

© Коллектив авторов, 2017
УДК 591.473.3:577.175.5:612.444

Труш В.В.¹, Соболев В.И.²

Модулирующее влияние адреналина на развитие стероидной миопатии у белых крыс, индуцированной длительным введением гидрокортизона

¹ ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», 83050, г. Донецк, ул. Щорса, д. 46

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

Цель исследования — изучение эффективности адреналина в компенсации негативных эффектов длительно вводимого гидрокортизона на скелетную мышцу смешанного типа. **Методика.** Эксперименты проводились на половозрелых крысах-самках (190—220 г), разделенных на 3 группы: контрольную ($n = 10$), I опытную ($n = 10$, ежедневно на протяжении 30 сут. получали гидрокортизона ацетат, Г-группа) и II опытную ($n = 10$, ежедневно на протяжении 30 сут. получали гидрокортизона ацетат в комплексе с адреналина гидрохлоридом, (Г+А)-группа). Гидрокортизона ацетат («Фармак», Украина) вводили внутривенно в дозе, адекватной терапевтической для человека, — 3 мг/кг. Адреналина гидрохлорид («Здоровье», Украина) вводили подкожно в дозе 0,2 мг/кг. На наркотизированных животных (тиопентал натрия, 100 мг/кг) с помощью методов электромиографии и миографии изучали параметры функционального состояния передней большеберцовой мышцы в условиях ее сокращения, индуцированного раздражением сверхпороговым электрическим током малоберцового нерва. **Результаты.** Длительное (в течение 30 сут.) введение гидрокортизона вызывало развитие симптомов стероидной миопатии, о чем свидетельствует появление низкоамплитудных М-ответов нормальной длительности, возрастание частоты полифазных потенциалов (до 30%), уменьшение количества активируемых двигательных единиц (на 33%) и мышечной массы (на 14%). Гидрокортизоновый гиперкортицизм сопровождался удлинением латентного периода одиночного сокращения передней большеберцовой мышцы (на 37%) и фазы его укорочения (на 20%), уменьшением амплитуды одиночных сокращений (на 32%), объема выполненной мышцей внешней работы (на 40%) и развиваемой мощности (на 41%) при тетаническом сокращении. Отмечены нарушения в целостном процессе нервно-мышечной передачи, что проявлялось в уменьшении степени ее надежности (у 30% особей), выраженном облегчении (более 85% у 50% особей) или депрессии (до -42% у 40% особей) при стимуляции нервно-мышечного аппарата с оптимальной частотой (30 имп/с). Адреналин, вводимый в комплексе с гидрокортизоном, предотвращал появление ряда симптомов миопатии, таких, как снижение амплитуды М-ответов, уменьшение количества активируемых двигательных единиц мышцы, ее массы, внешней работы и мощности, а также обуславливал уменьшение частоты генерации полифазных М-ответов (с 30% до 10%). Кроме того, адреналин ослаблял негативный эффект гидрокортизона на синаптический аппарат, что проявлялось в уменьшении частоты встречаемости сниженной надежности синаптической передачи (с 30% до 10%), выраженного ее облегчения (с 50% до 20%) и депрессии (с 40% до 10%) у животных (Г+А)-группы в сравнении с Г-группой. **Заключение.** Полученные в модельных экспериментах на животных в условиях *in situ* данные свидетельствуют о способности адреналина эффективно компенсировать ряд негативных эффектов, развивающихся в скелетной мышце при длительном введении гидрокортизона.

Ключевые слова: скелетная мышца; гидрокортизон; гиперкортицизм; стероидная миопатия; адреналин.

