

**ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА И  
ГИПЕРТИРЕОЗА НА УСТОЙЧИВОСТЬ ГЕНЕРАЦИИ  
М-ОТВЕТА ПЕРЕДНЕЙ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ МЫШЦЕЙ БЕЛЫХ КРЫС****Донецкий национальный университет (г. Донецк)**

Работа выполнена в Донецком национальном университете в рамках госбюджетной НИР «Роль біологічно активних речовин та їх взаємодія в регуляції фізіологічних функцій організму в нормі та при різних патологічних станах», № гос. регистрации 0109U008621.

**Вступление.** Изучение механизмов нейрогуморальной регуляции функционального состояния нервно-мышечной системы по-прежнему остается предметом многочисленных экспериментальных исследований [10, 13, 23, 24]. Особое место в данной проблеме отводится кортикостероидам и гормонам щитовидной железы. В работах ряда авторов показано [7, 11, 18, 22, 25], что избыток тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов в организме приводит к существенным изменениям со стороны различных звеньев нервно-мышечного аппарата. Известно, что стероидная миопатия, сопровождающая синдром Иценко-Кушинга, может быть следствием как дистрофических изменений в мышечных волокнах [18, 22, 25], так и в нервно-мышечных синапсах [2, 5, 14, 15]. Процесс нервно-мышечной передачи при состоянии гипертиреоза также может быть одной из точек патофизиологического действия гормонов щитовидной железы [4, 7, 11]. Одним из информативных подходов к оценке функционального состояния скелетных мышц, позволяющим выявить природу нервно-мышечных нарушений, служит электромиография [1, 3], в частности метод вызванных М-ответов мышцы при непрямой стимуляции электрическими импульсами разной частоты. Подобный подход позволяет провести комплексную оценку целостного процесса нервно-мышечной передачи. Тем не менее, до настоящего времени остается невыясненным вопрос о характере влияния экспериментального гипертиреоза и гиперкортицизма на параметры, отражающие первые этапы сократительного акта, в частности процесс генерации М-ответа. В этом направлении выполнены лишь отдельные исследования, свидетельствующие о возможности модуляции гормонами щитовидной железы и кортикостероидами некоторых параметров М-ответа [9, 11, 13]. Одним из таких параметров является амплитуда М-ответов, постоянство которой во времени отражает надежность и устойчивость нервно-мышечной передачи. Информативность данного функционального показателя в

нейрологии и нейрохирургии считается достаточно высокой, поскольку имеет не только диагностическое значение, но и позволяет судить о тонких механизмах регуляции сократительного акта [1].

**Целью исследования** явилось выяснение характера влияния экспериментального гиперкортицизма и гипертиреоза в условиях *in situ* на устойчивость генерации М-ответа передней большеберцовой мышцей белых крыс.

**Объект и методы исследования.** Эксперименты выполнены на 3-х группах беспородных белых крыс самок (26 животных) возрастом 4-х месяцев и массой тела  $288 \pm 2$  г. У животных первой группы (Т4-группа,  $n=10$ ) вызывали экспериментальный гипертиреоз (ректальная температура  $38,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$ ) следующей модели: 5 подкожных ежедневных инъекций водного раствора L-тироксина (производства фирмы BERLIN-CHEMIE, Германия) в дозе 50 мкг/кг/сутки. У крыс второй группы (ГК-группа,  $n=8$ ) воспроизводили гиперкортицизм путем хронического введения гидрокортизона ацетата в дозе, эквивалентной терапевтической для человека, – 3 мг/кг/сутки (суспензия для инъекций производства «Фармак», Украина, внутривенно, ежедневно) на протяжении 30-ти дней (ректальная температура  $37,8 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ). Третья группа ( $n=10$ ) была контрольной (ректальная температура  $38,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ).

В ходе опыта у наркотизированного животного (тиопентал в дозе 75 мг/кг внутривенно) препаровали малоберцовый нерв в области бедра (на расстоянии 1 см от коленного сустава) и подводили под него электроды. Для отведения биопотенциалов от передней большеберцовой мышцы использовали биполярные игольчатые стальные электроды с межэлектродным расстоянием 1 мм, которые вводили в среднюю часть мышцы (на расстоянии 1 см от коленного сустава). Усиление вызванных биопотенциалов осуществляли с помощью электромиографического биоусилителя, построенного на основе инструментального дифференциального усилителя LT1167, гиратора, служащего для режекции сигнала электросетевой помехи (частотный режекторный фильтр), и гальванической оптронной развязки. Регистрацию М-ответа проводили с помощью многоканального цифрового запоминающего осциллографа Siglent SDS1062CM в виде CSV-файлов.

