

УДК: 616.24-018:502.3

Г.Ф. Ткач, О.О. Тимошенко**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СКЕЛЕТНОЇ МУСКУЛАТУРИ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ЗОВНІШНІХ ФАКТОРІВ (огляд літератури)***Сумський державний університет*

Ткач Г.Ф., Тимошенко О.О. Морфологічні зміни скелетної мускулатури за умов впливу зовнішніх факторів (огляд літератури) // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 135-140.

У роботі відображені сучасні уявлення про морфологічні зміни, що відбуваються у посмугованих м'язах, за умов впливу на них різноманітних зовнішніх чинників, таких як: солі важких металів, медичні препарати, алкоголь, нікотин, отрути тварин та деякі інші хімічні речовини. Проведена спроба виявити закономірності та характерні особливості розвитку структурної перебудови скелетної мускулатури у відповідь на екзогенну інтоксикацію.

Ключові слова: скелетні м'язи, міопатія, солі важких металів, морфологічні зміни.

Ткач Г.Ф., Тимошенко А.А. Морфологические изменения скелетной мускулатуры в условиях влияния внешних факторов (обзор литературы) // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 135-140.

В работе отражены современные представления о морфологических изменениях, происходящих в попеременно-полосатых мышцах, в условиях воздействия на них различных внешних факторов, таких как: соли тяжелых металлов, медицинские препараты, алкоголь, никотин, яды животных и некоторые другие химические вещества. Проведена попытка определить закономерности и характерные особенности развития структурной перестройки скелетной мускулатуры в ответ на экзогенную интоксикацию.

Ключевые слова: скелетные мышцы, миопатия, соли тяжелых металлов, морфологические изменения.

Tkach G.F., Timoshenko A.A. Morphological changes in skeletal muscles under the influence of exogenous factors (review) // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 135-140.

The current state of production and the increasing technical pressure of the biosphere are the etiological factors of the development of various types of pathology of organs and their systems in humans. Direct or indirect intake of pollutants of different nature causes of different diseases or become the background for the development of related disorders of the body. In recent years, observe the growth of environmental factors, those have the damaging effect on muscle tissue.

Particular attention is now focused on the research of the pathological changes that occur in response to myotoxicity effect of heavy metal salts, medical drugs, alcohol, nicotine, cocaine, animal poisons and some chemicals.

Purpose. Make the review the current literature data about morphological changes of voluntary muscles under the influence of exogenous intoxications, identify the sequence and pattern of these changes in skeletal muscle.

Results. The paper reflects the current understanding of the morphological changes that occur in skeletal muscles under the influence on them of various external factors, such as heavy metals, medical drugs (simvastatin, cerivastatin, zidovudine, recombinant interferon, chloroquine, emetine, glucocorticoids, amiodarone, colchicine, bupivacaine), alcohol, poisons of some animals (Africanized bee, *Apis mellifera*, *Naja naja naja*, *Crotalus viridis viridis*, *Crotalus atrox*) and other chemicals.

Conclusions. Toxic myopathy may occur by different mechanisms and are usually classified according to the factors that caused damage of the muscle tissue, and types of affected fibers or cell organelles.

Myopathy caused by medications, most often lead to necrosis, vacuolar pathology and mitochondrial dysfunction, and secondarily to the development of inflammatory reactions

Key words: skeletal muscles, myopathy, heavy metal salts, morphological changes.

Вступ. Сучасний стан виробництва і зростаючий технічний пресинг біосфери є етіологічними факторами розвитку різних видів патології органів та їх систем людини [2,13]. Пряме чи непряме надходження в організм забруднювачів різної природи стає причиною розвитку захворювань або фоном для розвитку супутніх порушень функцій організму [17].

Швидкість кровотоку в скелетних м'язах у спокої складає близько 0,03 мл/г на хвилину. Оскільки загальна маса скелетних м'язів дорівнює приблизно 30 кг, м'язовий кровообіг становить 900-1200 мл/хвилину, тобто 15-20% загального серцевого викиду [33]. Останній факт значним чином збільшує вірогідність надходження у м'язи всіх речовин, що потрапляють до організму із зовніш-

нього середовища. В останні роки відмічається зростання серед них тих, які чинять пошкоджуючий вплив на м'язову тканину, що знаходить своє відображення в численних експериментальних та науково-практичних працях.