Для цитирования: Труш В.В., Соболев В.И. Модулирующее влияние адреналина на развитие стероидной миопатии у белых крыс, индуцированной длительным введением гидрокортизона. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(4): 104—111. DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8530

Для корреспонденции: Труш Вера Владимировна, канд. мед. наук, проф., зав. каф. физиологии человека и животных ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», e-mail: ver.trush@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.01.2017

Trush V.V.¹, Sobolev V.I.²

The modulatory effect of adrenaline on development of steroid myopathy induced by chronic administration of hydrocortisone in white rats

¹ Department of Human and Animal Physiology, Donetsk National University, Shchorsa Str. 46, Donetsk 83050, Ukraine

² Department of Health and Rehabilitation, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Stakhanovskaya Str. 11, the Republic of Crimea, Yalta 298635, Russia

Based on the beneficial effect of chronic adrenergic stimulation on the neuromuscular apparatus function, the **aim** of this study was to evaluate efficacy of adrenaline at therapeutic doses in compensation for adverse effects of chronically administered hydrocortisone on mixed-fiber type skeletal muscles (*m. tibialis anterior*). **Method.** Experiments were performed on sexually mature female rats (190—220 g) divided into 3 groups: control (n = 10), experimental group 1 (H group, n = 10, hydrocortisone acetate, for 30 days daily), and experimental group 2 (H+A group, n = 10, hydrocortisone acetate in combination with adrenaline hydrochloride, for 30 days daily). Hydrocortisone acetate (Farmak, Ukraine) was injected i.p. at a dose of 0.2 mg/kg, which was equivalent to the human therapeutic dose of 3 mg/kg. Adrenaline hydrochloride (Zdorovje, Ukraine) was injected s.c. at a dose of 0.2 mg/kg. Parameters of the tibialis anterior muscle function were studied on anesthetized animals (sodium thiopental, 100 mg/kg) using electromyography and myography methods. Muscle contractions were induced by suprathreshold electrical stimulation of the fibular nerve. **Results.** Chronic administration (30 days) of hydrocortisone caused symptoms of steroid myopathy evident as low-amplitude M-waves of normal duration, increased frequency of polyphase potentials (by 30%), decreased quantity of activated motor units (by 33%), and decreased muscle mass (by 14%). Hydrocortisone-induced hypercorticism was associated with prolonged latent period (by 37%) and shortening phase (by 20%) and decreased amplitude (by 32%), amount of muscular external work (by 40%) in a single tibialis anterior muscle contraction, and decreased muscular power (by 41%) developed in a tetanic contraction. Following repeated hydrocortisone injections, the overall process of neuromuscular transmission was disturbed, which was evident as its impaired reliability (30% of rats) and pronounced facilitation (>85% in 50% of rats) or depression (<-42% in 40% of rats) at an optimum stimulation frequency (30 imp/s). Adrenaline administered in combination with hydrocortisone prevented formation of myopathy symptoms, such as decreases in the M-wave amplitude, number of activated motor units, muscle weight, external work and power, and it also decreased the frequency of polyphase M-waves (from 30% to 10%). In addition, adrenaline attenuated the adverse effect of hydrocortisone on the synaptic apparatus by decreasing the incidence of reduced reliability of synaptic transmission (from 30% to 10%), facilitation (from 50% to 20%), and depression (from 40% to 10%) in the H+A-group compared to the H group. **Conclusion.** The experimental data obtained in model experiments on animals *in situ* support the adrenaline ability to effectively compensate for a number of adverse effects of chronic hydrocortisone treatment on the skeletal muscle.

Keywords: skeletal muscle; hydrocortisone; hypercorticism; steroid myopathy; adrenaline.

For citation: Trush V.V., Sobolev V.I. The modulating influence of adrenaline on the development of the steroid myopathy induced by long application of hydrocortisone at white rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61 (4): 104—111. (in Russian).

DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8530

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», 46 Shchorsa St., Donetsk 83050, Ukraine, e-mail: ver.trush@yandex.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Trush V.V., <http://orcid.org/0000-0001-8514-8431>

Sobolev V.I., <http://orcid.org/0000-0001-9318-5224>

Received 11.01.2017

Введение

Естественные глюкокортикоиды и их синтетические аналоги наряду с позитивными клиническими эффектами оказывают выраженное негативное влияние на нервно-мышечную, иммунную, костную и ряд других систем в связи с конечным катаболическим эффектом на их структуры [1, 2]. Проявления стероидной миопатии хорошо известны [3], однако вопросы, касающиеся способов ее компенсации, остаются открытыми.