В качестве стимулятора использовали устройство, построенное на основе функционального генератора ICL8038CCDP, оптронной гальванической развязки и стабилизатора тока. Электростимулятор позволял в широких пределах задавать требуемые параметры прямоугольных импульсов: частоту, длительность, амплитуду и продолжительность нанесения раздражения.

Опыт проводился в два этапа. На первом этапе вначале определяли реобазу, а затем находили хронаксию нерва путем постепенного увеличения длительности импульса. Для раздражения малоберцового нерва использовали одиночные импульсы стимулятора, а индикатором служила генерация минимально значимой величины М-ответа передней большеберцовой мышцы (отклонение кривой М-ответа от изолинии на величину разрешения канала усиления цифрового осциллографа).

На втором этапе опыта проводилась запись первых девяти М-ответов. С учетом того обстоятельства, что М-ответ представляет собой суммарный потенциал мышцы, определяемый числом и синхронизацией возбужденных мышечных волокон, то для генерации полномасштабного М-ответа применялись импульсы стимулятора амплитудой 2 реобазы и длительностью 2 хронаксии при частоте 5 имп/с. Такие количественные параметры импульса превышают пороговые, но остаются существенно меньше субмаксимальных стимулов [1]. При исследовании поочередно использовались обе задние лапки животных.

Выбранные параметры импульсов стимулятора позволили, на наш взгляд, нормировать силу раздражения нерва у крыс разных групп, основанную на объективных показателях возбудимости нерва и мышцы (реобазе и хронаксии).

В ходе анализа полученных данных измеряли хронаксию нерва (мкс) и амплитуду М-ответов. При исследовании амплитудной характеристики М-ответа наряду с измерением абсолютных значений его амплитуды (мВ) использовали метод сравнительного анализа изменения амплитуды М-ответов по мере ритмической стимуляции малоберцового нерва электрическими импульсами с частотой 5 имп./с. При этом за 100% принималась амплитуда первого из 9 регистрируемых М-ответов. Данный подход используется при анализе степени надежности целостного процесса нервно-мышечной передачи [1], а собственно процентное изменение амплитуды 5-го или 10-го М-ответа относительно 1-го получило название декремента амплитуды.

Цифровые данные обрабатывались с помощью стандартных методов вариационной статистики. В случае нормального распределения данных в совокупности (тест Шапиро-Уилка) оценка различий между двумя выборочными средними величинами проводилась с помощью t-критерия Стьюдента либо с использованием F-статистики на основании проверки нулевой и альтернативной гипотез.

Все эксперименты 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» [8]. Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Животные содержались в условиях вивария Донецкой областной санитарно-эпидемиологической станции. После опыта наркотизированное животное усыплялось эфирно-хлороформным наркозом.

**Результаты экспериментов и их обсуждение.** Гормональный статус оказывал существенное влияние на важнейший параметр, характеризующий возбудимость нерва и мышцы, – хронаксию (**табл. 1**). Так, если в группе контрольных животных величина хронаксии составляла  $20,9 \pm 0,53$  мкс, то у животных, получавших инъекции гидрокортизона, она возрастала до  $35,4 \pm 3,4$  мкс, или на 69% ( $p < 0,05$ ). Экспериментальный гипертиреоз оказывал противоположное действие – величина хронаксии уменьшалась на 41% ( $p < 0,05$ ). Существенные различия имели место со стороны дисперсии выборки – при измененном гормональном балансе она закономерно возрастала у животных всех групп, однако в наибольшей степени – у животных с экспериментальным гиперкортицизмом. Последнее свидетельствует о снижении устойчивости процесса возбуждения нервно-мышечного аппарата под влиянием гидрокортизона и тироксина.

