

ЧАСТОТНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ПАРАМЕТРОВ М-ОТВЕТА ПЕРЕДНЕБЕРЦОВОЙ МЫШЦЫ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГИПЕРТИРЕОИДИЗМЕ И ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ

Поступила 06.03.14

В экспериментах на крысах изучено влияние экспериментальных гипертиреозидизма (подкожные введения L-тироксина, 50 мкг/кг в сутки на протяжении семи дней) и гиперкортицизма (ежедневные внутрибрюшинные введения гидрокортизона, 3 мг/кг в сутки на протяжении 30 дней) на параметры М-ответов переднеберцовой мышцы при раздражении малоберцового нерва одиночными стимулами и их сериями с нарастанием частоты от 4 до 74 с⁻¹. В состоянии гиперкортицизма латентный период одиночных М-ответов был больше в среднем на 30 %, а амплитуда – меньше на 29 %, чем в контроле. Многокомпонентные М-потенциалы наблюдались чаще (в 37,5 % случаев); существенных изменений длительности этих ответов не отмечалось. Гипертиреозидизм обуславливал укорочение латентного периода М-ответов (на 15 %) и уменьшение их длительности (на 25 %); средняя амплитуда ответов превышала контрольную на 70 %, а значительных изменений их формы не наблюдалось. Экспериментальные гипертиреозидизм и гиперкортицизм сопровождалась более выраженным (по сравнению с контролем) снижением амплитуды М-ответов по мере увеличения частоты стимуляции малоберцового нерва и уменьшением стабильности их генерации. Частота стимуляции нерва, по достижении которой начинала отчетливо проявляться обратная зависимость между амплитудой М-ответов и частотой раздражения нерва, снижалась. Обсуждаются возможные причины особенностей частотной зависимости параметров М-ответа при гипертиреозидизме и гиперкортицизме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертиреозидизм, гиперкортицизм, тироксин, гидрокортизон, скелетная мышца, М-ответ, нервно-мышечная передача.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важных проблем физиологии и патофизиологии нервно-мышечной системы является оценка надежности и стабильности функционирования как данной системы в целом, так и составляющих ее элементов. Информативным подходом, позволяющим выявить объективные характеристики нервно-мышечной передачи, служит электромиография, в частности исследование параметров ЭМГ-реакций при непрямом возбуждении скелетной мышцы путем стимуляции эфферентных двигательных волокон периферического нерва (М-ответов) [1, 2]. Имеющиеся к настоящему времени сведения о параметрах М-ответов *in vivo* были получены либо в условиях ре-

гистрации одиночных М-ответов [3–5], либо с использованием длительных периодов раздражения нерва с фиксированными частотами [1, 6]. Вместе с тем более полное понимание состояния нервно-мышечной передачи могут обеспечить исследования частотной зависимости параметров М-ответа с применением иных протоколов стимуляции.

Логично ожидать, что уровни тиреоидных гормонов и кортикостероидов должны оказывать существенное влияние на функциональное состояние нервно-мышечной системы. Известно, что эти гормоны формируют длительно сохраняющиеся функциональные и структурные сдвиги во многих системах организма, в том числе в нервно-мышечной системе [7–10]. В пользу существования выраженной зависимости функционального состояния нервно-мышечной системы от уровня тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов в организме свидетельствуют многочисленные клинические наблюдения [1, 8–10], а также ре-

¹Донецкий национальный университет (Украина).
Эл. почта: v.sobolev@mail.ru (В. И. Соболев);
ver.trush@yandex.ua (В. В. Труш).

зультаты ряда экспериментальных исследований [3, 11, 12]. Для оценки функционального состояния нервно-мышечного аппарата, наряду с другими методиками, применялась прямая и непрямая активация мышц с использованием электрической стимуляции разной частоты [1, 13]. Вместе с тем ряд вопросов, касающихся частотной зависимости ЭМГ-ответов мышцы в случае изменений гормонального статуса, пока остаются нерешенными.

Целью настоящей работы явилось изучение в условиях *in situ* особенностей (в том числе количественных характеристик) частотной зависимости параметров (прежде всего амплитуды) М-ответов переднеберцовой мышцы крыс в норме и при экспериментально индуцированных состояниях гипертиреоза и гиперкортицизма.

МЕТОДИКА

Эксперименты проводились на 19 половозрелых крысах с исходной массой тела 220–240 г. У животных первой (Т4-) группы ($n = 6$) вызывали экспериментальный гипертиреозидизм (ректальная температура 39.2 ± 0.1 °С) путем семи ежедневных подкожных инъекций 50 мг/кг L-тироксина (водный раствор; «Berlin-Chemie», ФРГ). У крыс второй (ГК-) группы ($n = 6$) индуцировали экспериментальный гиперкортицизм путем длительно (30 дней) введения гидрокортизона (ежедневные внутривентриальные инъекции гидрокортизона ацетата, суспензия для инъекций; «Фармак», Украина) в дозе, соответствующей терапевтической для человека (3 мг/кг). У животных данной группы среднее значение ректальной температуры равнялось 37.8 ± 0.2 °С. Третья группа ($n = 7$) была контрольной; у крыс данной группы упомянутый показатель составлял 38.0 ± 0.2 °С.

