

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 591.473.3:615.357:577.175.5

Труш В.В.<sup>1</sup>, Соболев В.И.<sup>2</sup>

## **Влияние ятрогенного гиперкортицизма, индуцируемого длительным введением дексаметазона, на энергетику мышечного сокращения у белых крыс**

<sup>1</sup> — ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», 83050, г.Донецк, ул. Щорса, д. 46

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 298635, Республика Крым, Россия, г. Ялта, ул. Стахановская, д. 11

**Цель исследования** — выявление характера изменений миотермических и эргометрических показателей сокращения передней большеберцовой мышцы крыс при выполнении утомляющей работы в процессе насыщения организма терапевтическими дозами дексаметазона. **Методика.** Эксперименты выполнены на половозрелых крысах-самках (200—220 г), разделенных на контрольную (n = 10) и опытную (n = 60) группы. Животным опытной группы через день внутривенно вводили дексаметазон (Д, KRKA, Словения) в дозе 0,25 мг/кг (через день) на протяжении от 10 до 60 сут. На наркотизированных животных (тиопентал натрия, 100 мг/кг) в условиях *in situ* методами миотермии и эргографии изучали энергетику сокращения мышцы в процессе выполнения утомляющей работы (три 6-секундных тетануса с внешней нагрузкой 80 г). **Результаты.** На начальном этапе развития ятрогенного гиперкортицизма (5—20 инъекций Д) исходное значение внешней работы мышцы, в сравнении с контролем, было существенно ниже (на 30—52%), а температурная стоимость единицы мышечной работы (ТСМР), напротив, — выше (на 26—82%). По завершении 2-месячного периода введения Д исходные значения энергетических параметров мышцы возвращались к уровню контроля. В процессе выполнения утомляющих тетанусов у животных опытных групп снижение внешней работы мышцы было более выраженным (69—73%) по сравнению с контролем (55%); данный эффект не зависел от числа инъекций Д, что свидетельствует о высокой эффективности глюкокортикоида в отношении работоспособности мышцы. При выраженном утомлении мышцы ТСМР всегда возрастала по сравнению с исходной величиной от 104% (5 инъекций Д) до 230% (20 инъекций); у контрольных животных влияние утомляющей работы на ТСМР был существенно слабее (28%). При длительном введении Д (2 мес.) эффект препарата ослаблялся, хотя и оставался четко выраженным. **Заключение.** Полученные данные рассматриваются с точки зрения формирования при гиперкортицизме патофизиологического механизма — повышения энергетической стоимости мышечной работы. Выявленный эффект Д может лежать в основе формирования при гиперкортицизме ряда механизмов в нервно-мышечной системе, в том числе обуславливающих развитие миопатии.

**Ключевые слова:** скелетная мышца; дексаметазон; гиперкортицизм, энергетика мышечного сокращения.

**Для корреспонденции:** Труш Вера Владимировна, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. каф. физиологии человека и животных «Донецкого национального университета», г.Донецк, e-mail: ver.trush@yandex.ru

**Для цитирования:** Труш В.В., Соболев В.И. Влияние ятрогенного гиперкортицизма, индуцируемого длительным введением дексаметазона, на энергетику мышечного сокращения у белых крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(4): 39—46.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.08.2015

Trush V.V.<sup>1</sup>, Sobolev V.I.<sup>2</sup>

## **Influence of iatrogenic hypercorticism induced by long-term application of dexamethasone on power of muscular contraction of white rats**

<sup>1</sup> — SEI HE «Donetsk national university», the department of physiology of human and animals, 83050, Donetsk, Shchorska St., 46

<sup>2</sup> — FSAEI HE V.I. Vernadsky Crimean Federal University, the department of health and rehabilitation, Republic of Crimea, Yalta, Stahanovskaya St., 11, Russia

Research objective consisted in detection of nature of the changes of the myothermic and the ergometric parameters of the contraction of the forward tibial muscle of rats in the course of performing of the tiring work at the saturation of an organism by therapeutic doses of dexamethasone. **Method.** The experiments were performed on sexually mature rats-females (200—220 g), divided into control (n = 10) and experimental (n = 60) groups. The animals of experimental group received