Экспериментальные модели гиперкортицизма и гипертиреоза оказывали выраженное влияние на амплитудные характеристики процесса генерации М-ответа скелетной мышцей. Как следует из **табл. 2**, средняя амплитуда первых девяти М-ответов у крыс с экспериментальным гипертиреозом была на 25% больше, чем у контроля, а у животных с экспериментальным гиперкортицизмом, наоборот – на 61% меньше. Существенные различия отмечались и со стороны вариабельности амплитуды М-ответов. Так, у крыс с измененным гормональным статусом величина дисперсии была несравненно выше, чем у животных контрольной группы, что свидетельствует о слабой устойчивости процесса генерации М-ответа скелетной мышцей. Примеры записей М-ответов (**рис.**) подтверждают сказанное, в частности, видны различия не только в амплитуде первого М-ответа, но хорошо прослеживается слабая стабильность величины последующих М-волн у крыс с нарушенным гормональным статусом.

С целью анализа параметров устойчивости генерации М-ответов был использован метод расчета так называемого декремента амплитуды, характеризующего процесс затухания процесса, в нашем случае процесса генерации М-волны. В подобном случае за 100% принимается амплитуда первого

M-ответа из серии зарегистрированных. Результаты расчетов, приведенные в табл. 3, свидетельствуют, что у животных контрольной группы декремент амплитуды не проявлялся. Более того, величина средней относительной амплитуды M-волны, наоборот, имела положительный знак (+22,8±0,5%), что свидетельствует об улучшении (облегчении) процесса нервно-мышечной передачи в ходе генерации серии последовательных M-ответов. Качественно иная закономерность имела место у животных с измененным гормональным статусом. Так, при выбранной частоте стимуляции нерва 5 имп./с декремент затухания амплитуды M-ответа у крыс, получавших гидрокортизон, составил 24,3±3,8%, а у животных гипертиреоидной группы соответственно 13,4±1,8%.

Важным показателем надежности и устойчивости генерации M-ответа служит дисперсия выборки, отражающая вариабельность целостного процесса. По данным табл. 3 следует, что у животных опытных групп величина дисперсии существенно превышала (p<0,01) аналогичную у крыс контрольной группы. Данный факт еще раз подтверждает тезис о том, что процесс генерации M-ответа у животных с измененным гормональным статусом отличается высокой вариабельностью и значительным декрементом затухания его амплитуды.

Наблюдаемое нами увеличение амплитуды M-ответа передней большеберцовой мышцы крыс, получивших 5 инъекций L-тироксина, может быть следствием улучшения синхронизации возбуждения мышечных волокон или повышения их возбудимости. Последнее может быть связано как с активирующим влиянием физиологических и умеренно повышенных их доз на Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-насос плазматической мембраны мышечных волокон [19], так и с увеличением под влиянием тиреоидных гормонов скорости открытия потенциалзависимых Na<sup>+</sup>-каналов [16] и продолжительности их нахождения в открытом состоянии [20, 21]. Действительно, известно, что активация Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-насоса плазматической мембраны мышечных волокон сопровождается увеличением трансмембранного градиента для натрия и калия. Увеличение трансмембранного градиента для калия приводит к

Таблица 1

**Характеристика показателя хронаксии передней большеберцовой мышцы при непрямом ее раздражении у животных с различным гормональным статусом**

Статистический показатель	Группа животных		
	Контроль	Гиперкортицизм	Гипертиреоз
Средняя величина, мкс	20,9*	35,4*(+14,5±3,5 +69%, p < 0,05)	12,4*(- 8,5± 1,13 -41%, p < 0,05)
Стандартная ошибка	0,53	3,40	1,00
Стандартное отклонение	2,38	13,6	4,5
Дисперсия	5,7	185**	20,3**
Число измерений	20	16	20

**Примечание:** \* – характер распределения данных в вариационном ряду, согласно тесту Шапиро-Уилка, соответствует нормальному закону; \*\* – величина дисперсии по результатам использования двухвыборочного F-теста для дисперсии статистически достоверно (p ≤ 0,032) отличается от аналогичного показателя контрольной группы животных; в круглых скобках приведена разница и ее статистическая достоверность по отношению к аналогичным данным контрольной группы.