В более ранних наших публикациях [4—6] приводятся доказательства способности близких к физиологическим доз тироксина, терапевтических доз тестостерона и нестероидного анаболика инозина ком-

пенсировать некоторые негативные эффекты длительно вводимого дексаметазона на скелетную мускулатуру. Вместе с тем, остается мало изученным вопрос относительно эффективности адренергической стимуляции мышцы в компенсации стероидной миопатии.

В настоящее время твердо установлены положительные эффекты катехоламинов на скелетную мускулатуру: доказано их активирующее влияние на энергообмен и энергообеспечение мышечных волокон, эффективность электромеханического сопряжения в них, состояние синаптической передачи [7—10]. При многократной стимуляции организма катехоламинами выявлена их способность модулировать энергетическую эффективность сократительного акта [11],

а через мембранные рецепторы и разнообразные внутриклеточные посредники (протеинкиназа А, С, кальмодулинзависимую протеинкиназу, MAP-киназы, CREB и другие) — активировать матричный синтез в различных клетках-мишенях [12], что должно позитивно отражаться на их функциональном состоянии. Все это наряду с другими данными указывает на способность катехоламинов оказывать влияние на фундаментальные механизмы мышечного сокращения, что позволяет рассматривать их с точки зрения возможных модуляторов функционального состояния нервно-мышечной системы в терапии эндокринной патологии.

В качестве рабочей гипотезы было принято предположение о возможности ослабления проявлений стероидной миопатии, вызванной многократными инъекциями гидрокортизона, в случае его совместно с адреналином введения.

Цель исследования — изучение эффективности адреналина в компенсации негативных эффектов длительно вводимого гидрокортизона на скелетную мышцу смешанного типа.

Методика

Все исследования были 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» [13]. Эксперименты проводились на половозрелых белых крысах-самках (190—220 г), разделенных на 3 группы. Животные 1-й группы ($n = 10$) ежедневно на протяжении 30 сут. получали гидрокортизон (*Г-группа*). Крысам 2-й группы ($n = 10$) ежедневно в течение 30 сут. вводили гидрокортизон в комплексе с адреналином (*(Г+А)-группа*). Контролем служила 3-я группа (*К-группа*, $n = 10$). Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат, «Фармак», Украина) вводили внутривенно в дозе, адекватной терапевтической для человека, 3 мг/кг. Адреналин (адреналина гидрохлорид, «Здоровье», Украина) вводили подкожно в дозе 0,2 мг/кг.

После окончания подготовительного периода у наркотизированных (тиопентал натрия, внутривенно, 100 мг/кг) животных всех групп в условиях *in situ* с помощью методов электромиографии и миографии изучали ряд параметров функционального состояния передней большеберцовой мышцы (*m. tibialis anterior*). Среди многочисленных методов электромиографии был выбран метод регистрации М-ответов скелетной мышцы, генерируемых при электрической стимуляции малоберцового нерва. Для раздражения

нерва использовались биполярные игольчатые электроды с межэлектродным расстоянием 1 мм, а также электростимулятор, построенный на основе функционального генератора ICL8038CCDP и оптронной гальванической развязки. Суммарный электрический потенциал (М-ответ) отводился от средней части переднеберцовой мышцы биполярными игольчатыми электродами с межэлектродным расстоянием 1 мм, затем усиливался (измерительный усилитель на основе INA118) и регистрировался с помощью цифровых запоминающих осциллографов Siglent (SDS1062CM) или Tektronix (TDS2004C).

При исследовании эргометрических параметров сокращения передней большеберцовой мышцы использовали метод миографии. С этой целью стопу задней лапки животного фиксировали в станке, и на уровне большого пальца затягивали лигатуру, соединенную с потенциометрическим датчиком (ПТП-1). Для регистрации миограммы использовали многоканальный цифровой запоминающий осциллограф, что позволило с высокой разрешающей способностью измерять амплитудные и временные параметры мышечного сокращения с последующим вычислением эргометрических показателей (работа и мощность).

Алгоритм опыта

На 1-м этапе регистрировали серию одиночных М-ответов при раздражении малоберцового нерва сверхпороговыми электрическими импульсами длительностью 150 мкс каждый с частотой 0,2 имп/с и силой тока 500 мкА. Вычисляли латентный период генерации М-ответа (мс), его продолжительность (мс) и амплитуду (мВ); проводилась также оценка формы М-ответов на предмет их полифазности (в % от общего числа).