В ходе острых опытов у наркотизированных (100 мг/кг тиопентала натрия, внутривентриально) животных с нормальным или измененным гормональным статусом препарировали малоберцовый нерв, подводили под него проволочные электроды и пересекали нерв проксимальнее места расположения последних. Для отведения ЭМГ-потенциалов от передней большеберцовой мышцы (*m. tibialis anterior major*) использовали биполярные игольчатые стальные электроды, изолированные, за исключением кончиков, с межэлектродным расстоянием 1 мм. Применялся усилитель с гальванической изолирующей развязкой. Регистрацию М-ответов в

виде CSV-файлов (рис. 1) проводили с помощью многоканального цифрового запоминающего осциллографа.

При исследовании частотной зависимости амплитуды и паттерна М-ответов использовали специальный стимулятор. Для стимуляции применяли серии прямоугольных толчков тока с линейным нарастанием их мгновенной частоты от 4 до 74 с⁻¹; длительность серий составляла 6 с. Подобный методический прием позволяет получить дополнительную информацию о частотной зависимости М-ответов. При этом исключается возможность накопления эффектов раздражения нерва длительными сериями стимулов фиксированной частоты. Стимулятор был построен на основе управляемого функционального генератора ICL8038 («Intersil Corp.», США) и вспомогательных элементов (генератора одиночных пилообразных импульсов, формирователя их длительности и формы, оптронной

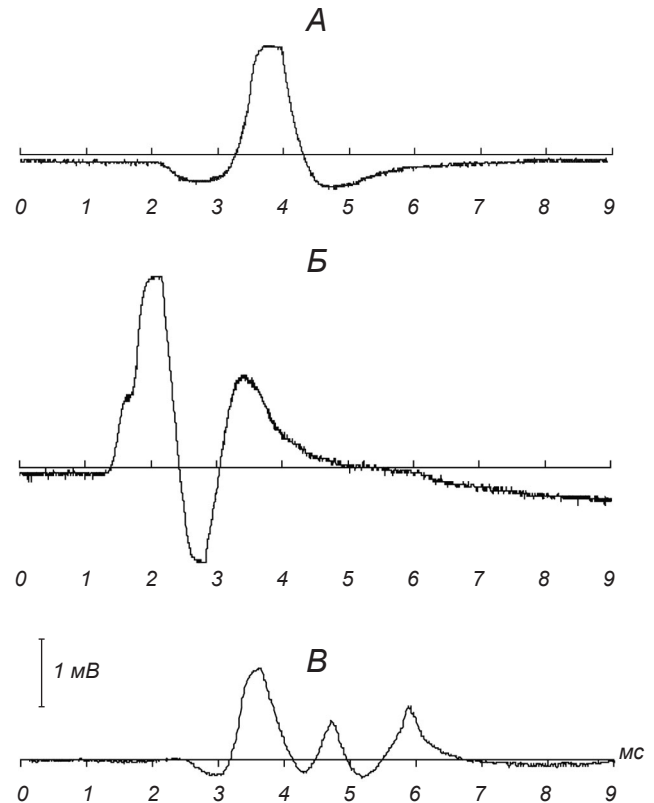


Рис. 1. Примеры записей М-ответов переднеберцовой мышцы белых крыс разных экспериментальных групп. А – крыса контрольной группы; Б, В – крысы в состоянии гипертиреозидизма (Б) и гиперкортицизма (В). Момент раздражения нерва соответствует нулю на шкале времени.

Рис. 1. Приклади записів М-відповідей передньомілкового м'яза білих щурів різних експериментальних груп.

гальванической развязки и буферного устройства).

В ходе опыта первоначально регистрировали несколько одиночных М-ответов (генерированных в условиях крайне низкочастотной стимуляции). Интервалы между раздражениями нерва при этом составляли 5 с (т. е. частота равнялась 0.2 с^{-1}). Затем нерв раздражали с использованием упомянутого выше протокола сериями из 280 стимулов с частотой, линейно нарастающей от 4 до 74 с^{-1} . Во всех случаях длительность каждого стимула составляла 50 мкс при токе 500 мкА. Выбранная сила раздражения была субмаксимальной, причем близкой к пороговой (см. также [4]). Такой характер стимуляции позволял в дальнейшем выявить как позитивные, так и негативные сдвиги амплитуды М-ответов при различных функциональных состояниях нервно-мышечного аппарата, связанных с изменениями гормонального статуса. По завершении острого опыта животные подвергались эвтаназии путем внутрибрюшинного введения тиопентала натрия в летальной дозе (500 мг/кг).

В ходе анализа измеряли латентный период (ЛП) генерации М-ответа (мс), длительность основного компонента данной реакции (мс) и максимальную амплитуду М-волны (мВ). При изучении характера частотной зависимости амплитуды М-ответа определяли динамику нормированной амплитуды этих ответов, принимая за 100 % амплитуду первого из них. Указанный подход уже применялся в ходе анализа надежности процесса нервно-мышечной передачи [1, 2].

Числовые данные обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики. Характер зависимости амплитуды М-ответа от частоты стимуляции нерва определяли на основании анализа результатов итоговой статистики, а также данных расчета уравнений регрессии, регрессионных коэф-

фициентов и коэффициента корреляции Пирсона.

