

П. О. Неруш, Є. А. Макий, О. Г. Родинський

Вікові особливості функціонування нервово-м'язової системи щурів за умов гіпертиреозу

Изучали особенности функционирования нервно-мышечной системы у белых крыс двух возрастных групп: неполовозрелых (5 нед) и половозрелых (24 нед) в условиях экспериментального гипертиреоза (ГТ). Установлено, что в условиях ГТ при действии повышенных концентраций тироксина существенно изменялись характеристики возбуждения икроножной мышцы при раздражении седалищного нерва в обеих возрастных группах животных. В условиях ГТ отмечено возрастание порога возбуждения икроножной мышцы при непрямой стимуляции и снижение при прямой стимуляции; также отмечено уменьшение времени хронаксии мышцы как при прямом, так и при непрямом раздражении. У неполовозрелых животных, в отличие от половозрелых в условиях ГТ не обнаружено существенного изменения латентного периода и амплитуды потенциала действия (ПД). Сделан вывод, что в условиях ГТ изменение порога возбуждения и хронаксии икроножной мышцы не носят возрастной специфики и имеют одинаковую направленность как у неполовозрелых, так и у половозрелых крыс. У неполовозрелых животных в условиях ГТ, в отличие от половозрелых, амплитуда и латентный период ПД достоверно не изменялись, что может свидетельствовать о меньшей чувствительности вызванных ответов икроножной мышцы к повышенным концентрациям тироксина.

ВСТУП

Відомо, що за умов гіпертиреозу (ГТ) істотно порушується функція нейромоторного апарату [1, 4, 6]. Однак механізми таких порушень залишаються недостатньо вивченими [1, 10, 13].

Особливості функціонування скелетних м'язів у віковому аспекті за умов ГТ практично не досліджувалися. Це питання актуальне як з суто наукових, так і з практичних міркувань, що зумовлено наслідками аварії на Чорнобильській АЕС і особливим розповсюдженням гіпертиреоїдних станів у дітей [5]. Саме тому метою нашого дослідження було вивчення стану нервово-м'язової системи у статевозрілих і статевонезрілих тварин за умов модельного гіпертиреоїдного стану.

МЕТОДИКА

Дослідження були проведені на 153 молодих (5 тиж, 40-45 г) і старих (24 тиж, 200-240 г) білих щурах лінії Вістар обох статей, які були розділені на чотири групи. Молоді інтактні щури ввійшли до I групи, а до II – молоді щури з ГТ. До III групи ввійшли дорослі інтактні щури, до IV – дорослі щури з ГТ.

Вибір віку у молодих щурів був зумовлений двома обставинами: по-перше, в цей період тварини виходять з гнізда і в них розпочинається бурхливий розвиток локомоторного апарату; по-друге, тварини переходять на самостійне харчування, що особливо важливо для відтворення ГТ за методикою, нами обраною. ГТ моделювали за допомогою L-тироксину (фірми "Berlin – Chemie AG", Німеччина), який давали тваринам з їжею

протягом 2 тиж. У зв'язку з тим, що екзогенний тироксин інактивується при введенні в організм [1], ми використовували наростаючі дози препарату, поступово підвищуючи добову дозу з 10 до 140 мкг / 100 г. Застосування такої методики дозволяло нам отримувати у дослідних тварин практично п'ятикратне підвищення вмісту тироксину в крові, який визначався імуноферментним методом. Концентрація тироксину у інтактних тварин становила $3,343 \text{ нг/мл} \pm 0,2 \text{ нг/мл}$, а за умов ГТ - $17,14 \text{ нг/мл} \pm 3,76 \text{ нг/мл}$ ($P < 0,05$). Брали також до уваги масу тварин, яка в умовах ГТ знижувалася в обох групах на 15-20%, тахікардію (частота серцевих скорочень була в середньому на 56% вищою ніж у інтактних тварин), гіперемію шкірних покривів, підвищення агресивності та збудливості тварин. Усі ці зміни вписувалися в класичну картину гіпертиреозу, яка розвивається внаслідок значного підвищення вмісту тироксину в крові [1, 6].