Особлива увага дослідників сьогодні прикута до патофізіологічних та патоморфологічних змін, що відбуваються у відповідь на міотоксичну дію солей важких металів, медичних препаратів, алкоголю, нікотину, кокаїну, тваринних отрут та деяких хімічних речовин.

Проте, не зважаючи на очевидну актуальність даного питання, аналіз даних літератури за останні роки виявив наявність багатьох не вирішених питань структурної перебудови в посмугованій скелетній мускулатурі за дії екзогенних чинників. Зазна-

чені лише загальні риси закономірностей перебігу та формування патологічних змін.

Мета роботи. Провести аналіз сучасних літературних даних стосовно морфологічних перетворень посмугованої мускулатури за умов впливу екзогенних інтоксикацій, з метою виявлення послідовності та закономірності розвитку структурних змін у скелетних м'язах.

Результати та їх обговорення. Особливу увагу привертає проблема біологічної дії важких металів, дія яких визначається здатністю впливати на динамічну хімічну рівновагу в системі живих організмів [8]. Токсичні хімічні елементи, що потрапляють до організму людини, акумулюються окремими органами та тканинами і повільно з нього виводяться [38]. Накопичення їх в підвищеній концентрації може призвести до порушення фізіолого-біохімічних процесів з подальшими морфологічними змінами патологічного характеру в органах і тканинах, зокрема у посмугованих м'язах [51].

Досліджуючи структурні перетворення у грудних і стегнових м'язах курчат в умовах хронічної інтоксикації солями свинцю, цинку та міді, Садовников Н.В. та співав. [18] виявили через 3 дні від початку експерименту проліферативні зміни інтими судин, периваскулярний набряк і місцями крапкові крововиливи. При більш детальному вивченні структури посмугованої мускулатури тварин через 7 днів від початку введення сольової суміші був виявлений незначний виражений інтерстиційний набряк. Відзначались також ділянки гіпертрофованих міофібрил, що перемежувалися з ділянками стоншених дистрофічних і некротичних змін м'язових клітин. Деякі ділянки були представлені волокнами з контрактурними ушкодженнями у формі хвилеподібної деформації. У всіх шарах м'яза візуалізувались різного ступеня вираженості скупчення сіро-чорного пігменту у вигляді дрібних гранул, розташованих внутрішньо- і позаклітинно. Морфологічні перетворення у міокарді мали схожі риси. При цьому у клітинах провідної системи серця, у волокнах пучка Гіса і волокнах Пуркінє знаходились вогнищеві скупчення різної кількості того ж сіро-чорного гранульованого пігменту (від незначної кількості до рясних відкладень). У деяких з них ядра були змазаними або зовсім відсутніми (каріолізис), що вказувало на тяжку форму некробіозу та некрозу.

У дослідженні Лисунової Л.І. та співавт. [7] вивчався вплив іонів кадмію на хімічний склад та структуру стегового м'яза бройлерів. В описі морфологічних змін біоптатів стегового м'яза автори зазначають виражену проліферацію інтими судин, наявність окремих гіпертрофованих міофібрил поряд з ділянками дистрофії та крапковими крововиливами.

Вивчений вплив хронічної (протягом 9 років) інтоксикації низькими дозами цинку апетату на стан скелетної мускулатури макак-резусів [45], де морфологічні зміни досліджували у їх чотириголовому м'язі стегна. Методами світлової мікроскопії вченими були виявлені ознаки міопатії. Зросла

кількість внутрішніх ядер та відокремлених волокон. Діаметр самих волокон також збільшився. Останні були відокремлені один від одного вираженими прошарками сполучної тканини. При аналізі ультраструктури виявлено велику кількість гідролітичних мітохондрій, значне розширення саркомерулярної системи та зростання позаклітинного відкладання колагену. У багатьох біоптатах виявлявся тяжкий фіброз. На думку дослідників зазначені зміни є проявом міопатичної реакції у відповідь на хронічну інтоксикацію свинцем, оскільки не було знайдено жодних уражень нервової тканини. Автори припускають, що первинний фіброз може бути пояснений здатністю свинцю пригнічувати діяльність сателітних клітин, які синтезують metalloпротеази, необхідні для катаболізму колагену.

