаметазона наблюдалась повышенная утомляемость мышцы, которая сохранялась и даже усиливалась на следующие сутки после введения гормона.

ВЫВОДЫ

1. Дексаметазон в сверхфизиологической дозе не повлиял на силовые характеристики передней большеберцовой мышцы ни через 1 час, ни через 1 сутки после однократного введения в животный организм.
2. Дексаметазон, как через 1 час, так и спустя 1 сутки после парентерального введения, способствовал улучшению скоростных

характеристик скелетной мышцы, в пользу чего свидетельствует укорочение периода достижения максимальной амплитуды мышечного сокращения и увеличение средней скорости достижения максимальной амплитуды.

3. Однократные сверхфизиологические дозы дексаметазона, введенные в организм как за 1 час, так и за 1 сутки до острого опыта, привели к укорочению периода устойчивой максимальной работоспособности мышцы. При этом способность мышцы удерживать амплитуду своих сокращений на субмаксимальном уровне спустя 1 час после введения дексаметазона была повышена, тогда как спустя 1 сутки после введения гормона снижалась.

5. Дексаметазон уже через 1 час после введения в животный организм приводил к повышению утомляемости скелетной мышцы, которое проявлялось на поздних этапах развития мышечного утомления. Повышенная утомляемость передней большеберцовой мышцы сохранялась и даже усиливалась на следующие сутки после введения этого глюкокортикоида.

Перспективы дальнейших исследований. Планируются дальнейшие исследования в области гормональных механизмов регуляции мышечного сокращения. В частности, будут проведены эксперименты по изучению характера влияния глюкокортикоидов на параметры функционального состояния скелетной мышцы в условиях гипо- и атиреоза, а также введения гормонов, ограничивающих проявление действия глюкокортикоидов (в частности, инсулина).

Литература

1. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Системное применение глюкокортикоидов при ревматических заболеваниях // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7, №8. – С. 371-377.
2. Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.) / Под ред. Н.Т. Старковой. – СПб: Питер, 2002. – 576 с.
3. Pharmacology / Ed. by Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. – 5th ed. – London, Churchill, Livingstone. – 2003. – P. 411-419.
4. Борисова Е.О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикоидов // Лечебное дело. – 2007. – №3. – С. 17-24.
5. Savary I., Debras E., Dardevet D. et al. Effect of glucocorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in adult and old rats // Brit. J. Nutr. – 1998. – №3. – P. 297-304.
6. Seene T., Kaasik P., Pehme A. et al. The effect of glucocorticoids on the myosin heavy chain isoforms turnover in skeletal muscle // Balt. J. Lab. Anim. Sci. – 2003. – №10. – P. 112-120.
7. Kaasik P., Seene T., Umnova M. et al. The mechanism of action of glucocorticoids in the rat skeletal muscle // Balt. J. Lab. Anim. Sci. – 2000. – Vol. 10, № 3-4. – С. 185-193.
8. Гиниатуллин А.Р., Гришин С.Н., Гиниатуллин Р.А. Влияние гидрокортизона на модулирующие эффекты пуринов в нервно-мышечном

соединении // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, №10. – С. 1293-1299.

9. Полетаев Г.И., Волкова Е.М., Ахтямова Д.А. и др. Влияние гидрокортизона на нервно-мышечную передачу в скелетных мышцах лягушки // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1985. – Т. 71, №4. – С. 488-491.

10. Durant N.N., Briscoe J.R., Katz R.L. The effects of acute and chronic hydrocortisone treatment on neuromuscular blockade in the anesthetized cat // Anesthesiology. – 1984. – Vol. 61. – P. 144-150.

11. Коркач В.И. Мембранный потенциал мышечных волокон под влиянием кортикотропина и гидрокортизона // Физиологический журнал. – 1991. – Т. 37, №6. – С. 95-99.

12. Braun S., Sarkozi E., McFerrin J. at al. Hydrocortisone influences voltage-dependent L-type calcium channels in cultured human skeletal muscle // J. Neurosci. Res. – 1995. – №6. – P. 727-733.

13. Сергеев П.В., Духанин А.С. Роль мембранотропных эффектов глюкокортикоидов в реализации их фармакологической активности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – №9. – С. 214-216.

14. Bowes S.B., Jackson N.C., Papachristodoulou D. at al. Effect of corticosterone on protein degradation in isolated rat soleus and extensor digitorum longus muscles // J. Endocrinol. – 1996. – №3. – P. 501-507.

15. Cheema I.R., Wadley A.M., Prospere V. Comparison of the effect of acute and chronic glucocorticoid excess on protein synthesis in rat skeletal muscles of different fibre composition // Biomed. Lett. – 1994. – №196. – P. 303-310.

16. Weinstein S.P., Paquin T., Pritsker A. at al. Dexamethasone inhibits the activation of glucose transport in rat skeletal muscle by both insulin and non-insulin-related stimuli // Diabetes. – 1995. – №4. – P. 441-445.

УДК 338.24(477)

**ПРОБЛЕМИ РОЗВИТКУ МАЛОГО БІЗНЕСУ ЗА УМОВ
ПОДАЛЬШОГО РЕФОРМУВАННЯ ЕКОНОМІКИ УКРАЇНИ**

**Стабіас С.М.
Селіванова Ю.В.**

Актуальність теми даного дослідження із світового досвіду і практики господарювання, які свідчать, що найбільшою ознакою ринкової економіки є співіснування й взаємодія великих, середніх і малих підприємств, їх оптимальне співвідношення і функціонування, що забезпечує гармонійність економіки за умов ринку.

Проте у процесі ринкових трансформацій в Україні діловий клімат залишається несприятливим не тільки для великих і середніх підприємств, а також і для малого бізнесу. Суттєвих зрушень у розвитку цього сектора ринкової економіки на даний час не відбувається, бо існує низка проблем та