dexamethasone (**D**, KRKA, Slovenia) in a dose of 0,25 mg/kg (intraperitoneal, 1 time in 2 days) during from 10 to 60 days. On anesthetized animals (sodium thiopental, 100 mg/kg) with the use of myothermia and ergographia the nature of change of power of the muscle's contraction in the course of the performance of the tiring work (3 six-second tetanus with external loading of 80 g) was studied. **Results.** At the initial stage of the development of iatrogenic hypercorticism (after 5—20 injections of **D**) the initial value of the external work of the muscle in comparison with the control is significantly lower (for 30—52%) and the temperature cost of the unit of the work (TCMW), on the contrary, — is higher (for 26—82%). On the end of the 2-month period of application of **D** the initial values of the power parameters of the muscle came back to control level. During the performance of the tiring tetanus in animal experimental groups the decline of the external work of the muscle is greater (69—73%) compared with the control (55%). This effect does not depend of the number of injections of **D**, which indicates about a high pathophysiological activity of glucocorticoid concerning working capacity of the muscle. At expressed fatigue the TCMW always increases from 104% (5 injections of **D**) to 230% (20 injections); at control animals the effect of the tiring work on TCMW is significantly weaker (28%). At long-term application of **D** (2 months) the described effect of the preparation is weakened, though remains accurately expressed. **Conclusion.** The obtained data are considered from the point of view of formation at the hypercorticism of the pathophysiological mechanism — the increase of power cost of muscular work. The revealed effect of **D** can be the cornerstone of the formation of the number of the pathophysiological mechanisms in neuromuscular system including causing the development of the myopathy at the hypercorticism.

**Keywords:** skeletal muscle; dexamethasone; power of muscular contraction.

**For correspondence:** Vera V. Trush, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Physiology of Human and Animals of State Educational Institution of Higher Education «Donetsk national university», Shchorsa St., 46, Donetsk, 83050, e-mail: ver.trush@yandex.ru

**For citation:** Trush V.V., Sobolev V.I. Influence of iatrogenic hypercorticism induced by long-term application of dexamethasone on power of muscular contraction of white rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (4): 39—46 (in Russ).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Information about authors:**

Trush V.V., [http:// orcid.org/0000-0001-8514-8431](http://orcid.org/0000-0001-8514-8431)

Sobolev V.I., [http:// orcid.org/0000-0001-9318-5224](http://orcid.org/0000-0001-9318-5224)

**Received** 11.08.2015

## Введение

Глюкокортикоиды и их синтетические аналоги широко используются в клинической практике в связи с выраженным противовоспалительным, антиаллергическим и иммуносупрессорным эффектом [1]. Наряду с позитивными для лечения воспалительных заболеваний эффектами, данные препараты оказывают негативное побочное действие на нервно-мышечную, костную и лимфоидную системы [2]. Наиболее выраженным отрицательным эффектом характеризуются высоко активные синтетические фторсодержащие аналоги глюкокортикоидов пролонгированного действия, в частности, дексаметазон [2], которые нередко используют для иммуносупрессии и терапии тяжелых воспалительных и аллергических заболеваний. Длительное применение подобных препаратов может сопровождаться развитием симптомов ятрогенного гиперкортицизма, обуславливающего миопатические изменения в скелетных мышцах больных в связи с выраженным катаболическим действием на мышечную ткань избыточных концентраций глюкокортикоидов [3, 4]. Наиболее выраженные миопатические измене-

ния при гиперкортицизме любой этиологии развиваются в скелетных мышцах с преобладанием волокон быстрого типа [5].

Несмотря на наличие в литературе большого экспериментального материала относительно морфофункциональных нарушений в скелетной мускулатуре, вызванных избытком глюкокортикоидов [5—10], особенности энергетики мышцы, отражающие ее метаболические и функциональные расстройства, особенно в динамике развития гиперкортикоидного состояния, изучены недостаточно. В качестве рабочей гипотезы предполагалось, что одним из проявлений миопатии при гиперкортицизме может служить изменение энергетической стоимости (цены) мышечного сокращения, обусловленное определенными патофизиологическими механизмами действия глюкокортикоидов в скелетной мышце.

*Целью работы* было выявление *in situ* характера изменений миотермических и эргометрических показателей сокращения передней большеберцовой мышцы крыс при выполнении утомляющей работы в процессе насыщения организма терапевтическими дозами дексаметазона.

## Методика

Исследования выполнены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85-23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [11]. Объектом исследования служила передняя большеберцовая мышца, относящаяся, как и большинство мышц млекопитающих, к смешанному типу с преобладанием быстрых мышечных волокон [12], характеризующихся более высокой чувствительностью к глюкокортикоидам, по сравнению с медленными волокнами [5].

Эксперименты проводились на 70 половозрелых крысах-самках с массой  $220 \pm 2$  г в возрасте 4—5 мес. Крысы были разделены на 2 группы: контрольная ( $n = 10$ ) и опытная ( $n = 60$ ). Животным опытной группы вводили синтетический аналог глюкокортикоидов — дексаметазон (раствор для инъекций фирмы KRKA, Словения). Препарат вводили внутривенно через день на протяжении 10—60 сут. в дозе, сопоставимой с терапевтической для человека (0,25 мг/кг). Таким образом, в пределах опытной группы было сформировано 6 подгрупп животных (по 10 крыс), каждая из которых получала разное количество инъекций дексаметазона: 5, 10, 15, 20, 25 и 30 (5Д, 10Д-группа и т.д.).