Значна кількість медичних препаратів, що сьогодні використовуються в терапевтичних цілях, може призвести до несподіваного токсичного впливу на м'язову тканину, що часто є причиною значної захворюваності та інвалідності [41]. Механізми міотоксичної дії фармацевтичних засобів різноманітні і обумовлені безпосереднім впливом на клітинні органели (мітохондрії, лізосоми і міофібрилярні білки) зміною м'язових антигенів і генерацією імунологічної або запальної реакції; порушенням електролітного та енергетичного балансу [32]. Скелетна мускулатура є особливо сприйнятливою до уражень, пов'язаних з лікарськими засобами, завдяки своїй масі, інтенсивному кровообігу та вираженому мітохондріальному енергетичному обміну [42].

На сьогодні увага багатьох дослідників прикута до проблеми побічних дій препаратів групи інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А редуктази (статинів) [14]. Останні, поряд зі своєю здатністю чинити позитивний вплив на тривалість життя пацієнтів з серцево-судинною патологією, мають токсичний ефект на скелетну мускулатуру. Механізм наведеного впливу пояснюється здатністю статинів інгібувати синтез фарнезил пірофосфата, проміжного метаболіту у синтезі убіхінона (CoQ10) [5].

У праці Bonfim M.R. et al. [44] гістологічний аналіз литкового м'язу щурів, що отримували симвастатин у дозі 20 мг на добу протягом 8 тижнів, виявив значні набряки м'язових волокон, їх атрофію та розщеплення, запальні інфільтрати, наявність округлих, кутових та поліморфних волокон, ознаки процесу фагоцитозу і втрата сарколеми. Проведений гістохімічний аналіз виявив значну кількість синьо-зелених гранул формазану, що розташовувались у периферійних відділах клітин (субсарколемно). Останній факт свідчив про підвищену активність НАДН реакції у мітохондріях. Поряд з цим науковці відзначали наявність численних волокон із повною втратою активності НАДН-дегідрогеназ.

У дослідженні Westwood F.R. et al. [53] проведено вивчення впливу симвастатину та церивастатину на посмуговані м'язи. Вже на 16 добу автори відзначили ознаки некрозу окремих м'язових волокон. Так у двоголовому м'язі плеча знаходили

некротизовані волокна, що характеризувались цитоплазматичною еозинофілією, вакуолізацією та втратою цитоплазматичної структури. Привертала увагу відсутність ознак запалення. Натомість у напівперетинчастому м'язі некроз був значно поширенішим. Відзначалась виражена інфільтрація мононуклеарами та поліморфноядерними клітинами, набряк волокон, вакуолізація з фрагментацією та втратою цитоплазми. Ультроструктурне дослідження змін м'язових волокон у щурів, що отримували симвастатин та церивастатин у великих дозах, показав субсарколемне скупчення розширених перероджених мітохондрій, що характеризувалися наявністю аномальних мієлоїдних включень сферичної форми. Імуногістохімічний аналіз виявив некротичні зміни та дегенерацію мітохондрій переважно у м'язових волокнах II типу. Останній факт автори пояснюють меншою кількістю мітохондрій у волокнах II типу, порівняно з волокнами I типу. Зазначений висновок збігається з даними, отриманими в роботі Taked et al. [37].

Існують повідомлення про токсичний вплив інших медичних агентів на посмуговану м'язову тканину. Так у дослідженнях Dalakas M.C. et al. [43] та Preferr G. Et al. [46] зазначено негативний вплив зидовудину - препарату, що застосовується у складі активної антиретровірусної терапії, на мітохондріальний апарат скелетних м'язів та нервових клітин. Під час дослідження біоптатів м'язів, взятих від людей, що тривалий час отримували зидовудин, знаходили так звані червоні та сині «рвані» волокна, масивне накопичення ліпідних включень, збільшення сполучнотканинних прошарків та волокон, в яких була відсутня цитохром С-оксидаза.

Сьогодні широко з метою лікування вірусних гепатитів використовують препарати рекомбінантних інтерферонів. Останні під час тривалого застосування можуть призвести до розвитку запальної міопатії. При морфометричному та гістологічному вивченні м'язів з даним ураженням відзначаються набряк м'язових волокон, збільшення їх діаметру, повнокрів'я судин, відсутність ділянок некрозу, значна кількість Т-лімфоцитів та макрофагів навколо м'язових клітин [52].