На 2-м этапе опыта регистрировали цикл из 40 М-ответов при прогрессивно нарастающей в течение 4 с силе раздражения. С этой целью электростимулятор переводился в режим генерации прямоугольных импульсов частотой 10 имп/с при линейно нарастающей амплитуде от подпороговых до сверхпороговых значений. На основании процентного изменения амплитуды максимального М-ответа относительного амплитуды минимального определяли приблизительное количество активируемых двигательных единиц мышцы (методика Galea V. [14]).

На 3-м этапе в течение 5 с регистрировали пачку М-ответов при раздражении нерва сверхпороговыми импульсами (сила тока 500 мкА) при низкой частоте (4 имп/с) и постоянной длительности импульсов (150 мкс). На основании полученных записей по изменению амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, принятого за 100%, оценивали декремент затухания М-ответов [15].

На 4-м этапе опыта в течение 5 с записывали М-ответы мышцы при оптимальной для нервно-мышечного соединения частоте раздражения нерва — 30 имп/с [15], силе тока 500 мкА и длительности импульсов 150 мкс. На основании записи М-ответов определяли изменение их амплитуды относительно 1-го, амплитуда которого принималась за 100%. Считается [15, 16], что увеличение амплитуды М-ответов мышцы в более чем 30% относительно 1-го в серии при раздражении нервно-мышечного аппарата с оптимальной частотой (30 имп/с) свидетельствует о патологическом облегчении синаптической передачи, тогда как уменьшение амплитуды М-ответов более чем 25% относительно амплитуды 1-го указывает на патологически значимую депрессию нервно-мышечной передачи.

На 5-м этапе эксперимента в течение 5 с регистрировались одиночные сокращения мышцы с внешней нагрузкой 20 г при частоте раздражения нерва 4 имп/с, силе тока 500 мкА и длительности импульсов 150 мкс. На основании анализа миограммы определяли латентный период сокращения мышцы (мс), амплитуду (мм), а также длительность фазы укорочения и расслабления (мс).

На заключительном, 6-м, этапе опыта проводили регистрацию тетанического сокращения мышцы с внешней нагрузкой 70 г. Сокращение мышцы вызывали путем раздражения малоберцового нерва сверхпороговым электрическим током силой 1000 мкА при частоте 70 имп/с и длительности импульсов 0,5 мс в течение 6 с. На основании полученных миограмм рассчитывали объем выполненной мышцей внешней работы (мДж) и развиваемую при этом мощность (мВт).

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

Для оценки степени статистической значимости различий между контрольной и опытными группами использовали t-критерий Стьюдента, предварительно убедившись в том, что распределение значений в вариационном ряду соответствует нормальному закону (W-тест Шапиро—Уилка, Statistica 7.0). Значения $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

Длительное введение гидрокортизона вызывало выраженное ухудшение функционального состояния передней большеберцовой мышцы, отражающее развитие стероидной миопатии, а комбинированные инъекции гидрокортизона с адреналином, напротив — приводили к нормализации ряда параметров сократительного акта.

Характеристика параметров М-ответа скелетной мышцы

Анализ результатов показал, что у животных, получавших гидрокортизон (Г-группа), наблюдалось значимое удлинение (на 20%) относительно контроля латентного периода М-ответа и уменьшение его амплитуды на 35% на фоне неизменной длительности, а также некоторое увеличение частоты встречаемости полифазных потенциалов (табл. 1).

Удлинение латентного периода М-ответа в условиях непрямой электрической стимуляции нервно-мышечного аппарата может быть вызвано как замедлением нервно-мышечного проведения, так и десинхронизацией возбуждения в мышце [15]. Уменьшение амплитуды М-ответов на фоне неизменной их длительности указывает не только на десинхронизацию возбуждения в мышце, но и дистрофические изменения мышечных волокон, сопровождающиеся уменьшением их толщины или выключением части патологически измененных волокон из общего возбуждения [15, 16]. Появление у 30% особей полифазных потенциалов уменьшенной амплитуды является еще одним доказательством в пользу развития миопатических изменений в исследуемой передней большеберцовой мышце.