Для регистрации исследуемых показателей мышечного сокращения использовалась экспериментальная установка, состоящая из трех каналов. Канал электростимулятора представлен собственно электростимулятором, построенным на основе функционального генератора ICL8038CCDP, оптронной гальванической развязкой и биполярными игольчатыми стальными электродами с межэлектродным расстоянием 1 мм. Эргометрический канал включал датчик перемещения (потенциометрический датчик ПТП-1) и регистрирующее устройство. Описанный канал служил для измерения высоты, на которую поднимается груз во время сокращения мышцы с грузом, а также графической записи в цифровом виде собственно миограммы (эргограммы) в память многоканального цифрового запоминающего осциллографа Tektronix (TDS2004C). Термометрический канал был представлен медь-константановой термопарой, фотокомпенсационным усилителем Ф-116 и регистратором (цифровой запоминающий осциллограф TDS2004C). Термопара выполнялась из тонкой проволоки диаметром 50 мкм и в ходе проведения опыта прошивалась через исследуемую переднюю большеберцовую мышцу. Разрешающая способность термометрического канала устанавливалась на уровне  $0,01^\circ\text{C}$ .

Перед проведением острого опыта животное наркотизировали (тиопентал натрия, 100 мг/кг, внутривенно), после чего препарировали в области бедра малоберцовый нерв и на расстоянии 1 см проксимальнее коленного сустава подводили под него раздражающие электроды. Названный нерв иннервирует переднюю большеберцовую мышцу, сокращение которой вызывает сгибание стопы задней лапки. Стопа задней лапки животного крепилась зажимом, после чего на уровне большого пальца затягивалась лигатура, соединенная с потенциометрическим датчиком (датчик перемещения). При раздражении малоберцового нерва (6 с сверхпороговыми электрическими импульсами частотой 60 имп./с при длительности импульсов 0,5 мс и силе тока 1000 мкА) стопа изгибалась, поднимая груз массой 80 граммов. Выбранная длительность нанесения раздражения (6 с) была достаточна для максимального укорочения мышцы в режиме гладкого тетануса. Зная высоту, на которую поднимался груз, в дальнейшем можно было рассчитать выполненную мышцей внешнюю работу ( $A$ , мДж). Одновременно с миограммой (эргограммой) регистрировалась термограмма, на основании которой измерялась величина прироста температуры мышцы при ее сокращении (температурный эффект мышечного сокращения —  $\Delta T^\circ$ ). Это позволяло в дальнейшем рассчитать отношение прироста температуры мышцы при ее сокращении к величине выполненной работы ( $\Delta T^\circ/\text{мДж}$ ). Расчетный показатель получил название «температурной стоимости мышечной работы — TCMР» [13], отражающей энергетическую «цену» единицы (1 мДж) выполненной мышцей внешней работы.

В ходе опыта исследуемые показатели мышечного сокращения регистрировали 4 раза по следующему алгоритму: 1-й тетанус (период «До работы», исходные значения), 2-й тетанус (после предварительных трех 6-секундных тетанических сокращений с грузом 80 г), 3-й тетанус (после следующих трех 6-секундных сокращений) и 4-й тетанус (после заключительных трех 6-секундных сокращений — период «После работы»).

По окончании острого опыта в условиях глубокого наркоза проводили эвтаназию животных путем введения летальной дозы (300 мг/кг) тиопентала натрия.

Для оценки статистической значимости различий между центральными тенденциями сравниваемых групп (контрольной и опытных, получивших разное количество инъекций дексаметазона) использовали  $t$ -критерий Стьюдента, предварительно убедившись в том, что распределение значений исследуемых показателей в вариационном ряду соответствует нормальному закону ( $W$ -тест Шапиро—Уилка). Для оценки характера зависимости между числом инъекций дек-

саметазона и величиной исследуемых показателей использовался регрессионный анализ. Уровень  $p$  меньше 0,05 рассматривали как статистически значимый.

### Результаты и обсуждение

На первом этапе анализа полученных данных представляют интерес результаты измерения параметров мышечного сокращения в период «До работы» (1-й тетанус) в зависимости от числа инъекций дексаметазона. Хроническое введение дексаметазона существенно отражалось на параметрах энергетики сокращения передней большеберцовой мышцы, характер изменения которых во многом зависел от длительности введения препарата. Так, после 5—25 инъекций дексаметазона объем внешней работы, выполненной мышцей животных опытных групп (период «До работы», табл. 1), снижался относительно контроля на 30—42%. Масса мышцы уменьшалась на 13—18%. По окончании двухмесячного периода введения синтетического глюкокортикоида (группа 30Д) объем внешней работы, выполненной мышцей, нормализовался (табл. 1), несмотря на сохраняющееся уменьшение ее массы (11%).

На фоне сниженной после 5—25 инъекций дексаметазона внешней работы мышцы прирост ее температуры после 1-го тетанического сокращения снижался только после 25 инъекций препарата (на 40% относительно контроля, см. табл. 2). В связи с этим температурная стоимость мышечной работы (ТСМР), численно равная отношению прироста температуры мышцы к объему выполненной работы, спустя 5—20 инъекций дексаметазона существенно превышала уровень контроля, соответственно на 26—82% (табл. 3).