Перше повідомлення про міотоксичну дію протималярійних препаратів з'явилося у роботі Casado E. et al. [21]. Морфологічні зміни, що виникають у м'язах під час тривалої терапії хлорохіном були висвітлені у роботі Kalaşian A.N. et al. [39]. У м'язовій тканині дослідники виявили значне збільшення кількості лізосом у середині клітин. Самі ж органели мали форму аутофагічних вакуолей і були заповнені мієлоїдними структурами. Комплекс Гольджі у деяких клітинах був фрагментований або зруйнований повністю.

Вивчення міопатичної дії еметину проводиться з 1976 р., коли вперше англійські дослідники Bradley W.G. et al. [36], досліджуючи вплив еметину на щурів, виявили ділянки некрозу м'язових волокон, розпарування м'язових веретен та значну кількість галінових включень в них. Подальші дослідження [23,35] виявили дегенерацію мітохондрій, поширену проліферацію мембран, що були

втягнені у продукцію аутофагічних вакуолей. Відзначались також роз'єднання філаментів, накопичення міофібрилярних протеїнів та розрив Z-дисків. Морфометрія показала зменшення діаметру м'язових волокон поряд з їх деформацією.

Широкого призначення набули сьогодні препарати глюкокортикостероїдних гормонів. Під час їх тривалого використання випадки м'язової патології повідомляються більш ніж у 50% пацієнтів [24,50]. Одним з основних механізмів розвитку глюкокортикоїдної міопатії вважають здатність індукувати апоптоз, зокрема мітохондріально- і Fas-опосередкований [34]. Важливу роль також віддають здатності вказаних гормонів пригнічувати сигнальний шлях інсулінового фактору росту-1 та потенціювати протеолітичні процеси [49]. Морфологічні зміни, що відбуваються у м'язах за умов довготривалого впливу глюкокортикоїдів, характеризуються порушенням структурної організації компонентів даного органу [3]. Pereira R.M. та Carvalho J.F. [48] відзначають надмірний розвиток сполучної тканини (ендомізію) між м'язовими клітинами, появу численних відкладень ліпідів, зростання активності фібробластів на фоні прогресуючої атрофії міофібрил та поодиноких ділянок некрозу.

З метою лікування серцевих аритмій одним з часто застосованих препаратів є аміодарон. Відомо, що тривале його вживання може призвести до патологічних процесів у м'язовій тканині, що клінічно проявляється міальгіями, а лабораторно – підвищенням рівня креатинфосфокінази у сироватці крові [28]. Структурні зміни, що відбуваються в м'язах під час аміодаронового пошкодження описані в роботі Costa-Jussà F.R. et al. [27]. Вчені вказують на значне зростання кількості лізосом та аутофагічних вакуолей поблизу цитоплазматичної мембрани м'язових клітин, на наявність інтра- та екстрацелюлярних ліпідних включень, численних ділянок некрозу міофібрил.

Колхіцин – сильний антимиототик, що здатен блокувати поділ клітини на стадії метафази. Механізм його дії полягає у зв'язуванні з білком тубуліном, який відіграє важливу роль у формуванні мікротрубочок. Препарати колхіцину використовують для лікування подагри, профілактики амілоїдозу при сімейній середземноморській лихоманці [29]. Одним з негативних ефектів на організм людини є розвиток колхіцинової міопатії в осіб, що тривалий час використовують дані фармацевтичні засоби. Морфологічні прояви при зазначеній міопатії характеризуються накопиченням лізосом та аутофагічних вакуолей, руйнацією цитоплазматичного ретикулуму, дегенерацією комплексу Гольджі. Привертає увагу відсутність ділянок некрозу міофібрил. Прошарки ендомізію також не зазнають змін [30,31].

Однією з груп препаратів, що чинять токсичний вплив на м'язову тканину є місцеві анестетики. В основі їх міотоксичності лежать універсальні процеси порушення мітохондріального метаболізму [25,26]. У дослідженні Непомнящих Л.М. та співавт. [9], проведеному на 38 щурах лінії Вістар

та Охус, описані морфофункціональні та гістохімічні зміни, що відбувалися у м'язах за умов гострої інтоксикації буїшвакаїном. Автори описують пошкоджені на значному протязі м'язові волокна, в яких ділянки ущільнення чергувалися з ділянками повної дезорганізації скорочувального матеріалу. На ультраструктурному рівні відзначалися дезагрегація саркомерів, повна руйнація Z-дисків. На місці I-дисків знаходилися окремі частини тонких філаментів. Фрагменти товстих філаментів, втративши впорядкованість, залишалися на місцях колишніх A-дисків або лежали в повному безладді. У ділянках пошкодження м'язових волокон науковці спостерігали скучення значної кількості макрофагів. У їх цитоплазмі виявлялися фрагменти м'язових клітин, зокрема, розрізнялися міофібрилярні структури, що володіли поперечною смугастістю.