С целью выявления возможных причин снижения амплитуды М-ответов у животных Г-группы нами было определено среднее количество активируемых при непрямом раздражении нервно-мышечного аппарата двигательных единиц [14]. Анализ полученных данных показал, что среднее количество активируемых двигательных единиц в Г-группе оказалось статистически значимо ниже (на 33%), контрольных значений (см. табл. 2). Кроме того, изолированное длительное введение гидрокортизона сопровождалось, хотя и слабым, но статистически значимым уменьшением массы мышцы (на 14% относительно контроля). Отмеченные изменения свидетельствуют о развитии дистрофических изменений в исследуемой мышце животных, получавших многократные инъекции гидрокортизона.

Применение адреналина в комплексе с гидрокортизоном в большинстве случаев сглаживало негативное действие глюкокортикоида на электрофизиологические параметры мышцы. В частности, введение гормональной пары «Г+А» предотвращало удлинение латентного периода и снижение амплитуды М-ответов (табл. 1), уменьшение количества активируемых двигательных единиц и массы мышцы (табл. 2), а также обуславливало снижение частоты появления полифазных М-ответов с 30% до 10% (табл. 1).

Функциональное состояние скелетной мышцы в большой степени может определяться процессами,

происходящими собственно в нервно-мышечном синапсе. Анализ результатов исследования показал, что у животных, получавших гидрокортизон (Г-группа), наблюдались негативные изменения со стороны нервно-мышечной передачи. В пользу этого свидетельствует наличие у 30% особей патологически значимого (превышающего 10% и достигающего 40% и более) декремента амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при раздражении нервно-мышечного аппарата с частотой 4 имп/с. Вместе с тем, средний по Г-группе декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при стимуляции нервно-мышечного аппарата с частотой 4 имп/с не превышал 10%, хотя значимо отличался от такового контрольных животных. Наличие у 30% особей Г-группы патологически значимого

декремента амплитуды М-ответов при стимуляции нервно-мышечного аппарата с низкой частотой (3—5 имп/с) свидетельствует, согласно, о снижении степени надежности синаптической передачи [15].

Подтверждением предположения о развитии патофизиологических нарушений со стороны нервно-мышечного синапса после многократных инъекций гидрокортизона свидетельствуют результаты исследования амплитудной характеристики М-ответа не только при низкой (4 имп/с), но и оптимальной (30 имп/с) частоте стимуляции нерва. Так, у 50% особей Г-группы отмечалось патологически значимое (превышающее 30% и достигающее у некоторых особей 200% и более) облегчение синаптической передачи, а у 40% особей — патологически значимая

Таблица 1

Средние значения некоторых параметров М-ответа передней большеберцовой мышцы у крыс контрольной и опытных групп ($\bar{X} \pm m$)

Параметр М-ответа мышцы	Группа животных		
	К-группа (n = 10)	Г-группа (n = 10)	(Г+А)-группа (n = 10)
Параметры одиночного М-ответа			
Латентный период, мс	2,0 ± 0,04	2,4 ± 0,02 (+20%) *	1,9 ± 0,05
Амплитуда, мВ	2,6 ± 0,22	1,7 ± 0,17 (-35%) *	2,1 ± 0,18
Длительность, мс	5,5 ± 0,51	4,9 ± 0,44	5,0 ± 0,49
% полифазных потенциалов	0	30	10
Изменение (%) амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при стимуляции нервно-мышечного аппарата с частотой 4 имп/с			
Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	3,6 ± 1,23	-9,6 ± 5,50 *	-1,9 ± 3,42
Процентное количество особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10%	0	30	10
Изменение (%) амплитуды М-ответов относительно 1-го при стимуляции нервно-мышечного аппарата с частотой 30 имп/с			
Степень облегчения синаптической передачи (% относительно 1-го М-ответа)	11,1 ± 2,8	85,5 ± 27,9*	36,8 ± 20,2
Процентное количество особей в группе с облегчением синаптической передачи более 30%	0	50	20
Степень депрессии синаптической передачи (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	-2,9 ± 2,28	-17,7 ± 5,2 *	-10,5 ± 4,3
Процентное количество особей в группе с депрессией синаптической передачи более 25%	0	40	10
Примечание. * — значение показателя статистически значимо отличается (p<0,05) от уровня соответствующего параметра у крыс контрольной группы			