В дальнейшем, вместе с увеличением числа инъекций препарата до 25, наблюдалось снижение (относительно контрольной группы) прироста температуры мышцы после ее сокращения (на 41%), что на фоне уменьшения объема внешней работы (на 41%) обусловило отсутствие статистически значимых изменений со стороны расчетного показателя ТСМР.

Таким образом, на первом этапе развития ятрогенного гиперкортицизма (5—20 инъекций дексаметазона) у животных всех опытных групп, во-первых, наблюдалось снижение объема работы, выполненной скелетной мышцей при тетаническом сокращении, и, во-вторых, отмечено повышение температурной стоимости единицы (1 мДж) мышечной работы.

По окончании двухмесячного периода введения препарата (30 инъекций, группа 30Д) энергетические параметры мышцы — объем выполняемой внешней работы, прирост температуры после сокращения и ТСМР — возвращались к контрольному уровню (табл. 1—3), а масса мышцы, хотя и оставалась сниженной (на 11%), но проявляла тенденцию к нормализации.

С целью более детального изучения нарушений энергетики мышечного сокращения в динамике развития гиперкортикоидного состояния на следующем этапе был исследован эффект утомляющей работы, которая может служить своеобразным тестом на наличие скрытых патологических изменений в нервно-мышечном аппарате.

При анализе полученных данных обращают на себя внимание следующие основные моменты. Во-первых, по мере развития утомления объем работы, выполненной мышцей, закономерно уменьшается у животных всех групп. По данным табл. 1 видно, что у крыс контрольной группы объем работы неуклонно

Значения объема внешней работы, выполненной мышцей при сокращении ( $X \pm m$ , мДж), в ходе развития экспериментального гиперкортицизма

Таблица 1

Условия опыта	Группа животных						
	Контрольная	5Д	10Д	15Д	20Д	25Д	30Д
До работы: 1-й тетанус	11,8 ± 0,64	8,3 ± 1,01 ( 30%)*	6,5 ± 0,68 ( 45%)*	6,3 ± 0,84 ( 47%)*	5,6 ± 0,60 ( 52%)*	6,9 ± 0,81 (-41%)*	11,1 ± 0,91 ( 6%)
В ходе работы: 2-й тетанус	8,2 ± 0,51 30% <sup>@</sup>	4,3 ± 0,61 49% <sup>@</sup> ( 48%)*	3,9 ± 0,41 40% <sup>@</sup> ( 53%)*	4,0 ± 0,49 36% <sup>@</sup> ( 51%)*	2,9 ± 0,37 65% <sup>@</sup> ( 65%)*	4,7 ± 0,53 33% <sup>@</sup> ( 43%)*	7,6 ± 0,79 32% <sup>@</sup> ( 6%)
В ходе работы: 3-й тетанус	6,2 ± 0,30 47% <sup>@</sup>	2,5 ± 0,38 69% <sup>@</sup> ( 59%)*	3,3 ± 0,39 49% <sup>@</sup> ( 46%)*	3,1 ± 0,43 51% <sup>@</sup> ( 50%)*	2,5 ± 0,27 55% <sup>@</sup> ( 60%)*	3,0 ± 0,34 57% <sup>@</sup> ( 52%)*	4,7 ± 0,56 57% <sup>@</sup> ( 24%)*
После работы: 4-й тетанус	5,2 ± 0,25 56% <sup>@</sup>	2,6 ± 0,38 69% <sup>@</sup> ( 50%)*	1,9 ± 0,24 71% <sup>@</sup> ( 64%)*	1,9 ± 0,28 70% <sup>@</sup> ( 64%)*	1,2 ± 0,15 79% <sup>@</sup> ( 77%)*	2,0 ± 0,25 71% <sup>@</sup> ( 61%)*	3,0 ± 0,36 73% <sup>@</sup> ( 42%)*

Примечание. <sup>@</sup> — разница показателя относительно периода «До работы» соответствующей группы и ее статистическая значимость ( $p < 0,05$ ); \* — в круглых скобках указана разница относительно уровня контрольной группы и ее статистическая значимость ( $p < 0,05$ ).



снижался — от 30% в первом периоде опыта (2-й тетанус) до 56% в завершающем периоде (4-й тетанус). Параллельно с падением работоспособности мышцы наблюдалось статистически значимое снижение прироста ее температуры при сокращении (табл. 2).

Аналогичный характер изменений работы мышцы отмечался и у животных опытных групп (табл. 1). Однако степень снижения была существенно выше в сравнении с контрольной группой. Например, у крыс 10Д- и 30Д-групп к окончанию периода утомляющей работы (4-й тетанус) данный показатель уменьшился в сравнении с исходной величиной соответственно на 71% и 73%.

Что касается динамики прироста температуры мышцы при ее сокращении, то характер изменений

данного показателя в процессе выполнения утомляющей работы у животных всех опытных групп качественно не различался, в целом уменьшаясь к 4-му тетанусу на 30—38% (табл. 2).