Хронічна алкогольна міопатія є одним із частих проявів алкогольної хвороби і, за даними ряду авторів [6,20,54], зустрічається у 40-60% випадків у пацієнтів з хронічною етаноловою інтоксикацією. Патогенез алкогольного міопатичного ураження залишається до кінця не вивченим. Як причини виникнення даного стану розглядаються глибокі багаторівневі порушення ростових і синтетичних процесів у м'язах [19]. Визначальним механізмом їх розвитку, вірогідно, є зниження синтезу білка в м'язових волокнах [12]. У нещодавньому дослідженні Казанцевої Ю.В. та співавт. [4] проведено вивчення морфометричних характеристик м'язових біоптатів, взятих за допомогою відкритої біопсії стегна від 42 людей з тривалою алкогольною інтоксикацією. У ході експерименту автори відзначали наявність у всіх пацієнтів ознак атрофічних змін м'язових волокон, при цьому у 16 осіб атрофовані були як волокна I, так і II типів. Науковці зазначили також залежність вираженості атрофічних процесів від тривалості алкогольного анамнезу. Підтвердження даних результатів були отримані і в роботі Щеглової Н.С. та співавт. [11]. Досліджуючи морфометричні зміни м'язів жінок, що тривалий час вживали спиртні напої, автори також звернули увагу на відсутність ознак некрозу та запальної інфільтрації посмугованих м'язів на фоні атрофічних змін. Ще в одній роботі [16], присвяченій опису структурних змін м'язів в умовах хронічної алкоголізації автори вказують на зменшення числа міомерів та сателітних клітин на один поперечний зріз м'язового волокна у людей з хронічною етаноловою інтоксикацією, порівняно із групою контролю. Також на сьогодні відомо, що атрофічні зміни при алкогольній міопатії мають більш виражений характер, ніж при діабетичному ураженні м'язів [10,15].

До чинників, що здатні чинити негативний вплив на організм людини і на посмуговані м'язи зокрема відносять численні отрути багатьох тварин та рослин. На сьогодні у літературі висвітлені кілька результатів досліджень морфологічних перетворень м'язів за умов дії на них цих отрут. У роботі Azevedo-Marques M.M. [22] ураження м'язів отрутою африканізованої бджоли (*Africanized bee*)

біохімічно проявлялося підвищенням рівня креатинфосфокінази, а морфологічно – вогнищами некрозу міофібрил, їх набряком, розвитком запальних змін, еозинофільною та макрофагальною інфільтрацією.

Вчені з Венесуели [40] спостерігали структурні зміни м'язів в умовах їх ураження отрутою медоносної бджоли (*Apis mellifera*). М'язова тканина характеризувалась наявністю осередків некрозу, фагоцитозу, збільшенням міжфібрилярного простору. Спостерігалась інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами. Коагуляція саркоплазми і пікноз ядер вказували на воскоподібний характер некрозу. Також автори вказують на втрату саркомерної посмугованості волокон, наявність нечисленних поліморфних мітохондрій у просвіті клітин. Внутрішньом'язові капіляри мали гіперхромні деформовані ядра та розширену цитоплазму ендотеліоцитів, яка виступала у просвіт судин.

Дані щодо впливу змієних отрут на морфологічні характеристики скелетної мускулатури вкрай незначні. Лише в дослідженні Ownby C.L. та Colberg T.R. [47] повідомляється про структурні зміни м'язів під час впливу отрут таких зміє як *Naja naja*, *Crotalus viridis viridis* та *Crotalus atrox*. Усі ураження характеризувалися виникненням вогнищевого некрозу міофібрил, дезорганізацією скоротливого апарату, розширенням судин едомізію, наявністю значної кількості еритроцитів поблизу базальних мембран м'язових волокон.