Таблица 2

Средние значения массы передней большеберцовой мышцы и количества активируемых двигательных единиц у животных контрольной и опытных групп ($\bar{X} \pm m$)

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц
К-группа (контроль) (n = 10)	436 ± 13	13,6 ± 0,91
Г-группа (n = 10)	376 ± 13 (-14%) *	9,2 ± 0,89 (-32%) *
(Г+А)-группа (n = 10)	396 ± 14	11,8 ± 0,89
Примечание. * — различия статистически значимы (p<0,05) относительно уровня контрольных крыс (К-группа)		

(превышающая 25% и достигающая 38—42%) депрессия нервно-мышечной передачи. В целом, средняя по группе степень облегчения синаптической передачи существенно превосходила 30%, а депрессии не достигала и 25% (табл. 1).

Выраженное облегчение у 50% особей Г-группы синаптической передачи на фоне сниженного по амплитуде 1-го М-ответа при стимуляции нервно-мышечного аппарата с оптимальной частотой (30 имп/с) указывает на возможную исходную «заблокированность» синапсов [15]. Патологически значимая депрессия у 40% особей Г-группы амплитуды М-ответов свидетельствует о вероятных нарушениях в постсинаптическом звене, в частности, в результате десенситизации или уменьшения плотности холинорецепторов [16]. В пользу возможного негативного влияния длительно вводимых глюкокортикоидов на постсинаптическую мембрану мышечных волокон свидетельствуют и исследования других авторов, отмечавших блокирование ионных каналов холинорецепторов [17] или снижение их чувствительности к ацетилхолину [18] под влиянием высоких доз гидрокортизона.

Факт исходной «заблокированности» синапсов при гидрокортизоновом гиперкортицизме был установлен и в более ранних наших исследованиях при раздражении нервно-мышечного аппарата сверхпороговыми электрическими импульсами нарастающей частоты [19]. Некоторая «заблокированность» синапсов, согласно мнению специалистов [16], может быть вызвана дефицитом медиатора или нарушением его кальцийактивируемого высвобождения. Развитие «заблокированности» синапсов при гиперкортицизме вполне реально, — в исследованиях других специалистов показана способность высоких доз глюкокортикоидов уменьшать амплитуду токов концевой пластинки [20].

Периодическая депрессия синаптической передачи при ритмической генерации мышцей М-ответов с частотой 30 имп/с у 40% крыс Г-группы носила менее выраженный характер, чем ее облегчение. Данный факт свидетельствует в пользу того, что нарушения в постсинаптической мембране, связанные с уменьшением плотности или чувствительности холинорецепторов, при гиперкортицизме в нашей модели были меньше выражены, чем нарушения в пресинаптическом аппарате. Применение адреналина в комплексе с гидрокортизоном ослабляло выраженность нарушений в пресинаптическом аппарате, в пользу чего свидетельствует меньшая частота встречаемости случаев патологически значимого синаптического облегчения и меньшая его выраженность у животных (Г+А)-группы, по сравнению с изолированным применением глюкокортикоида (табл. 1).

Патологически значимая (составившая 38%) депрессия синаптической передачи при стимуляции нервно-мышечного аппарата с оптимальной частотой (30 имп/с) в (Г+А)-группе была отмечена только у 1 животного из 10. Таким образом, комплексное применение адреналина с гидрокортизоном уменьшило частоту встречаемости случаев депрессии синаптической передачи, вызванных постсинаптическими нарушениями.

Характеристика эргометрических параметров мышечного сокращения

Длительное изолированное введение гидрокортизона обуславливало ухудшение не только электрофизиологических, но и сократительных параметров исследуемой мышцы. Так, у животных Г-группы наблюдалось статистически значимое снижение относительно контроля амплитуды одиночного сокращения (на 32%), величины внешней работы мышцы в режиме гладкого тетануса (на 40%), а также мощности тетанического сокращения на 41% (табл. 3).