Дослідження починали через 14 діб після початку формування ГТ. У гострому досліді під наркозом (тіопентал натрію, 5 мг/100 г інтраперитонеально) виділяли сідничний нерв і накладали на нього подразнюючі біполярні електроди. Відповідь реєстрували від литкових м'язів за допомогою голкових електродів. У разі прямої стимуляції м'яза проводили блокування нервово-м'язового проведення (йодистий сукцинілхолін, 1,5 мг/кг інтраперитонеально), при цьому голкові подразнюючі електроди вводили в м'яз безпосередньо. Під час дослідження оцінювали біоелектричні показники нервово-м'язової активності: поріг збудження та хронаксію литкового м'яза при його прямій і непрямій стимуляції, латентний період (ЛП), амплітуду, тривалість потенціалу дії (ПД) литкового м'яза. Дослідження проводили за допомогою стандартної електрофізіологічної апаратури (електростимулятор ЕСУ-2, підсилювач УБМ, осцилограф С-1-83, реєстратор ФОР-2). У разі прямого подразнення тривалість стимулу становила 3 мс, непрямому - 0,3 мс, інтенсивність подразнення була супрамаксимальна (2 порого), форма стимулу - прямокутна.

Отримані результати обробляли за допомогою стандартних статистичних методів [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відмітити, що поріг збудження литкового м'яза при непрямій стимуляції в обох групах тварин за умов ГТ істотно збільшувався порівняно з відповідною контрольною групою щурів, що свідчить про близькі ефекти дії підвищених за умов ГТ концентрацій тироксину в крові на стан збудливості нервово-м'язової системи (рис. 1, 2). За умов ГТ при прямому подразненні литкового м'яза поріг виникнення його відповіді, навпаки, суттєво зменшувався практично до однакового значення в обох вікових групах порівняно з інтактними тваринами (див. рис. 1). При порівнянні порогів збудження литкового м'яза у разі прямої та непрямой стимуляції у молодих і дорослих тварин встановлено, що у перших поріг збудження був достовірно зменшеним. Подібна картина спостерігалася і у випадку реєстрації порогу при прямій стимуляції литкового м'яза (див. рис. 2).

За умов ГТ при обох видах стимуляції литкового м'яза спостерігалися протилежні ефекти (при непрямій стимуляції поріг збудження литкового м'яза підвищувався, при прямій, навпаки - зменшувався). Описана нами за умов ГТ ситуація при дії на організм підвищених концентрацій тироксину у молодих і дорослих тварин свідчить, що причина підвищення порогу відповіді м'яза у разі непрямому подразнення може критися в зменшенні збудливості синаптичної ділянки нервово-м'язової системи або нервових волокнинок. Збудливість м'яза за умов ГТ при його безпосередньому подразненні підвищена. Раніше нами було встановлено зменшення збудливості рухових нервових волокнинок за умов ГТ [3]. Таким чином, зменшена збудливість при непрямому подразненні м'яза за умов ГТ пов'язана з пригніченням порогу збудження нервових волокнинок. До того ж зміни порогу не пов'язані з віком тварин.