Для нахождения точки перегиба графика «частота стимуляции – амплитуда М-ответа, $A(f)$ » из целостных вариационных рядов вычленили отдельные независимые множества, для чего применяли метод последовательного пошагового анализа вариационного ряда с последующей оценкой степени статистической независимости новообразованных множеств с использованием двухвыборочного F-теста для дисперсий и коэффициентов регрессии. С помощью такого подхода находили критическую частоту стимуляции нерва ($f_{\text{крит.}}$), превышение которой приводило к существенному прогрессивному снижению амплитуды М-ответа (точку перегиба).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние состояний гиперкортицизма и гипертиреозидизма на параметры одиночного М-ответа. Анализ полученных данных показал, что измененный гормональный статус в обоих случаях оказывал существенное влияние на амплитуду М-ответа, ЛП его генерации и общую длительность. Изменения при гиперкортицизме и гипертиреозидизме демонстрировали существенные различия.

У крыс, получивших 30 инъекций гидрокортизона, ЛП возбуждения мышцы был больше в среднем на 30 % по сравнению с контролем ($P < 0.05$). Средняя амплитуда основного компонента М-ответа была ниже на 29 % ($P < 0.05$). Многокомпонентные М-потенциалы в данных условиях наблюдались чаще (в 37.5 и 14 % случаев у опытных и контрольных животных соответственно). Существенные изменения длительности основного компонента М-ответа отсутствовали (табл. 1; рис. 1, В).

Для животных, получавших L-тироксин, напро-

Т а б л и ц а 1. Некоторые параметры одиночных М-ответов переднеберцовой мышцы белых крыс разных групп

Т а б л и ц я 1. Деякі параметри поодиноких М-відповідей передньогомілкового м'яза білих щурів різних груп

Параметр М-ответа	Контроль	Гипертиреозидизм	Гиперкортицизм
Латентный период, мс	2.0 ± 0.05	1.7 ± 0.04 ($-0.3 \pm 0.064^*$; -15%)	2.6 ± 0.06 ($+0.6 \pm 0.078^*$; $+30 \%$)
Амплитуда, мВ	1.7 ± 0.11	2.9 ± 0.25 ($+1.2 \pm 0.27^*$; $+70 \%^*$)	1.2 ± 0.09 ($-0.5 \pm 0.14^*$; $-29 \%^*$)
Длительность, мс	4.99 ± 0.39	3.73 ± 0.36 ($-1.26 \pm 0.53^*$; $-25 \%^*$)	4.66 ± 0.33 (-0.33 ± 0.51 ; -7%)

Примечание. В скобках указаны абсолютные и нормированные (%) значения инкрементов или декрементов значений по сравнению с контролем; звездочками отмечены случаи достоверных отличий от контрольных величин ($P < 0.05$).

тив, было характерно укорочение ЛП М-ответа (в среднем на 15 %; $P < 0.05$) и его длительности (на 25 %; $P < 0.05$; табл. 1). Средняя амплитуда М-ответа превышала контрольное значение на 70 % ($P < 0.05$), а его форма не претерпевала значительных изменений по сравнению с контролем (рис. 1, Б).

Наблюдаемое нами удлинение ЛП М-ответов мышцы крысы при экспериментальном гиперкортицизме может быть связано как с увеличением задержки нервно-мышечной синаптической передачи, так и с замедлением процесса генерации ПД непосредственно в мышечных волокнах. Это заключение согласуется с предположениями других авторов [15, 16], наблюдавших ряд нарушений синаптической передачи в мионевральных соединениях и понижение возбудимости внесинаптической мембраны мышечных волокон при гиперкортицизме. Снижение амплитуды основного компонента М-ответов параллельно с отсутствием изменений его длительности и увеличением частоты возникновения многокомпонентных ответов у животных, получавших гидрокортизон, может быть связано с двумя обстоятельствами. Во-первых, в условиях гиперкортицизма развиваются определенные функциональные нарушения в мышечных волокнах, приводящие к энергетическому дефициту [17]. Во-вторых, наблюдаются морфофункциональные изменения в мышце, подобные миопатическим [7, 9]. Оба эти феномена сопровождаются повышением гетерогенности характеристик мышечных волокон и, как следствие, уменьшением степени синхронизации возбуждения мышцы; не исключено, что часть мышечных волокон просто перестают возбуждаться [13].

Отмеченные у животных с экспериментальным гипертиреозом укорочение ЛП М-ответов мышцы и увеличение их амплитуды указывают на облегчение нервно-мышечной передачи в условиях повышения уровня тироксина. Этот эффект, возможно, реализуется через модуляцию функционирования ионных насосов [18]. Кроме того, увеличение амплитуды М-ответов параллельно с укорочением их длительности может быть следствием повышения синхронности возбуждения мышечных волокон в результате увеличения их возбудимости и/или возбудимости двигательных нервных волокон [1, 13]. Все эти изменения, очевидно, связаны с общим увеличением интенсивности метаболизма протеинов в условиях повышения уровня тиреоидных гормонов. Повышение возбудимости мотонейро-

нов при гипертиреозидных состояниях отмечалось и другими авторами [19].

Влияние гиперкортицизма и гипертиреозидизма на характер частотной зависимости параметров М-ответа. Количественные и качественные изменения основных параметров одиночных М-ответов у животных с измененным гормональным статусом, естественно, должны определенным образом отражаться на надежности нервно-мышечной передачи и стабильности процесса генерации этих ответов при повторяющейся стимуляции моторных нервных волокон.