Таблица 3

Средние значения сократительных и энергетических параметров мышцы контрольных и опытных животных ($\bar{X} \pm m$)

Исследуемый параметр	Группа животных		
	К-группа (контроль)	Г-группа	(Г+А)-группа
Параметры одиночного сокращения (с внешней нагрузкой 20 г)			
Амплитуда укорочения, мм	2,9 ± 0,17	1,9 ± 0,18 (-32%) *	3,0 ± 0,29
Латентный период сокращения, мс	8,7 ± 0,35	11,9 ± 0,52 (+37%) *	9,2 ± 0,34
Продолжительность фазы укорочения, мс	30,1 ± 1,18	38,7 ± 1,54 (+29%) *	24,1 ± 1,12
Продолжительность фазы расслабления, мс	74,1 ± 4,17	88,0 ± 4,18 (+19%) *	77,5 ± 3,93
Параметры энергетики сокращения мышцы при выполнении 6-секундного гладкого тетануса с внешней нагрузкой 70 г			
Объем внешней работы, мДж	10,6 ± 0,84	6,3 ± 0,75 (-40%) *	8,6 ± 0,82
Развиваемая мощность при сокращении мышцы, мВт	11,3 ± 0,66	6,7 ± 0,72 (-41%) *	10,0 ± 0,74
Примечание. * — различия статистически значимы (p<0,05) относительно уровня контрольных крыс (К-группа)			

В основе наблюдаемого нами ухудшения сократительных параметров мышцы крыс Г-группы могут лежать, как минимум, две причины. Во-первых, уменьшение силы, развиваемой дистрофически измененными мышечными волокнами. Во-вторых, не исключено и полное выключение части патологически измененных волокон из сокращения, одним из доказательств которого является отмеченное нами ранее статистически значимое уменьшение (на 33% относительно контроля) количества активируемых двигательных единиц мышцы у животных Г-группы (табл. 2). Учитывая тот факт, что избыток глюкокортикоидов в организме вызывает очаговые изменения в скелетных мышцах [21], и, в первую очередь, страдают волокна гликолитического типа [22], можно предположить, что у животных Г-группы имело место выключение из сократительного акта именно части быстрых волокон, подвергшихся дистрофическим изменениям под действием гидрокортизона. В пользу такого предположения говорит удлинение параметров одиночного сокращения мышцы: латентного периода — на 37%, фазы укорочения — на 29% и расслабления — на 19%, а также уменьшение мощности тетанического сокращения (на 41%), относительно контроля (табл. 3). Ухудшение энергетических параметров мышцы было обнаружено и в более ранних наших исследованиях при длительном введении дексаметазона [23].

Введение адреналина в комплексе с гидрокортизоном нивелировало негативные эффекты глюкокортикоида на сократительные параметры мышцы. В частности, после 30 инъекций гормональной пары «Г+А» не наблюдалось типичного для изолированного применения гидрокортизона снижения амплитуды одиночных сокращений, увеличения их длительности, уменьшения внешней работы и мощности тетанического сокращения (табл. 3).

Подводя итог результатам наших исследований, необходимо отметить следующее. Длительное (в течение 1 мес.) ежедневное введение гидрокортизона в фармакологической дозе (3 мг/кг) сопровождалось развитием миопатических изменений в исследуемой передней большеберцовой мышце крыс, характеризующейся существенным преобладанием гликолитических волокон. При этом наряду с ухудшением электрофизиологических, сократительных и скоростных параметров сокращения мышцы наблюдались и определенные нарушения в синаптическом аппарате: уменьшение у части особей надежности синаптической передачи, выраженное ее облегчение или депрессия при стимуляции малоберцового нерва с оптимальной частотой.

Введение адреналина в комплексе с гидрокортизоном предотвращало ухудшение электрофизиологиче-

ских, сократительных и скоростных параметров сокращения мышцы, патологически значимых депрессий или облегчения синаптической передачи, типичных для мышцы животных, при изолированном введении глюкокортикоида.