Таблица 2

**Значение амплитуды первых девяти M-ответов передней большеберцовой мышцы белых крыс при частоте стимуляции нерва 5 имп/с**

Статистический показатель	Группа животных		
	Контроль	Гиперкортицизм	Гипертиреоз
Средняя амплитуда M-ответа, мВ	2,52	0,99 -61%*	3,16 +25%*
Стандартная ошибка	0,02	0,04	0,05
Стандартное отклонение	0,18	0,34	0,56
Дисперсия	0,03	0,11**	0,31**
Количество измерений	90	72	90
Количество животных	10	8	10

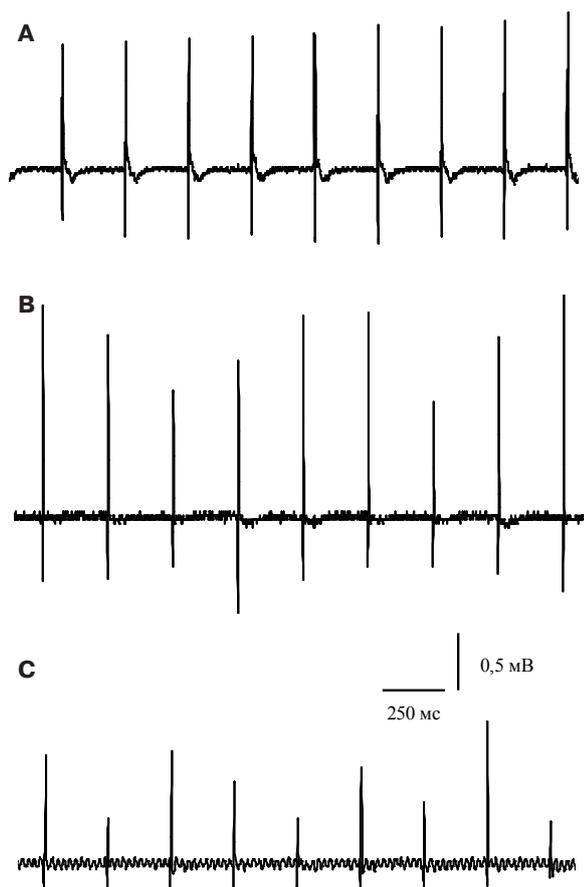
**Примечание:** \* – значение показателя статистически достоверно (p < 0,01) отличается от аналогичных данных у контрольной группы крыс; \*\* – величина дисперсии по результатам использования двухвыборочного F-теста для дисперсии статистически достоверно (p < 0,01) отличается от аналогичного показателя контрольной группы животных.

Таблица 3

**Значение декремента амплитуды M-ответа передней большеберцовой мышцы белых крыс при частоте стимуляции нерва 5 имп/с**

Статистический показатель	Группа животных		
	Контроль	Гиперкортицизм	Гипертиреоз
Декремент амплитуды M-ответа, %	+22,8	-24,3*	-13,4*
Стандартная ошибка	0,5	3,8	1,8
Стандартное отклонение	4,8	27,0	15,9
Дисперсия	22	729**	253**
Количество измерений	80	64	80
Количество животных	10	8	10

**Примечание:** \* – значение показателя статистически достоверно (p < 0,01) отличается от аналогичных данных у контрольной группы крыс; \*\* – величина дисперсии по результатам использования двухвыборочного F-теста для дисперсии статистически достоверно (p < 0,01) отличается от аналогичного показателя контрольной группы животных.



**Рис. Образцы записи первых девяти М-ответов у крыс с различным гормональным статусом.**

**Примечание:** А – контроль; В – гипертиреоз; С – гиперкортицизм.

развитию некоторой исходной гиперполяризации мембраны мышечных волокон, а увеличение трансмембранного градиента для натрия обуславливает повышение его входа внутрь волокна при возбуждении. Оба обстоятельства служат основными причинами увеличения амплитуды потенциалов действия как отдельных мышечных волокон, так и суммарного потенциала действия двигательных единиц мышцы в целом [6].

Наконец, в исследованиях некоторых специалистов [17] установлена способность тиреоидных гормонов повышать плотность  $\text{Na}^+$ -каналов в возбудимых тканях, что на фоне интенсификации работы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насоса их плазматической мембраны должно приводить к повышению возбудимости мышечных волокон, сопровождающемуся возможным увеличением амплитуды потенциалов действия, а, значит, и амплитуды суммарного М-ответа мышцы.