В условиях использования описанного выше протокола стимуляции *n. tibialis* наблюдалось следующее. Во-первых, у животных всех групп целостная зависимость нормированной амплитуды М-ответа (A , %) от частоты раздражения нерва (f , c^{-1}) описывалась в первом приближении однопредельными уравнениями прямой линии с отрицательными значениями коэффициентов регрессии и корреляции Пирсона (рис. 2; табл. 2). Иными словами, с увеличением частоты стимуляции нерва амплитуда М-ответов мышцы в целом снижалась (рис. 2). В то же время значения коэффициентов регрессии в указанных уравнениях были разными; у животных Т4- и ГК-групп они оказались значительно большими ($P < 0.01$), чем в контроле (табл. 2). Таким образом, в обеих упомянутых группах происходило более выраженное, чем в контроле, снижение амплитуды М-ответов с увеличением частоты стимуляции нерва. Данный эффект, очевидно, отражает явное уменьшение надежности нервно-мышечной передачи у животных с гипертиреозидизмом и гиперкортицизмом.

Снижение надежности функционирования нервно-мышечной передачи в условиях изменения гормонального статуса подтверждается результатами сравнительного анализа дисперсии амплитуды М-ответов во всем частотном диапазоне стимуляции нерва (табл. 2). При использовании двухвыборочного F-теста выяснилось, что наибольшая дисперсия амплитуды М-ответов и, соответственно, самая высокая вариабельность данного параметра характерны для мышц крыс с гиперкортицизмом (в 2.8 раза выше, чем в контроле, и в 1.4 раза больше, чем у животных с экспериментальным гипертиреозидизмом; $P < 0.01$). У животных Т4-группы дисперсия амплитуды М-ответов также существенно превышала уровень контроля (примерно вдвое, $P < 0.05$).

Во-вторых, в целостных графиках частотной

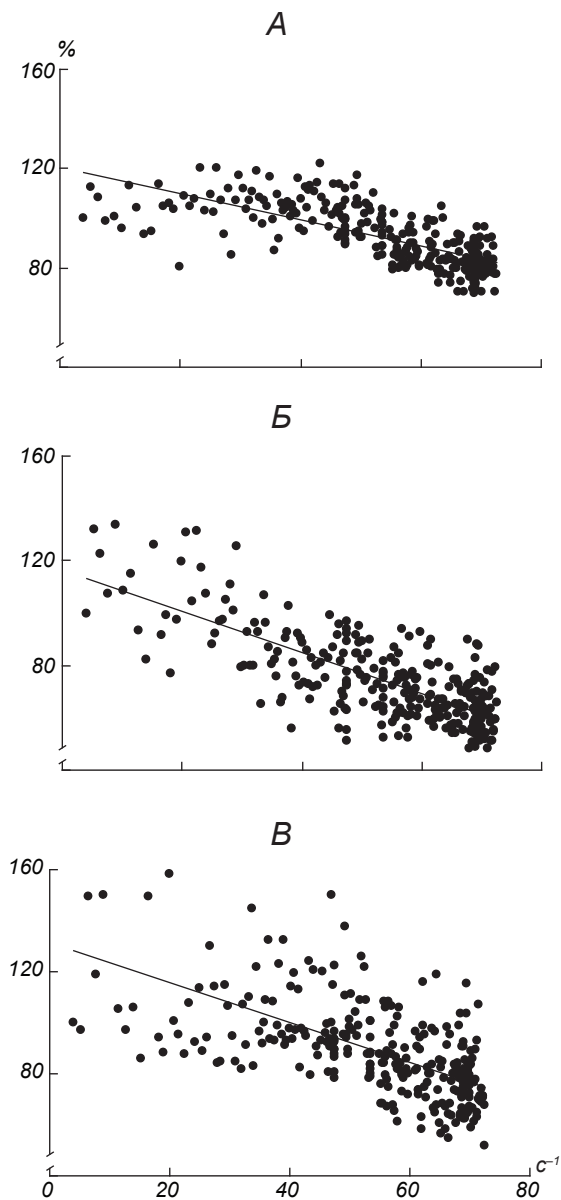
Т а б л и ц а 2. Частотная зависимость параметров М-ответа переднеберцовой мышцы белых крыс разных групп при раздражении малоберцового нерва сериями стимулов с линейным увеличением их частоты от 4 до 74 с⁻¹**Т а б л и ц я 2. Частотна залежність параметрів М-відповіді передньомілкового м'яза білих щурів різних груп при подразненні маломілкового нерва серіями стимулів із лінійним збільшенням їх частоти від 4 до 74 с⁻¹**