Выявлена общая закономерность со стороны характера зависимости между объемом работы мышцы и числом инъекций дексаметазона (рисунок, табл. 1). Такая зависимость для всех групп животных хорошо описывается уравнением параболы при высокой степени значимости аппроксимации кривой. Статистический анализ показал высокое значение показателя детерминации (до  $R^2 = 0,94$ ) и коэффициентов регрессии в уравнениях ( $R = 0,71—0,97$ ) при высокой статистической значимости ( $p = 0,0019—0,0047$ ). Величины всех коэффициентов в уравнениях статисти-

Таблица 2

Значения прироста температуры мышцы после сокращения ( $X \pm m$ , °C) при развитии экспериментального гиперкортицизма

Условия опыта	Группы животных						
	Контрольная	5Д	10Д	15Д	20Д	25Д	30Д
До работы: 1-й тетанус	0,25 ± 0,01	0,21 ± 0,02 ( 15%)	0,31 ± 0,03 (+25%)	0,27 ± 0,02 (+10%)	0,21 ± 0,02 ( 13%)	0,15 ± 0,02 ( 41%)*	0,24 ± 0,02 ( 1%)
В ходе работы: 2-й тетанус	0,18 ± 0,01 29% <sup>@</sup>	0,18 ± 0,02 16% (0%)	0,27 ± 0,03 12% (+54%)*	0,25 ± 0,03 8% (+43%)*	0,20 ± 0,02 7% (+14%)	0,14 ± 0,02 4% ( 20%)	0,22 ± 0,02 9% (+26%)
В ходе работы: 3-й тетанус	0,16 ± 0,01 35% <sup>@</sup>	0,14 ± 0,01 33% <sup>@</sup> ( 13%)	0,24 ± 0,03 22% (+49%)*	0,21 ± 0,02 22% (+30%)	0,18 ± 0,02 16% (+12%)	0,13 ± 0,01 11% (-19%)	0,20 ± 0,02 18% (+24%)
После работы: 4-й тетанус	0,14 ± 0,01 43% <sup>@</sup>	0,14 ± 0,01 33% <sup>@</sup> (0%)	0,19 ± 0,02 38% <sup>@</sup> (+35%)	0,17 ± 0,02 37% <sup>@</sup> (+21%)	0,15 ± 0,02 30% <sup>@</sup> (+7%)	0,11 ± 0,01 25% (-22%)	0,17 ± 0,02 30% <sup>@</sup> (+21%)

Примечание. <sup>@</sup> — разница показателя относительно периода «До работы» соответствующей группы и ее статистическая значимость ( $p < 0,05$ ); \* — в круглых скобках указана разница относительно уровня контрольной группы и ее статистическая значимость ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Значения показателя температурной стоимости мышечной работы (ТСМР,  $X \pm m$  (°C/мДж)10<sup>-3</sup>) при развитии экспериментального гиперкортицизма

Условия опыта	Группы животных						
	Контрольная	5Д	10Д	15Д	20Д	25Д	30Д
До работы: 1-й тетанус	20,7 ± 1,3	26,4 ± 2,1 (+26%)*	47,4 ± 5,1 (+127%)*	43,1 ± 3,8 (+106%)*	38,1 ± 4,1 (+82%)*	21,1 ± 2,4 (+1%)	21,8 ± 2,3 (+4%)
В ходе работы: 2-й тетанус	21,2 ± 1,5 +2%	41,5 ± 4,0 +57% <sup>@</sup> (+95%)*	69,4 ± 7,5 +46% <sup>@</sup> (+227%)*	62,4 ± 6,9 +45% <sup>@</sup> (+194%)*	68,5 ± 7,1 +80% <sup>@</sup> (+223%)*	30,0 ± 3,3 +42% <sup>@</sup> (+41%)*	28,9 ± 2,9 +32% <sup>@</sup> (+36%)*
В ходе работы: 3-й тетанус	26,0 ± 2,1 +24%	54,9 ± 5,6 +108% <sup>@</sup> (+111%)*	72,1 ± 7,9 +52% <sup>@</sup> (+177%)*	67,6 ± 7,1 +57% <sup>@</sup> (+160%)*	71,8 ± 7,3 +88% <sup>@</sup> (+176%)*	43,7 ± 4,6 +107% <sup>@</sup> (+68%)*	42,3 ± 4,5 +94% <sup>@</sup> (+63%)*
После работы: 4-й тетанус	26,8 ± 2,1 +28% <sup>@</sup>	53,9 ± 5,6 +104% <sup>@</sup> (+101%)*	101,8 ± 11,0 +115% <sup>@</sup> (+280%)*	91,0 ± 9,9 +111% <sup>@</sup> (+240%)*	125,8 ± 13,1 +230% <sup>@</sup> (+370%)*	54,1 ± 7,0 +156% <sup>@</sup> (+102%)*	55,8 ± 6,0 +156% <sup>@</sup> (+108%)*

Примечание. <sup>@</sup> — разница показателя относительно периода «До работы» соответствующей группы и ее статистическая значимость ( $p < 0,05$ ); \* — в круглых скобках указана разница относительно уровня контрольной группы и ее статистическая значимость ( $p < 0,05$ ).