Несмотря на, казалось бы, положительные эффекты использованной модели экспериментального гипертиреоза на возбудимость нерва и мышцы, собственно процесс нервно-мышечной передачи в конечном итоге оказался нарушенным, что проявилось в существенном нарастании вариабельности

амплитуды М-ответа даже при низкой частоте стимуляции нерва (5 имп/с) и заметом росте декремента затухания амплитуды М-волны. Такого рода расхождение в направленности изменений базовых параметров процесса генерации М-ответа может рассматриваться как свидетельство запуска патофизиологических механизмов в мышце, основным из которых является механизм снижения степени надежности и устойчивости целостного процесса нервно-мышечной передачи.

Принципиально такие же результаты получены при исследовании параметров генерации М-ответа у животных с экспериментальным гиперкортицизмом – ослабление надежности и устойчивости процесса генерации М-ответа скелетной мышцей. Однако, в отличие от тироксина, гидрокортизон вызывал снижение возбудимости нерва и мышцы, о чем свидетельствует удлинение хронаксии и уменьшение амплитуды М-волны. Вместе с тем, подобно тироксину длительное введение гидрокортизона сопровождалось чрезмерно высокой вариабельностью амплитуды М-ответа и выраженным декрементом ее затухания. Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что естественные и синтетические глюкокортикоиды в случае их длительного введения приводят к нарушению условий синтеза и ресинтеза медиатора в мотонейронах, вызывают десенситизацию холинорецепторов или понижение возбудимости внесинаптической мембраны мышечных волокон [2, 18]. Все эти нарушения могут послужить причиной замедления и ослабления процесса нервно-мышечной передачи, а понижение возбудимости внесинаптической мембраны мышечных волокон к тому же может обусловить удлинение латентного периода генерации ими потенциалов действия.

Установленный в нашей работе факт снижения амплитуды М-ответов у животных, получавших гидрокортизон, свидетельствует в пользу развития функциональных и, возможно, миопатических изменений в передней большеберцовой мышце. В частности, уменьшение амплитуды М-ответов может быть вызвано либо некоторой исходной деполяризованностью мышечных волокон, либо ухудшением синхронизации их возбуждения, либо «выключением» части волокон из процесса возбуждения и сокращения [6]. Кроме того, некоторые специалисты [12] отмечают развитие очаговых функциональных и деструктивных изменений в мышцах при естественном или ятрогенном гиперкортицизме, что может сопровождаться повышением степени гетерогенности мышц и обусловленным этим нарушением синхронности возбуждения мышечных волокон. Уменьшение степени синхронизации возбуждения мышечных волокон может послужить одной из причин снижения амплитуды М-ответов мышцы, что нами и показано. Кроме того, очаговые миопатические изменения в мышцах при гиперкортицизме могут обуславливать выключение дегенеративно измененных мышечных волокон из общего возбуждения мышцы, что приведет к уменьшению

амплитуды ее М-ответов. В связи с этим, наблюдаемое нами снижение амплитуды М-ответов мышцы и устойчивости их генерации у животных, получавших гидрокортизон на протяжении месяца, очевидно, может быть связано либо с функциональными нарушениями в мышечных волокнах, приводящими к энергетическому дефициту в них, либо с морфо-функциональными изменениями в мышце, сопровождающимися повышением степени ее гетерогенности.

Таким образом, удлинение хронаксии и уменьшение амплитуды М-ответов передней большеберцовой мышцы у крыс, получавших гидрокортизон, свидетельствуют об ухудшении процессов нервно-мышечной передачи, что выражается в удлинении хронаксии нерва, снижении амплитуды М-волны, нарастании декремента ее затухания и вариабельности значений.

### Выводы.

1. Экспериментальное изменение гормонального статуса (по типу гипертиреоза и гиперкорти-

цизма) привело к ухудшению стабильности генерации М-ответа передней большеберцовой мышцей белых крыс, что выражалось в нарастании степени вариабельности амплитуды М-ответа (от 3 до 10 раз) и декремента ее затухания (от 13 до 24 %) при электрической стимуляции малоберцового нерва с частотой 5 имп/с в условиях *in situ*.

2. Многократные инъекции гидрокортизона в дозе 3 мг/кг/сутки (ежедневно, в течение 30 дней) вызывают удлинение хронаксии передней большеберцовой мышцы при непрямом ее раздражении (на 69 %) и снижение средней амплитуды М-ответов (на 61 %).

3. При экспериментальном гипертиреозе (5 инъекций L-тироксина в дозе 50 мкг/кг/сут) укорачивается хронаксия мышцы (на 41 %) и повышается средняя амплитуда М-ответа (на 25 %).