Диметилпарафенілдіамін – речовина, що широко використовується в якості барвника під час біохімічних та мікробіологічних досліджень. Іноді при порушенні правил техніки безпеки відбувається отруєння даною сполукою. На сьогодні описано картину морфологічних змін м'язів у відповідь на інтоксикацію диметилпарафенілдіаміном [1]. Автори зазначають, що основу патологічної картини складають типові вогнищеві реакції смугастої мускулатури на пошкодуючі впливи: контрактури міофібрил і внутрішньоклітинний міоцитоліз. Наведений патологічний процес дозволяє представити динаміку контрактурних ушкоджень як зміну послідовних фаз розвитку надмірного скорочення фазою некробіозу з наступним розпадом на грудочки і макрофагальною резорбцією. Дослідники вказують, що за розмірами, формою і особливостям структурно-метаболических характеристик волокон-мішеней чітко диференціювалися два крайні види вогнищ контрактури: "стрічки" і "медальйони". Відзначалися зникнення Z-смужок, дезагрегація, дезорієнтація і фрагментація міофібрил.

Висновки:

1. Токсичні міопатії можуть розвиватися шляхом різних механізмів і, як правило, класифікуються відповідно до чинника, який спричинив ушкодження м'язової тканини, а також типів уражених волокон або клітинних органел.

2. Міопатії, викликані ліками, найбільш часто призводять до некрозу, вакуолярної патології та мітохондріальної дисфункції, і в дугу чергу пов'язані з розвитком запальних реакцій.

3. У сучасній літературі відсутні відомості про морфофункціональні перетворення посмугованих м'язів за умов дії шкідливих чинників довкілля України.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити особливості морфологічної перебудови посмугованих м'язів щурів за умов хронічної дії солей важких металів, притаманних екології Сумської області. З'ясувати динаміку змін хімічного складу скелетної мускулатури за умов дії на організм цих чинників зовнішнього середовища.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Бакарев М.А. Структурные особенности острых очаговых метаболических повреждений волокон соматической мускулатуры, вызванных диметилпарафенилендиамином / М.А. Бакарев, Л.М. Непомнящих, В.Г. Циммерман [и соавт.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – № 6. – С. 700-705.
2. Боев В.М. Среда обитания и экологически обусловленный дисбаланс микроэлементов у населения урбанизированных и сельских территорий / В.М. Боев // Гигиена и санитария. – 2002. – № 5. – С. 3-8.
3. Воздействие гидрокортизона, АТФ и аденозина на скелетную мышцу крысы / Р.Р. Камалиев, С.Н. Гришин, Ж.Ю. Фалу [и соавт.] // Казанский медицинский журнал. – 2009. – том 90, № 4. – С. 556-559.
4. Вопросы диагностики и патогенеза хронической алкогольной миопатии / Ю.В. Казанцева, О.Е. Зиновьева, Б.С. Шенкман [и соавт.] // Нервно-мышечные болезни. – 2013. – № 2. – С. 35-38.
5. Драпкина О.М. Статины и миопатия: молекулярные механизмы / О.М. Драпкина, Е.М. Чернова, О.Н. Корнеева // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – № 8. – С. 469-473.
6. Зиновьева О.Е. Алкогольная миопатия / О.Е. Зиновьева, Б.С. Шенкман // Неврол журн. – 2007. – №.12. – С 4-8.
7. Лисунова Л.И. Содержание кадмия в различных мышцах цыплят-бройлеров / Л.И. Лисунова, В.С. Токарев, Ю.А. Косых [та співавт.] // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 12 – С. 91-93.