чески значимы ( $0,038 > p > 0,00073$ ). Собственно уравнения имели следующий вид:

$A = 16,5 + 0,63D - 5,25D^2$  — 1-е тестовое сокращение (начало работы);

$A = 11,4 + 0,51D - 4,12D^2$  — 2-е тестовое сокращение (первый период);

$A = 7,75 + 0,29D - 2,51D^2$  — 3-е тестовое сокращение (второй период);

$A = 7,20 + 0,29D - 2,59D^2$  — 4-е тестовое сокращение (конец работы),

где:

$A$  — объем (мДж) выполненной работы при тестовом сокращении (тетанусе);

$D$  — число инъекций дексаметазона.

Характер расположения кривых для животных разных групп позволяет выделить, по крайней мере, 2 особенности. Во-первых, в ходе развития утомления работоспособность мышцы у животных всех групп, независимо от числа инъекций дексаметазона, снижалась. На это указывает закономерное смещение кривых относительно первого сокращения по шкале ординат вниз. Наиболее выраженный отрицательный эффект препарата отмечался у животных 20Д-группы, о чем свидетельствует наибольший прогиб кривой «доза дексаметазона — объем работы» в точке «20Д».

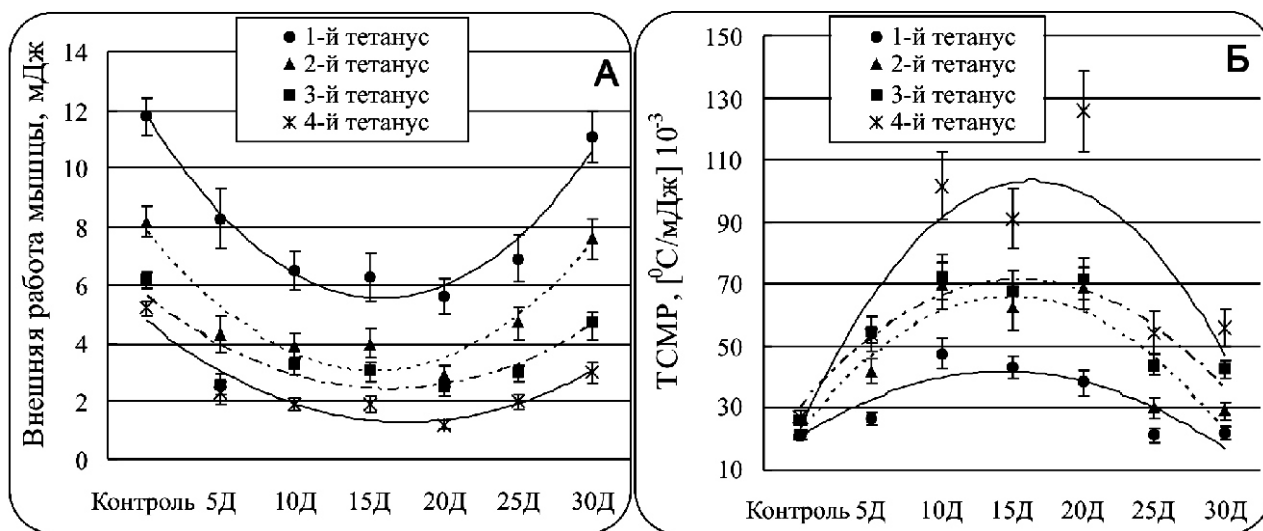
Во-вторых, при нарастании числа инъекций дексаметазона его отрицательный эффект ослабевает. Так, у крыс 30Д-группы (препарат вводился на протяжении 60 сут.) способность мышцы к выполнению внешней работы частично восстанавливалась, о чем свидетельствует статистически значимое «возвращение» объема мышечной работы к уровню контрольных животных, в частности при первом и втором тес-

товом сокращении (рисунок, табл. 1). Аналогичная тенденция, хотя и менее выраженная, проявлялась и у животных 25Д-группы.

Особенности действия дексаметазона на работоспособность скелетной мышцы, по-видимому, определяются его способностью модулировать фундаментальные свойства энергетики сократительного акта. Как мы полагаем, такой точкой действия глюкокортикоида может выступать «энергетическая цена» работы, выполняемой мышцей при сокращении. Критерием такой «цены» служит температурная стоимость мышечной работы (ТСМР). Эмпирические данные, полученные при измерении объема работы мышцы и прироста ее температуры, позволили рассчитать такого рода коэффициент (табл. 3, рисунок). Как следует из представленных данных, у животных контрольной группы в процессе развития утомления значение коэффициента ТСМР прогрессивно увеличивалось с  $20,7 \pm 1,2$  в начале работы до  $26,8 \pm 2,1 [(\text{°C}/\text{мДж}) \cdot 10^3]$  в конце работы, т.е. возрастало на 28%.