Показатель	Контроль	Гипертиреозидизм	Гиперкортицизм
Весь диапазон частоты стимуляции f , с ⁻¹			
Диапазон частоты, с ⁻¹	4.0 – 72.0	4.0 – 72.0	4.0 – 72.0
Уравнение регрессии	$A = -0.53f + 120$	$A = -0.79f + 116$	$A = -0.78f + 131$
Коэффициент регрессии в уравнении	-0.53 ± 0.03 $P = 1.08 \text{ E} - 45$	$-0.79 \pm 0.042^*$ $P = 1.59 \text{ E} - 51$	$-0.78 \pm 0.05^*$ $P = 1.99 \text{ E} - 32$
Коэффициент корреляции Пирсона	-0.72 ± 0.041 $P < 0.01$	-0.75 ± 0.039 $P < 0.01$	-0.63 ± 0.046 $P < 0.01$
Средняя нормированная амплитуда М-ответа, % ($X \pm m$)	92 ± 0.7	$74 \pm 1.02^*$	$88 \pm 1.2^*$
Дисперсия вариационного ряда	145	292*	409*
Объем выборки, n	280	280	280
Первый (начальный) диапазон частоты стимуляции f , с ⁻¹			
Диапазон частоты, с ⁻¹	4.0 – 53.6	4.0 – 29.2	4.0 – 40.8
Уравнение	$A = -0.11f + 107$	$A = -0.36f + 114$	$A = -0.54f + 123$
Коэффициент регрессии в уравнении	-0.11 ± 0.06 $P = 0.067$	-0.36 ± 0.39 $P = 0.36$	-0.54 ± 0.28 $P = 0.061$
Коэффициент корреляции Пирсона	-0.17 ± 0.08 $P > 0.05$	-0.17 ± 0.19 $P > 0.05$	-0.24 ± 0.13 $P > 0.05$
Средняя нормированная амплитуда М-ответа, % ($X \pm m$)	103 ± 0.7	106 ± 3.3	108 ± 3
Дисперсия вариационного ряда	74	249*	526*
Критическая частота стимуляции $f_{\text{крит.}}$, имп/с	53.6 ± 3.5	$29.2 \pm 4.9^*$	$40.3 \pm 4.7^*$
Объем выборки, n	111	28	57
Второй (конечный) диапазон частоты стимуляции f , с ⁻¹			
Диапазон частоты, с ⁻¹	53.7 – 72.0	29.8 – 72.0	41.1 – 72.0
Уравнение регрессии	$A = -0.55f + 120$	$A = -0.61f + 105$	$A = -0.99f + 144$
Коэффициент регрессии в уравнении	-0.55 ± 0.09 $P = 4.48 \text{ E} - 09$	$-0.61 \pm 0.05^*$ $P = 1.28 \text{ E} - 22$	$-0.99 \pm 0.10^*$ $P = 6.6 \text{ E} - 19$
Коэффициент корреляции Пирсона	-0.43 ± 0.069 $P < 0.01$	$-0.56 \pm 0.05^*$ $P < 0.01$	$-0.55 \pm 0.056^*$ $P < 0.01$
Средняя нормированная амплитуда М-ответа, % ($X \pm m$)	84 ± 0.5	$70 \pm 0.7^*$	82 ± 1.1
Дисперсия вариационного ряда	53	158*	257*
Объем выборки, n	169	252	223

П р и м е ч а н и е. Звездочками отмечены случаи достоверного отличия ($P < 0.05$) от аналогичного показателя в контрольной группе животных.

зависимости амплитуды М-ответов у животных каждой группы можно было выделить участки, различающиеся по своим статистическим характеристикам. На графиках рассеивания (рис. 2) видно, что при разных значениях f (частоты стимуляции нерва) характер зависимости амплитуды (A) заметно различается по степени вариабельности положения точек и по их абсолютным значениям. Применяв метод пошагового статистического анализа,

в каждом целостном вариационном ряду значений амплитуды М-ответов у животных всех групп нам удалось выделить по два независимых множества, соответствующих разным частотным диапазонам стимуляции нерва. Так, у животных контрольной группы целостный вариационный ряд может быть разделен на два независимых множества для частотных диапазонов 4.0–53.6 и 53.7–72.0 с⁻¹ (табл. 2). При этом зависимость амплитуды



Р и с. 2. Частотная зависимость амплитуды М-ответа у крыс разных групп в пределах целостного вариационного ряда. По оси абсцисс – частота стимуляции малоберцового нерва, c^{-1} ; по оси ординат – нормированная амплитуда М-ответа, % (за 100 % принята амплитуда первого М-ответа). Каждая точка представляет собой среднюю величину по восьми–11 регистрациям. А – крыса контрольной группы; Б и В – крысы в состоянии гипертиреозидизма и гиперкортицизма соответственно.

Р и с. 2. Частотна залежність амплітуди М-відповіді у щурів різних груп у межах цілісного варіаційного ряду.

М-ответа от частоты стимуляции нерва в первом частотном диапазоне была весьма слабой, на что указывали статистически недостоверный коэффициент регрессии в уравнении (-0.11 ± 0.06 ; $P = 0.067$) и коэффициент корреляции Пирсона