8. Мудрый И.В. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (обзор литературы) / И.В. Мудрый, Т.К. Короленко // Лікарська справа. – 2002. – № 56. – С. 6-12.
9. Непомнящих Л.М. структурные реакции скелетных мышц крыс Охус и Вистар при острых токсико-метаболических повреждениях, вызванных бупивакаином / Л.М. Непомнящих, М.А. Бакарев, В.Г. Циммерман // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 6 (134). – С. 156-162.
10. Особенности морфологических изменений при алкогольной и диабетической полиневропатии / М.М. Одиннак, О.Н. Гайкова, А.Ю. Емельянов [и соавт.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 1(29). – С. 15-19.
11. Особенности поражения периферических нервов и скелетных мышц у женщин на фоне хронической алкогольной интоксикации / Н.С. Щеглова, Э.Г. Алтаева, О.Е. Зиновьева [и соавт.] // Медицинский совет. – 2013. – № 4. – С. 64-68.
12. Пауков В.С. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма / В.С. Пауков // Арх. патологии. – 2004. – Т. 66. – С. 3-9.
13. Перинатальні аспекти формування патологічних станів у дітей різних екологічних регіонів / Н.В. Алексеевко, В.Д. Лукашук, Г.В. Бекетова [та співавт.] // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 2. – С. 170 -171.
14. Петров В.И. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / В.И. Петров, О.Н. Смусева, Ю.В. Соловкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9. – С. 247-250.
15. Поражение скелетных мышц при алкогольной интоксикации / О.Е. Зиновьева, Б.С. Шенкман, Г.А. Маслова [и соавт.] // Український неврологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 11-16.
16. Поражение скелетных мышц у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией / О.Е. Зиновьева, Н.С. Щеглова, Ю.В. Казанцева [и соавт.] // Медицинский совет. – 2013. – № 2. – С. 39-42.
17. Рождественская Т.А. Тяжелые металлы в почвах и растениях юго-западной части Алтайского края / Т.А. Рождественская, Т.А. Горюнова // Сиб. экол. журн. – 2001. – № 2. – С. 181-190.
18. Садовников Н.В. Структурные изменения в сердечной мышце, грудных и бедренных мышцах у цыплят-бройлеров при хронической интоксикации солями тяжелых металлов / Н.В. Садовников, Е.А. Фесенко, Н.А. Кольберг // Аграрный вестник Урала. – 2010. – № 9(75). – С. 98-105.
19. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis / V.R. Preedy, J. Adachi, Y. Ueno [et al.] // Eur J Neurology. – 2001. – V.8. – P. 677-687.
20. Alcohol-induced disruption of endocrine signaling / M.J. Ronis, J.R. Wands, T.M. Badger [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2007. – V.31. – P. 1269-1285.
21. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication. Prospective longitudinal study of 119 patients / E. Casado, J. Gratacós, C. Tolosa [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2006. – V.65. – P. 385-390.
22. Azevedo-Marques M.M. Rhabdomyolysis experimentally induced in Wistar rats by Africanized bee venom / M.M. Azevedo-Marques, D.B. Ferreira, R.S. Costa // Toxicon. – 1992. – V.30. – P. 344-348.
23. Bindoff L. Experimental emetine myopathy. Ultrastructural and morphometric observations / L. Bindoff, M.J. Cullen // J Neurol Sci. – 1978. – V.39. – P. 11-15.
24. Bowyer S.L. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma / S.L. Bowyer, M.P. LaMothe, J.R. Hollister // J Allergy Clin Immunol. – 1985. – V.76. – P. 234-242.
25. Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria / W. Irwin, E. Fontaine, L. Agnolucci