Аналогичные результаты получены у животных опытных групп. Однако эффект утомляющей работы на температурную стоимость работы был несравненно выше. Например, у крыс 5Д- и 30Д-групп при развитии утомления ТСМР в конце периода работы возрастала соответственно на 104% и 156% по сравнению с периодом «До работы». Наибольший эффект на ТСМР утомляющая работа оказывала у животных 20Д-группы (230%), что было в 8 раз больше, чем у крыс контрольной группы (соответственно 230% и 28%).

Характер зависимости «Число инъекций дексаметазона — ТСМР» описывается уравнением параболы



Характер зависимости некоторых параметров мышечного сокращения при выполнении утомляющей работы от числа инъекций дексаметазона. А — объем выполненной внешней работы, мДж; Б — температурная стоимость мышечной работы, ТСМР [(°C/мДж) · 10<sup>3</sup>].

лы второго порядка (рисунок), вершина которой при усугублении степени выраженности экспериментального гиперкортицизма смещается по шкале абсцисс от точки «10Д-группа» к точке «20Д-группа». Кривые характеризуются достаточно высокими регрессионными коэффициентами (0,72—0,84 при  $0,049 > p > 0,023$ ) и имеют следующий вид:

$TСМР = 2,94 + 19,9Д - 2,56Д^2$  — 1-е тестовое сокращение (начало работы);

$TСМР = 12,1 + 37,9Д - 4,71Д^2$  — 2-е тестовое сокращение (первый период);

$TСМР = 1,20 + 35,2Д - 4,29Д^2$  — 3-е тестовое сокращение (второй период);

$TСМР = 33,7 + 64,3Д - 7,54Д^2$  — 4-е тестовое сокращение (конец работы),

где:

$TСМР$  — значение температурной стоимости мышечной работы, [ $^{\circ}C/мДж \cdot 10^{-3}$ ];

$Д$  — число инъекций дексаметазона.

Характерной особенностью всех зависимостей является первоначальный рост температурной стоимости мышечной работы, сменяющийся тенденцией к постепенной нормализации данного показателя энергетики сократительного акта (т.е. «возвращению» к уровню контроля). На это указывает характер расположения левой и правой ветвей параболической зависимости «Число инъекций дексаметазона —  $TСМР$ ». Данный факт свидетельствует об активации компенсаторных механизмов адаптации в нервно-мышечной системе при длительном (2 месяца) введении дексаметазона.

Эффект нормализации в наибольшей степени проявился у крыс 25Д- и 30Д-групп. Например, если при первом сокращении мышцы (1-й тетанус) изменение  $TСМР$  у крыс 5Д-20Д-групп было на 26—82% больше уровня контрольных животных (табл. 3), то в группах 25Д и 30Д показатель температурной стоимости работы уже существенно не отличался от уровня контроля (1% и 4%). В конце периода выполнения утомляющей работы (4-й тетанус) коэффициент  $TСМР$  у животных 10Д-группы был на 280% выше контроля (в 3,8 раза), а у крыс 25Д- и 30Д-группы уже существенно ниже, соответственно, на 102% и 108%, т.е. в 2,0 и 2,1 раза. Это позволяет говорить, что при достаточно длительном введении дексаметазона его эффект на температурную стоимость мышечной работы ослабляется при выраженной тенденции к нормализации.

Обсуждая полученные данные, необходимо выделить следующие основные моменты. Во-первых, при использованной модели формирования экспериментального гиперкортицизма отмечается существенное ослабление в условиях *in situ* эрготропной функции скелетной мышцы. Данный эффект дексаметазона, с нашей точки зрения, может быть связан с частичной

дистрофией мышечных волокон, особенно гликолитического типа, проявляющих более высокую чувствительность к глюкокортикоидам [5]. В пользу возможных дистрофических изменений передней большеберцовой мышцы крыс, получавших дексаметазон, свидетельствует наблюдаемое нами уменьшение ее массы (на 13%) уже после 5 инъекций препарата. Однако данный механизм ослабления способности мышцы к выполнению внешней работы, по-видимому, не является основным, поскольку после двухмесячного периода введения глюкокортикоида объем работы мышцы при первом тестовом тетаническом сокращении (период «До работы», табл. 1) не отличался от уровня контрольных животных, хотя масса мышцы оставалась сниженной на 11%.