Полученные в модельных экспериментах на животных в условиях *in situ* данные свидетельствуют о способности адреналина эффективно компенсировать ряд негативных эффектов, развивающихся в скелетной мышце при длительном введении гидрокортизона.

References

1. Shishkina L.N., Malkova E.M. Influence of a glucocorticoid kenalog on functional activity of macrophages and neutrophils both in lungs and in peritoneal cavity. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2011; 55 (1): 31-7. (in Russian)
2. Gardner D., Shoback D. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
3. Polunina A.G., Isaev F.V., Dem'ianova M.A. Steroid myopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012; 112 (10-2): 60-4. (in Russian)
4. 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. *Rossiyskiy Fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenov*. 2013; 99 (9): 1067-76. (in Russian)
5. Trush V.V. Influence of a Nonsteroid Anabolic Inosine on the Manifestation of the Effects of Dexamethasone on a Skeletal Muscle of White Rats. *Biologichni Studii.* 2012; 6 (2): 127-38. (in Ukrainian)
6. 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): 24-51.
7. Cairns S.P., Borrani F. β -Adrenergic modulation of skeletal muscle contraction: key role of excitation-contraction coupling. *J. Physiol.* 2015; 593(21): 4713-27.
8. Everts M.F., Retterstol K., Clausen T. Effects of adrenaline on excitation-induced stimulation of the sodium-potassium pump in rat skeletal muscle. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1988; 134: 189-98.
9. Rizvi S.M., Azeem MA. Adrenaline improves endurance of rabbit gastrocnemius: a study with continuous high frequency stimulation. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2013; 26(4): 773-7.
10. Grip J., Jakobsson T., Hebert C., Klaude M., Sandstrom G., Wernerman J., Rooyackers O. Lactate kinetics and mitochondrial respiration in skeletal muscle of healthy humans under influence of adrenaline. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 129(4): 375-84.
11. Sobolev V.I., Korotkova T.P. Influence of multiple injections of adrenaline on power of muscular contraction. *Arkhiv klinicheskoy i ehksperimental'noy meditsiny*. 2001; 10 (2): 216-17 (In Russian)
12. Rutter G.A., Rizzuto R. Regulation of mitochondrial metabolism by ER Ca^{2+} release: an intimate connection. *Trends Biochem.Sci.* 2000; 25: 215-21.
13. Fisenko V.P., ed. *Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances. [Rukovodstvo po*

eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novikh farmakologicheskikh veshchestv. Moscow; Minzdrav RF, ЗАО «ПА «Remedium»; 2000. (in Russian)

14. Galea V., De Bruin H., Cavasin R., McComas A.J. The number and relative size of motor unites estimated by computer. *Muscle and Nerve*. 1991; 14: 1123-30.

15. Geht B.M. *Theoretical and clinical electromyography. [Teoreticheskaya i klinicheskaya elektromiografiya]*. Leningrad: Nauka; 1990. (in Russian)

16. MacIntosh B., Gardiner Ph., McComas A.J. *Skeletal muscle. Form and function*. 2th ed. Champaign: Human Kinetics; 1998.

17. Bouzat C., Barrantes F.J. Assigning function to residues in the acetylcholine receptor channel region. *Mol. Membr. Biol.* 1997; 14: 167-77.

18. Dodt C., Keyser B., Molle M. Acute suppression of muscle sympathetic nerve activity by hydrocortisone in humans. *Hypertension*. 2000; 3: 758-63.

19. Trush V.V., Sobolev V.I. Amplitude-Frequency's Dependence of M-Response of the Skeletal Muscle of Rats with

Experimental Hypercorticoïdizm. *Rossiyskiy Fyziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenov*. 2015; 101 (7): 829-42. (in Russian)

20. Braun S., Sarkozi E., McFerrin J. Hydrocortisone influences voltage-dependent L-type calcium channels in cultured human skeletal muscle. *J. Neurosci. Res.* 1995; 6: 727-33.

21. 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.

22. 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.

23. Trush V.V., Sobolev V.I. Influence of iatrogenic hypercorticoïdizm induced by long-term application of dexamethasone on power of muscular contraction of white rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60 (4): 39-46. (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 (г. Ялта), Россия, e-mail: v.sobolev@mail.ru