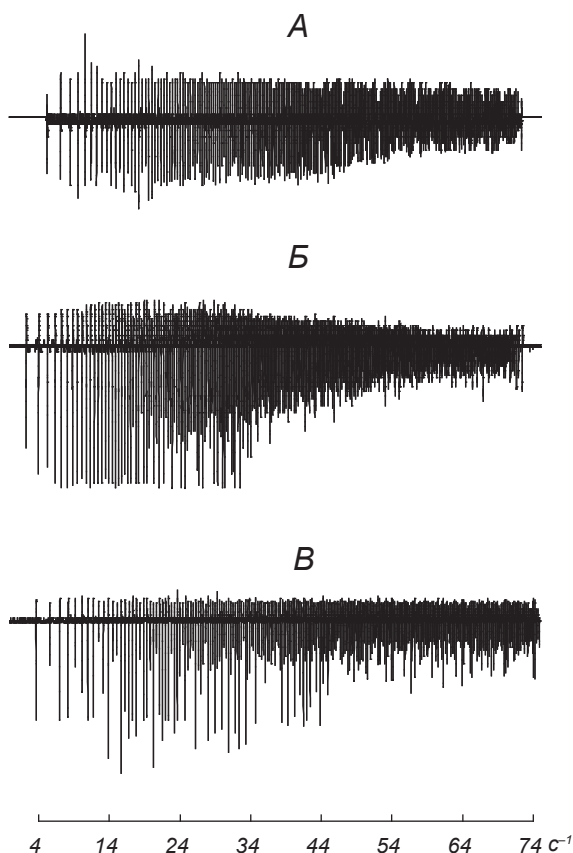
(-0.17 ± 0.09 ; $P > 0.05$). Во втором же частотном диапазоне зависимость $A(f)$ характеризовалась статистически достоверным коэффициентом регрессии (-0.55 ± 0.09), в пять раз превышающим таковой в пределах первого диапазона ($P < 0.01$). Оказался значительно (в 2.5 раза) бóльшим и коэффициент корреляции Пирсона. Критическая частота стимуляции нерва (точка перегиба, $f_{крит.}$) на кривой зависимости $A(f)$ у крыс контрольной группы соответствовала значению $53.6 \pm 3.5 c^{-1}$.

Аналогичным образом были проанализированы целостные вариационные ряды $A(f)$ у животных Т4- и ГК-групп. У крыс с экспериментальным гипертиреозидизмом критическая частота стимуляции нерва соответствовала всего $29.2 \pm 4.9 c^{-1}$ (табл. 2), т. е. была значительно ниже ($P < 0.01$), чем в контроле. У животных с гиперкортицизмом $f_{крит.}$ составляла $40.3 \pm 4.7 c^{-1}$, что также было заметно меньше соответствующего показателя в контроле ($P < 0.01$; табл. 2). Следовательно, под влиянием тироксина и гидрокортизона точки, соответствующие началу интенсивного падения амплитуды М-ответа с повышением частоты стимуляции, заметно смещались в сторону более низких частот, что свидетельствует о снижении лабильности нервно-мышечного аппарата.

В-третьих, представляют интерес результаты сравнительного анализа относительной амплитуды М-ответов в двух упомянутых частотных диапазонах, разделяемых значением критической частоты стимуляции для каждой из исследованных групп животных. Из табл. 2 следует, что независимо от гормонального статуса средняя нормированная амплитуда М-ответа в начальном низкочастотном диапазоне зависимости $A(f)$ была всегда выше, чем во втором, более высокочастотном, диапазоне (на 25 % в контрольной группе, на 30 % у крыс ГК-группы и на 50 % у животных Т4-группы; во всех случаях $P < 0.05$). Кроме того, в пределах начального частотного диапазона различия между нормированными амплитудами М-ответа у крыс всех групп практически отсутствовали, а во втором (высокочастотном) диапазоне были меньшими; различия были, однако, достоверными только у крыс с экспериментальным гипертиреозидизмом (на 17 %, $P < 0.05$). Вместе с тем у животных обеих опытных групп (Т4- и ГК-групп) при низких частотах стимуляции генерировалось большее число сравнительно высокоамплитудных М-ответов, чем при высоких. Как видно из рис. 2, Б, В, у крыс с гипертиреозидизмом и гиперкортицизмом количество отдельных М-ответов вы-

сокой амплитуды в указанном частотном диапазоне было более значительным по сравнению с контролем.

В-четвертых, и частота стимуляции нерва, и гормональный статус оказывали существенное влияние на вариабельность амплитуды М-ответов (табл. 2; рис. 2; 3). Так, у крыс Т4- и ГК-групп в начальном частотном диапазоне значения дисперсии амплитуды М-ответов были соответственно на 60 и 100 % выше, чем во втором, высокочастотном. У крыс контрольной группы различие между дисперсиями в разных частотных диапазонах было меньшим (порядка 30 %), но все-таки статистически значимым ($P = 0.039$). Эти данные показывают, что при высоких частотах генерируются большее число сравнительно однородных, но более низкоам-



Р и с. 3. Примеры записей серий М-ответов переднеберцовой мышцы при раздражении нерва сериями стимулов нарастающей частоты.

А – крыса контрольной группы; Б, В – крысы в состоянии гипертиреозидизма и гиперкортицизма соответственно. Внизу приведена шкала мгновенной частоты следования стимулов в серии.

Р и с. 3. Приклади записів серій М-відповідей передньогомілкового м'яза при подразненні нерва серіями стимулів наростаючої частоти.

плитудных М-ответов, чем при низких.

Сравнительный анализ вариабельности амплитуды М-ответов у крыс опытных и контрольной групп выявил, что в обоих частотных диапазонах дисперсия амплитуды М-ответов у животных с измененным гормональным статусом была всегда выше. Так, в низкочастотном диапазоне значения данного статистического показателя у крыс Т4- и ГК-групп соответствовали 340 и 720 % аналогичного значения в контроле. В пределах высокочастотного диапазона упомянутые величины составляли 290 и 470 % (табл. 2). Кроме того, у животных с индуцированным гиперкортицизмом во всех случаях дисперсия амплитуды М-ответов была более значительной, чем у крыс с гипертиреозидизмом.