Во-вторых, ослабление эрготропной функции скелетной мышцы при экспериментальном гиперкортицизме может быть связано, с каким-либо фундаментальным механизмом сократительного акта. Таким механизмом может быть снижение энергетической стоимости (цены) механической работы мышцы. В таком случае следует ожидать, что при выполнении стандартной единицы внешней работы мышца будет тратить большее количество энергии, что равносильно снижению коэффициента полезного действия. Именно такое предположение согласуется с результатами нашей работы: при экспериментальном гиперкортицизме температурная стоимость единицы выполненной мышцей внешней работы (показатель  $TСМР$ ), в том числе при выполнении утомляющей работы, всегда превышала уровень контроля. Выявленный факт может быть связан с понижением эффективности биологического окисления в мышечных волокнах, в частности за счет активации так называемых «механизмов диссипации энергии» [13]. Принципиальная возможность существования такого рода механизмов в скелетной мышце в условиях *in vitro* и *in situ* была показана ранее [13].

Наконец, в-третьих, результаты нашей работы указывают на возможность развития процесса определенной адаптации нервно-мышечной системы к длительному введению фиксированных доз синтетического глюкокортикоида. В частности, это относится к животным 30Д-группы, получавших дексаметазон в течение 60 сут. Так, к этому периоду отмечена нормализация показателей объема работы мышцы и  $TСМР$ . Однако такой эффект проявляется лишь в период «До работы» и исчезает при выполнении утомляющих тетанусов. Нормализация энергетических параметров сокращения мышцы и положительная динамика ее массы по окончании двухмесячного периода введения дексаметазона свидетельствует об уменьшении к этому сроку деструктивных процессов в нервно-мышечной системе. Такого рода предположение согласуется с результатами

исследований некоторых авторов [7, 8], указывающих на постепенное снижение активности миофибриллярных и других мышечных протеаз и соответственно ослабление протеолиза мышечных белков при длительном хроническом введении глюкокортикоидов в организм. Кроме того, в более ранних наших работах [9, 10] при исследовании электрофизиологических, скоростных и силовых параметров передней большеберцовой мышцы в динамике введения дексаметазона был отмечен факт фазного их изменения (первоначального ухудшения с последующей тенденцией к нормализации по окончании двухмесячного периода введения препарата).

Таким образом, представленные в работе данные могут рассматриваться с точки зрения формирования при экспериментальном гиперкортицизме патофизиологического механизма — повышения энергетической стоимости мышечной работы. Выявленный эффект дексаметазона может лежать в основе формирования при гиперкортицизме ряда патофизиологических механизмов в нервно-мышечной системе, в том числе обуславливающих развитие миопатии.

### References

1. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K., ed. *Pharmacology*. 5<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2003.
2. Borisova E.O. Clinical pharmacology of parenteral forms of glucocorticoids. *Lechebnoye delo*. 2007; 3: 17-24. (In Russian)
3. Gardner D., Shoback D. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
4. Polunina A.G., Isaev F.V., Dem'ianova M.A. Steroid-induced myopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112 (10-2): 60-4. (In Russian)
5. Savary I., Debras E., Dardevet D. Effect of glucocorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in adult and old rats. *British Journal of Nutrition*. 1998; 3: 297-304.
6. Sobolev V.I., Trush V.V., Litvyak K.A., Morozova I.N. Frequency Dependence of Parameters of the M-Response of the Rat M. Tibialis in the Norm and in Experimental Hyperthyroidism and Hypercorticism. *Neurophysiology*. 2015; 47(1): 53-60.
7. Kazaryan V.A., Shchelkunov A.V., Rapoport E.A. Action of hydrocortisone on a protein metabolism in skeletal muscles. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 1983; 11: 1654-9. (In Russian)
8. Bowes S.B., Jackson N.C., Papachristodoulou D. Effect of corticosterone on protein degradation in isolated rat soleus and extensor digitorum longus muscles. *J. Endocrinol*. 1996; 3: 501-7.
9. Trush V.V., Sobolev V.I. Modulation of Dexamethasone-Induced Effects on the Rat Skeletal Muscles by Testosterone. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2013; 4(4): 209-40.
10. Sobolev V.I., Trush V.V. Influence of Thyroxine on Display of Dexamethasone's Effects on M-response's Parameters of Skeletal Muscle of White Rats. *Ros Fiziol Zhurnal (im I.M. Sechenov Physiological Journal)*. 2013. 99 (9): 1067-76. (In Russian)
11. Fisenko V.P., eds. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. [*Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*] M.: Minzdrav RF, ZAO «IIA «Remedium»; 2000. (In Russian)
12. Gauthier G.F. Skeletal muscle fiber types. In: Engel A.G., Banker B.Q., eds. *Myology. Basic and clinical*. New York, NY: McGraw-Hill; 1986: 255-283.
13. Sultanov F.F., Sobolev V.I. *Hormonal mechanisms of temperature adaptation. [Gormonal'nye mekhanizmy temperaturnoy adaptatsii.]* Ashkhabad: Ylym; 1991. (In Russian)

### Сведения об авторах:

Соболев Валерий Иванович, доктор биол. наук, проф., каф. здоровья и реабилитации «Института педагогики, психологии и инклюзивного образования Гуманитарно-педагогической академии Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского» (г.Ялта), Россия, e-mail: v.sobolev@mail.ru