**Перспективы дальнейших исследований** связаны с последующим изучением характера действия глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов на параметры нервно-мышечной передачи.

## Литература

1. Гехт Б. М. Теоретическая и клиническая электромиография / Б. М. Гехт. – Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1990. – 229 с.
2. Гиниатуллин А. Р. Влияние гидрокортизона на модулирующие эффекты пуринов в нервно-мышечном соединении / А. Р. Гиниатуллин, С. Н. Гришин, Р. А. Гиниатуллин // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 10. – С. 1293–1299.
3. Гусев Е. И. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. В. Беляков. – М.: Ноулидж. – 2000. – 336 с.
4. Казаков В. М. Двигательная иннервация мышечных волокон при тиреотоксической миопатии / В. М. Казаков // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1991. – № 6-8. – С. 75-81.
5. Коркач В. И. Мембранный потенциал мышечных волокон под влиянием кортикотропина и гидрокортизона / В. И. Коркач // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1991. – Т. 37, № 6. – С. 95-99.
6. Мак-Комас А. Дж. Скелетные мышцы (строение и функции) / А. Дж. Мак-Комас. – К.: Олимпийская литература, 2001. – 406 с.
7. Родинський О. Г. Механізми функціонування компонентів спинномозкових рефлекторних дуг за умов гіпертироксинемії / О. Г. Родинський // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 138-146.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Фищенко В. П. – М.: Минздрав РФ, ЗАО «ИИА «Ремедиум»», 2000. – 398 с.
9. Соболев В. И. Влияние тироксина на проявление эффектов дексаметазона на параметры М-ответа скелетной мышцы белых крыс / В. И. Соболев, В. В. Труш // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 9. – С. 1067-1076.
10. Станишевська Т. І. Характеристика латентних періодів збудження і укорочення м'язів білих щурів залежно від рівня циркулюючого трийодтироніну / Т. І. Станишевська, В. І. Соболев // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 68-75.
11. Станишевская Т. И. Характеристика латентного периода генерации «М-ответа» скелетной мышцы белых крыс при экспериментальном тиреотоксикозе / Т. И. Станишевская // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 1 (91). – С. 186-190.
12. Темин П. А., Герасимова О. И. Стероидные миопатии: Обзор // Журн. невропат. и психиат. им. С. С. Корсакова. – 1980. – №11. – С. 1734-1737.
13. Труш В. В. Модуляція тестостероном ефектів дексаметазону у скелетному м'язі щурів / В. В. Труш, В. І. Соболев // Фізіологічний журнал. – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 47-55.
14. Bouzat C. Assigning function to residues in the acetylcholine receptor channel region / C. Bouzat, F. J. Barrantes // Mol. Membr. Biol. – 1997. – № 14. – P. 167-177.
15. Braun S. Hydrocortisone influences voltage-dependent L-type calcium channels in cultured human skeletal muscle / S. Braun, E. Sarkozi, J. McFerrin [et al.] // J. Neurosci. Res. – 1995. – №6. – P. 727-733.
16. Brodie C. Characterization of thyroid hormone effects on Na-K pump and membrane potential of cultured rat skeletal myotubes / C. Brodie, S. R. Sampson // Endocrinology. – 1988. – № 2. – P. 891-897.
17. Brodie C. Characterization of thyroid hormone effects on Na<sup>+</sup> channel synthesis in cultured skeletal myotubes: role of Ca<sup>2+</sup> myotubes / C. Brodie, S. R. Sampson // Endocrinology. – 1989. – № 2. – P. 842-849.
18. Cheema I. R. Comparison of the effect of acute and chronic glucocorticoid excess on protein synthesis in rat skeletal muscles of different fibre composition / I. R. Cheema, A. M. Wadley, V. Prospere // Biomed. Lett. – 1994. – №196. – P. 303-310.
19. Everts M. E. Effects of thyroid hormone on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> transport in resting and stimulated rat skeletal muscle / M. E. Everts, T. Clausen // Amer. J. Physiol. – 1988. – Vol. 255, № 5. – P. 604-612.