- [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – V.277. – P. 12221-12227.
26. Bupivacaine-induced regeneration of rat soleus muscle: ultrastructural and immunohistochemical aspects / P.K. Politi, S. Havaki, P. Manta [et al.] // *Ultrastruct Pathol.* – 2006. – V.30. – P. 461-469.
27. Changes in denervated skeletal muscle of amiodarone-fed mice / F.R. Costa-Jussa, A. Guevara, G.A. Brook [et al.] // *Muscle Nerve.* – 1988. – V.11. – P. 627-637.
28. Clouston P.D. Acute necrotising myopathy associated with amiodarone therapy / P.D. Clouston, P.E Donnelly // *Aust N Z J Med.* – 1989. – V.19. – P. 483-485.
29. Colchicine myopathy and neuropathy / R.W. Kuncel, G. Duncan, D. Watson [et al.] // *N Engl J Med.* – 1987. – V.18. – P. 1562-1568.
30. Colchicine neuromyopathy: A report of six cases / M.R. Altiparmak, Ö.N. Pamuk, G.E. Pamuk [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2002. – V.20. – P. 13-16.
31. Colchicine-induced myopathy and neuropathy / S.L. Choi, K.F Chan, H.K. Nuog [et al.] // *HKMJ.* – 1999. – V.5. – P. 204-207.
32. Dalakas M.C. Toxic and drug-induced myopathies / M.C. Dalakas // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2009. – V.80. – P. 832-838.
33. De novo RYR1 heterozygous mutation (I4898T) causing lethal core-rod myopathy in twins / A. Hernandez-Lain, I. Husson, N. Monnier [et al.] // *Eur J Med Genet.* – 2011. – V.54. – P. 29-33.
34. Dirks-Naylor A.J. Glucocorticoid-induced apoptosis and cellular mechanisms of myopathy / A.J. Dirks-Naylor, C.L. Griffiths // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2009. – V.117. – P. 1-7.
35. Emetine myopathy in a patient with an eating disorder / D. Thyagarajan, B.J. Day, J. Wodak [et al.] // *Med J Aust.* – 1993. – V.159. – P. 757-760.
36. Emetine myopathy in the rat / W.G. Bradley, J.D. Fewings, J.B. Harris [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 1976. – V.57. – P. 29-41.
37. Evidence for a role of human anion transporters in the muscular side effects of HMG-CoA reductase inhibitors / M. Takeda, R. Noshiro, M.L. Onozato [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2004. – V.483. – P. 133-138.
38. Houston M.C. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke / M.C. Houston // *Clin Hypertens (Greenwich).* – 2011. – V.13. – P. 621-627.
39. Kalajian A.H. Myopathy induced by antimalarial agents: the relevance of screening muscle enzyme levels / J.P. Callen // *Arch Dermatol.* – 2009. – V.145. – P. 597-600.
40. Kidney, muscle and vascular structural and ultrastructural damages produced by toxic aggression of bee (*Apis mellifera*) venom / G. Rojas, A.R. Acosta, H.J. Finol [et al.] // *Revista Científica.* – 2002. – V.12. – P. 46-52.
41. Klopstock T. Drug-induced myopathies / T. Klopstock // *Curr Opin Neurol.* – 2008. – V.21. – P. 590-595.
42. Kuncel R.W. Agents and mechanisms of toxic myopathy / R.W. Kuncel // *Curr Opin Neurol.* – 2009. – V.22. – P. 506-515.
43. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy / M.C. Dalakas, I. Illa, G.H. Pezeshkpour [et al.] // *N Engl J Med.* – 1990. – V.322. – P. 1098-1105.
44. Muscle Response to the Association of Statin and Physical Exercise in Rats / M.R. Bonfim, C.F. Silva, L.C. Vanderlei [et al.] // *Int. J. Morphol.* – 2009. – V.27. – P. 1155-1161.
45. Myopathy: a possible effect of chronic low level lead exposure / K. Buchheim, G. Stoltenburg-Didinger, H. Lilienthal [et al.] // *Neurotoxicology.* – 1998. – V.19. – P. 539-545.
46. Ophthalmoplegia and ptosis: mitochondrial toxicity in patients receiving HIV therapy / G. Pfeffer, H.C. Côté, J.S. Montaner [et al.] // *Neurology.* – 2009. – V.73. – P. 71-72.
47. Ownby C.L. Classification of myonecrosis induced by snake venoms: venoms from the prairie rattlesnake (*Crotalus viridis viridis*), western diamondback rattlesnake (*Crotalus atrox*) and the Indian cobra (*Naja naja naja*) / C.L. Ownby, T.R. Colberg // *Toxicon.* – 1988. – V.26. – P. 459-474.
48. Pereira R.M. Glucocorticoid-induced myopathy / R.M. Pereira, J.F. de Carvalho // *Joint Bone Spine.* – 2011. – V.78. – P. 41-44.
49. Ramirez G.G. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD / G.G. Ramirez, M. Decramer // *J Appl Physiol.* – 2013. – V.114. – P. 1291-1299.
50. Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma / R.A. Covar, D.Y. Leung, D. McCormick [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2000. – V.106. – P. 651-659.
51. Risk factors for mercury exposure of children in a rural mining town in northern Chile / J. Ohlander, S.M. Huber, M. Schomaker [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – V.20. – P. 8-11.
52. Severe dermatomyositis triggered by interferon beta-1a therapy and associated with enhanced type I interferon signaling / A.K. Somani, A.R. Swick, K.D. Cooper [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2008. – V.144. – P. 1341-1349.
53. Statin-induced muscle necrosis in the rat: distribution, development, and fibre selectivity / F.R. Westwood, A. Bigley, K. Randall [et al.] // *Toxicol Pathol.* – 2005. – V.33. – P. 246-257.
54. The importance of alcohol-induced muscle disease / V.R. Preedy, K. Hlendeck, J. Adachi [et al.] // *J Muscle Res Cell Motil.* – 2003. – V.24. – P. 55-63.

Надійшла 18.02.2014 р.

Рецензент: доц. В.А. Пастухова