Наши наблюдения, касающиеся более выраженного снижения амплитуды М-ответов по мере увеличения частоты стимуляции нерва у животных с измененным гормональным статусом, а также феномен сдвига значения критической частоты стимуляции для зависимости $A(f)$ в сторону меньших частот свидетельствуют о том, что лабильность процесса нейромышечной передачи снижается с повышением частоты активации двигательных нервных волокон.

Механизм описанных сдвигов в условиях гипертиреозидизма и гиперкортицизма имеет сложную природу. Вероятнее всего, основные нарушения испытывает процесс передачи возбуждения через нервно-мышечные синапсы. При гиперкортицизме подобный эффект может быть следствием ухудшения условий синтеза или ресинтеза трансмиттера (ацетилхолина), десенситизации холинорецепторов [15, 16], а также отражением более высокой функциональной гетерогенности мышечных волокон в составе тестируемой мышцы [9].

Снижение функциональной лабильности нервно-мышечных синапсов при экспериментальном гипертиреозидизме может быть обусловлено уменьшением плотности холинорецепторов [12] или повышением активности холинэстеразы [5], недостаточным запасом ацетилхолина в пресинаптических окончаниях моторных нервных волокон [5, 6] или затруднением его мобилизации. Возможными причинами могут также быть некоторая исходная деполяризация мотонейронов или самих мышечных волокон [1, 10, 13], а также повышенная функциональная неоднородность мышечных единиц [4].

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что генерация М-ответов мышцами животных с измененным гормональным статусом всегда сочетается с высокой вариабельностью амплитуды ука-

занных реакций. Это проявляется в чередовании высокоамплитудных М-ответов с низкоамплитудными при низкой частоте стимуляции нерва и в наличии участков «пропусков» генерации при высоких частотах. Более высокая дисперсия амплитуды М-ответов в диапазоне низких частот по сравнению с таковой в высокочастотном диапазоне обусловлена наличием некоторых участков периодического облегчения синаптической передачи; данная особенность характерна для скелетных мышц в норме [1, 13]. Вместе с тем более выраженное (по сравнению с контролем) наличие отдельных М-ответов высокой амплитуды при низкочастотной стимуляции у крыс с гипертиреозом и гиперкортицизмом может быть связано с тем, что в этих случаях мионевральные синапсы изначально частично заблокированы [13].

Более выраженное снижение амплитуды М-ответов и наличие участков с «пропусками» их генерации в условиях высоких частот стимуляции нерва у животных с измененным гормональным статусом указывают на определенную нестабильность нервно-мышечной передачи в данных случаях. Изменения гормонального статуса могут приводить к существенным нарушениям энергетического обмена в нервно-мышечном аппарате [9, 10, 20], а также к ускорению развития процесса утомления.

В определенной мере подобные влияния гипертиреоза и гиперкортицизма на характер частотной зависимости амплитуды М-ответов сочетаются с разнонаправленным действием данных факторов на параметры одиночных (т. е. наблюдаемых при особо низких частотах стимуляции – 0.2 с^{-1}) М-ответов. Подобная особенность свидетельствует о существенной специфике процесса генерации одиночных и серийных М-ответов. Очевидно, в условиях избыточных концентраций гидрокортизона и тироксина в организме при высоких частотах стимуляции двигательных волокон более отчетливо проявляется кумулятивный эффект функционального утомления.

Таким образом, в наших экспериментах *in situ* были получены прямые доказательства выраженного влияния состояний гиперкортицизма и гипертиреоза на частотную зависимость ряда параметров М-ответа скелетной мышцы крысы. Полученные результаты указывают на некоторое ослабление надежности и функциональной устойчивости процесса нервно-мышечной передачи в условиях изменений гормонального статуса.

Исследования выполнялись согласно положениям Международной конвенции по защите животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1985), а также в соответствии с положениями Комитета по биоэтике Донецкого национального университета.

Авторы настоящей работы – В. И. Соболев, В. В. Труш, К. А. Литвяк и И. Н. Морозова – подтверждают, что в процессе исследования не возникло конфликтов любого рода, касающихся коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями или лицами, которые каким-либо образом могли быть связаны с исследованием, а также взаимоотношений соавторов.

В. И. Соболев¹, В. В. Труш¹, К. О. Литвяк¹, И. М. Морозова¹

ЧАСТОТНА ЗАЛЕЖНІСТЬ ПАРАМЕТРІВ М-ВІДПОВІДІ ПЕРЕДНЬОГОМІЛКОВОГО М'ЯЗА ЩУРІВ У НОРМІ І ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГІПЕРТИРЕОЇДИЗМІ ТА ГІПЕРКОРТИЦИЗМІ

¹ Донецький національний університет (Україна).