20. Harris D. R. Acute thyroid hormone promotes slow inactivation of sodium current in neonatal cardiac myocytes / D. R. Harris, W. L. Green, W. Craelius // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1991. – Vol. 1095, № 2. – P. 175-181.
21. Harrison A. P. Thyroid hormone-induced upregulation of Na<sup>+</sup> channels and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pumps: implications for contractility / A. P. Harrison, T. Clausen // *American Journal of Physiology.* – 1998. – Vol. 274, № 5. – P. R864-R867.
22. Kaasik P. The mechanism of action of glucocorticoids in the rat skeletal muscle / P. Kaasik, T. Seene, M. Umnova et al. // *Balt. J. Lab. Anim. Sci.* – 2000. – №3-4. – P. 185-193.
23. Riso E. M. The effect of glucocorticoid myopathy, unloading and reloading on the skeletal muscle contractile apparatus and extracellular matrix / E. M. Riso // *Dis. PhD of Exercise and Sport Sci.*: 10. 12. 07. – Tartu, Estonia, 2007. – 114 p.
24. Sinha-Hikim I. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men / I. Sinha-Hikim, S. M. Roth // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 285 (Jul., 1). – P. E197-E205.
25. Savary I. Effect of glucocorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in adult and old rats / I. Savary, E. Debras, D. Dardevet [et al.] // *Brit. J. Nutr.* – 1998. – №3. – P. 297-304.

УДК 612. 444 + 612. 451 + 612. 74

### **ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПЕРКОРТИЦИЗМУ І ГІПЕРТИРЕОЗУ НА СТІЙКІСТЬ ГЕНЕРАЦІЇ М-ВІДПОВІДІ ПЕРЕДНІМ ВЕЛИКОГОМІЛКОВИМ М'ЯЗОМ БІЛИХ ЩУРІВ**

**Труш В. В., Кметко І. Л., Морозова І. М., Соболев В. І.**

**Резюме.** В експериментах *in situ* показано, що за експериментального гіпертиреозу і гіперкортицизму погіршується стабільність генерації М-відповіді переднім великогомілковим м'язом білих щурів, що виражається в наростанні ступеня варіабельності амплітуди М-відповіді (до 10 разів) і декременту її загасання (до 24%). Багатократні ін'єкції гідрокортизону в дозі 3 мг/кг/сутки (щоденно, протягом 30 днів) викликають подовження хронаксії м'яза при непрямій його стимуляції (на 69%) і зниження середньої амплітуди М-відповідей (на 61%). За експериментального гіпертиреозу (5 ін'єкцій L-тироксину в дозі 50 мкг/кг/добу) коротшає хронаксія м'яза (на 41%) і зростає середня амплітуда М-відповідей (на 25%).

**Ключові слова:** скелетний м'яз, М-відповідь, гідрокортизон, тироксин.

УДК 612. 444 + 612. 451 + 612. 74

### **ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА И ГИПЕРТИРЕОЗА НА УСТОЙЧИВОСТЬ ГЕНЕРАЦИИ М-ОТВЕТА ПЕРЕДНЕЙ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ МЫШЦЕЙ БЕЛЫХ КРЫС**

**Труш В. В., Кметко И. Л., Морозова И. Н., Соболев В. И.**

**Резюме.** В экспериментах *in situ* показано, что при экспериментальном гипертиреозе и гиперкортицизме ухудшается стабильность генерации М-ответа передней большеберцовой мышцей белых крыс, что выражается в нарастании степени вариабельности амплитуды М-ответа (до 10 раз) и декремента ее затухания (до 24%). Многократные инъекции гидрокортизона в дозе 3 мг/кг/сутки (ежедневно, в течение 30 дней) вызывают удлинение хронаксии мышцы при непрямой ее стимуляции (на 69%) и снижение средней амплитуды М-ответов (на 61%). При экспериментальном гипертиреозе (5 инъекций L-тироксина в дозе 50 мкг/кг/сут) укорачивается хронаксия мышцы (на 41%) и повышается средняя амплитуда М-ответов (на 25%).

**Ключевые слова:** скелетная мышца, М-ответ, гидрокортизон, тироксин.

UDC 612. 444 + 612. 451 + 612. 74

### **Influence of Experimental Hypercorticism and Hyperthyroidism on the Stability of M-Response's Generation of the Forward Tibial Muscle of White Rats**

**Trush V. V., Kmetko I. L., Morozova I. N., Sobolev V. I.**

**Abstract.** The excess of thyroid and glucocorticoid hormones in an organism causes the essential changes from various links of the neuromuscular system. One of the parameters characterizing the functional condition of a skeletal muscle is the amplitude of M-response. Stability of the amplitude characteristic of M-response reflects the reliability of the process of the neuromuscular transmission. The purpose of the investigations was the studying of the character of the influence of experimental hypercorticism and hyperthyroidism on the stability of M-response's generation of the forward tibial muscle of white rats.

Experiments was carried out on 3 groups of adult white rats. In animals of the first group was caused the experimental hyperthyroidism (5 subcutaneous daily injections of water solution of L-thyroxin in a dose of 50 mkg/kg/days). In rats of the second group was caused an experimental hypercorticism (30 daily intraperitoneum injections of a hydrocortisone acetate in a dose of 3 mg/kg/days). The third group was control. During experience in conditions of *in situ* defined the reobase and the chronaxia of the tibial anterior muscle at its indirect stimulation, and also registered M-response of the muscle at the frequency of nerve's stimulation of 5 imp/s. It was used the bipolar electrodes for assignment of biopotentials from the forward tibial muscle, and the bioamplifier – for strengthening of biopotentials. Registration of M-response was carried out by means of a multichannel digital remembering oscillograph of Siglent SDS1062CM in the form of CSV files. As a stimulator was used the device, which constructed on the basis of the functional ICL8038CCDP generator.

In work it was shown, that the hormonal status had essential impact on the major parameter of the excitability of the neuromuscular apparatus, – the muscle chronaxia at its indirect stimulation. It is established, that in group

of control animals the value of the chronaxia constituted  $20,9 \pm 0,53$  microsec. The chronaxia increased on 69% at animals with experimental hypercorticism and decreased on 41% at experimental hyperthyroidism. The essential distinctions took place from selection dispersion – it regularly increased at animal with changed hormonal balance. However the most expressed increase of the selection dispersion of chronaxia was at animals with an experimental hypercorticism. This fact testifies to decrease in the stability of the process of the excitement of the neuromuscular apparatus under the influence of hydrocortisone and thyroxin.

Experimental models of the hypercorticism and hyperthyroidism had the expressed impact on the amplitude characteristics of the process of M-response's generation of the skeletal muscle. Average amplitude of the first nine M-responses at rats with the experimental hyperthyroidism was on 25% more, than at control, and at animals with the experimental hypercorticism, on the contrary, – was on 61% less, than at control. Essential distinctions were observed from variability of the M-response's amplitude. It was established, that the value of the dispersion of the M-response's amplitude was higher at rats with the changed hormonal status, than at animals of control group, that testified to weak stability of the process of M-response's generation of the skeletal muscle.

One of the indicators of the stability of the process of M-response's generation is the decrement of the attenuation of the amplitude of M-wave at nerve stimulation with a frequency about 5 imp./s. The results of the experiments testify, that the decrement of M-response's amplitude wasn't shown at animals of control group. Qualitatively other regularity took place at animals with the changed hormonal status. So, the decrement of the attenuation of M-response's amplitude at a frequency of nerve stimulation of 5 imp/s constituted  $24,3 \pm 3,8\%$  at rats, who received a hydrocortisone, and constituted  $13,4 \pm 1,8\%$  at animals of hyperthyroidism group. As important indicator of reliability and stability of the M-response's generation is the dispersion of the decrement of attenuation of M-wave's amplitude, which reflects the variability of complete process of the neuromuscular transmission. The results of the analysis showed, that the value of dispersion for decrement of the attenuation of M-response's amplitude was significantly higher (from 3 to 10 times) at animal of the experimental groups, than at rats of control group. This fact confirms the thesis, that the process of the M-response's generation differs high variability and considerable decrement of the attenuation of M-wave's amplitude at animals with the changed hormonal status.

Thus, results of work testify, that the stability of the M-response's generation of the forward tibial muscle of white rats in the conditions of in situ worsens at the change hormonal status (by types of hyperthyroidism and hypercorticism), that is expressed in the increase of degree of the variability of M-response's amplitude and decrement of its attenuation.

**Key words:** skeletal muscle, M-response, hydrocortisone, thyroxin.

*Рецензент – проф. Рибаків С. Й.*

*Стаття надійшла 5. 11. 2013 р.*