Резюме

В експериментах на щурах вивчено вплив експериментальних гіпертиреозидизму (підшкірне введення L-тироксину, 50 мкг/кг на добу протягом семи днів) і гіперкортицизму (щоденне внутрішньоочеревинне введення гідрокортизону 3 мг/кг на добу протягом 30 днів) на параметри М-відповідей передньомілкового м'яза при подразненні малогомілкового нерва поодинокими стимулами та їх серіями з наростанням частоти від 4 до 74 с^{-1} . У стані гіперкортицизму латентний період поодиноких М-відповідей був більшим у середньому на 30% , а амплітуда – меншою на 29% , ніж у контролі. Багатокомпонентні М-потенціали спостерігалися частіше (у 37.5% випадків); істотних змін тривалості цих відповідей не відмічалось. Гіпертиреозидизм зумовлював скорочення латентного періоду М-відповідей (на 15%) і зменшення їх тривалості (на 25%); середня амплітуда відповідей перевищувала контрольну на 70% , а значних змін їх форми не спостерігалось. Експериментальні гіпертиреозидизм і гіперкортицизм супроводжувалися більш вираженим (порівняно з контролем) зниженням амплітуди М-відповідей у міру збільшення частоти стимуляції малогомілкового нерва та зменшення стабільності їх генерації. Частота стимуляції нерва, з досягненням якої починала чіткіше виявлятися зворотна залежність між амплітудою М-відповідей і частотою подразнення нерва, знижувалась. Обговорюються можливі причини особливостей частотної залежності параметрів М-відповіді при гіпертиреозидизмі і гіперкортицизмі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Б. М. Гехт, *Теоретическая и клиническая электромиография*, Наука, Ленинград (1990).

2. Л. Ф. Касаткина, О. В. Гильванова, *Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография*, Медика, Москва (2010).
3. Т. І. Станішевська, В. І. Соболев, “Характеристика латентних періодів збудження і укорочення м’яза білих щурів залежно від рівня циркулюючого трийодтироніну”, *Фізіол. журн.*, **58**, № 1, 68-75 (2012).
4. П. О. Неруш, С. А. Макій, О. Г. Родинський, “Вікові особливості функціонування нервово-м’язової системи щурів за умов гіпертиреозу”, *Фізіол. журн.*, **47**, № 5, 12-17 (2001).
5. П. О. Неруш, С. А. Макій, О. Г. Родинський, “Особливості проведення нервово-м’язового збудження в умовах гіпертиреозу”, *Експерим. та клін. фізіологія і біохімія*, **16**, № 4, 22-25 (2001).
6. Г. А. Гайдина, Л. М. Гольбер, Г. Н. Крыжановский и др., “К характеристике состояния нервно-мышечной передачи при экспериментальном тиреоидном токсикозе”, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **114**, № 9, 24-27 (1972).
7. А. Г. Полунина, Ф. В. Исаев, М. А. Демьянова, “Стероидная миопатия”, *Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **112**, № 10/2, 60-64 (2012).
8. Г. Б. Муравьева, Ф. И. Девликамова, “Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы”, *Практ. медицина*, **66**, № 1, 38-41 (2013).
9. П. А. Темин, О. И. Герасимова, “Стероидные миопатии: Обзор”, *Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, **80**, № 11, 1734-1737 (1980).
10. Л. М. Гольбер, Г. А. Гайдина, В. Я. Игнатков, М. Н. Алиев, *Патогенез двигательных расстройств при тиреотоксикозе*, Медицина, Москва (1980).
11. В. И. Соболев, В. В. Труш, “Влияние тироксина на проявление эффектов дексаметазона на параметры М-ответа скелетной мышцы белых крыс”, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **99**, № 9, 1067-1076 (2013).
12. О. Г. Родинський, “Аналіз активності холінорецепторів скелетного м’яза в умовах експериментального гіпертиреозу”, *Одеськ. мед. журн.*, **68**, № 6, 33-35 (2001).
13. А. Дж. Мак-Комас, *Скелетные мышцы (строение и функции)*, Олимп. лит., Киев (2001).
14. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, под ред. В. П. Фисенко, Минздрав РФ, ИИА “Ремедиум”, Москва (2000).
15. I. R. Cheema, A. M. Wadley, and V. Prospere, “Comparison of the effect of acute and chronic glucocorticoid excess on protein synthesis in rat skeletal muscles of different fibre composition,” *Biomed. Lett.*, **49**, No. 196, 303-310 (1994).
16. А. Р. Гиниатуллин, С. Н. Гришин, Р. А. Гиниатуллин, “Влияние гидрокортизона на модулирующие эффекты пуринов в нервно-мышечном соединении”, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **86**, № 10, 1293-1299 (2000).
17. E. M. Riso, *The Effect of Glucocorticoid Myopathy, Unloading and Reloading on the Skeletal Muscle Contractile Apparatus and Extracellular Matrix*, Dis. PhD of Exercise and Sport Sci., Tartu (2007).
18. M. E. Everts and T. Clausen, “Effects of thyroid hormone on Na⁺-K⁺ transport in resting and stimulated rat skeletal muscle,” *Am. J. Physiol.*, **255**, No. 5, 604-612 (1988).
19. С. А. Макій, О. Г. Родинський, Л. В. Гузь, “Характер моносинаптичних рефлекторних реакцій спинного мозку білих щурів за умов системної дії тироксину та 4-амінопіридину”, *Експерим. клін. фізіол. біохім.*, **57**, № 2, 16-20 (2004).
20. Д. Гарднер, Д. Шобек, *Базисная и клиническая эндокринология*, под ред. Г. А. Мельниченко, Бином, Москва (2010).