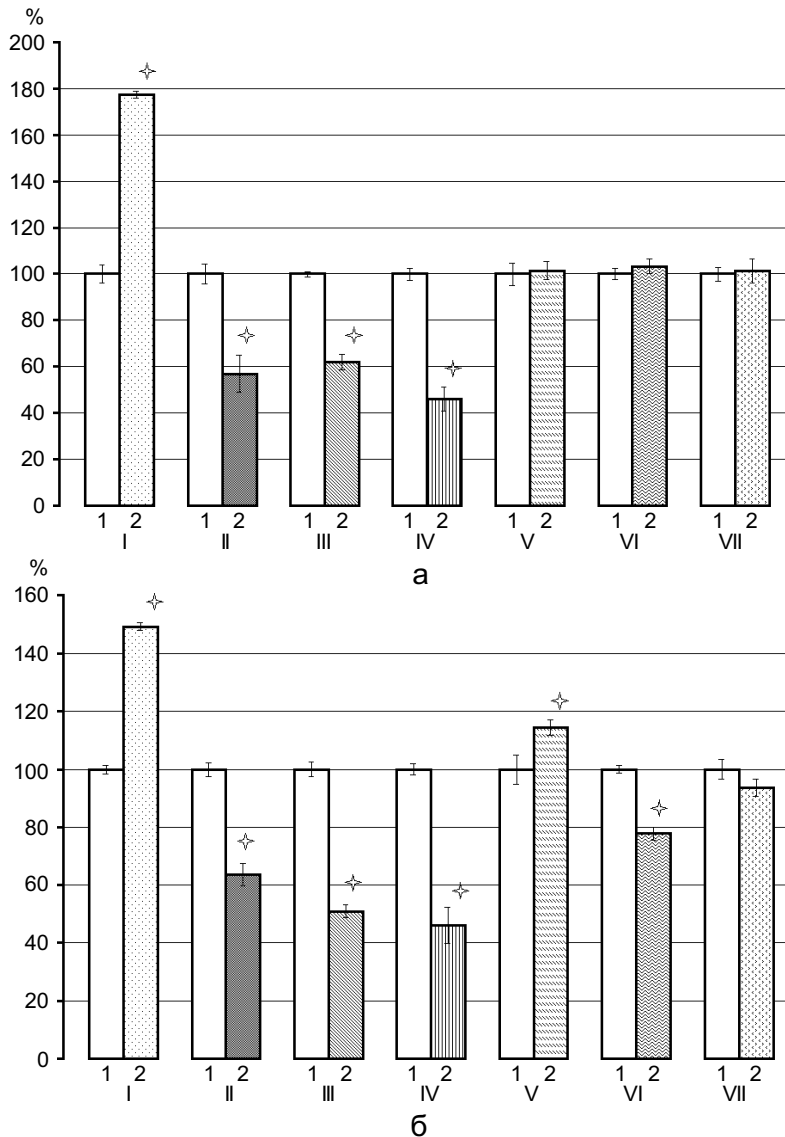


Рис. 1. Показники біоелектричної активності литкових м'язів у молодих (а) та дорослих (б) тварин за умов гіпертиреозу: I - поріг при непрямому подразненні; II - хронаксія при непрямому подразненні; III - поріг при прямому подразненні; IV - хронаксія при прямому подразненні; V - амплітуда потенціалу дії; VI - латентний період потенціалу дії; VII - тривалість потенціалу дії при непрямому подразненні. За 100% прийнято значення показників інтактних статевозрілих (молодих) тварин. 1 - контроль, 2 - дослід. Достовірні зміни позначені зірочкою.

Отримані нами результати можна пояснити зменшенням величини мембранного потенціалу при цьому стані [13]. Висока чутливість м'язових волокнинок може бути зумовлена наявністю на мембрані цих клітин

рецепторів тиреоїдних гормонів [14], а також їх прямим впливом на рівень споріднення скорочувальних рецепторних білків до іонів Ca^{2+} , який активує скорочення [11]. Підвищення збудливості скелетного м'яза у разі його безпосередньої стимуляції за умов гіпертиреїдного стану (як дорослих, так і молодих) узгоджується з даними інших дослідників про те, що тиреоїдні гормони сприяють синтезу додаткових натрієвих каналів [7].

У зв'язку з цим нами була вивчена хронаксія при прямій і непрямій стимуляції м'яза, яка може певним чином характеризувати швидкість відкриття натрієвих каналів. У молодих і дорослих тварин з ГТ порівняно з інтактними тваринами цих вікових груп, хронаксія за умов ГТ була достовірно нижчою (див. рис. 1, 2), що може свідчити про підвищення швидкості відкриття натрієвих каналів. Ці результати підтверджуються і даними інших дослідників [9].

Якщо порівняти показники хронаксії у гіпертиреїдних молодих і дорослих тварин, то з'ясовується, що за умов непрямой стимуляції литкового м'яза показники хронаксії в цих групах характеризуються однонаправленим зменшенням часу хронаксії.

Це спостерігається у випадку непрямой та прямої стимуляції (див. рис. 1, 2). Слід відмітити, що у групах молодих і дорослих тварин зміни хронаксії відбувалися в одному напрямку, але у молодих тварин з

ГТ порівняно з дорослими тваринами з ГТ час хронаксії був достовірно меншим (див. рис. 1, 2).

Зменшення показника хронаксії як при прямій, так і при непрямій стимуляції литкового м'яза за умов ГТ в обох вікових групах імовірно зумовлене збільшенням загальної кількості натрієвих каналів на мембрані м'язової волоконинки під впливом високих концентрацій тироксину.

Можливо, що ці канали у тварин обох вікових груп з ГТ менш збудливі, ніж у інтактних тварини, а у разі підвищення сили подразнення до двох порогів при вивченні хронаксії ця різниця нівелюється. Іншим механізмом зменшення часу хронаксії за умов ГТ в обох вікових групах може бути підвищення активності Na^+ - K^+ -помпи на мембрані м'язових волокончикок, як показано в інших роботах [8, 12].

З метою детального вивчення нервово-синаптичної передачі нами було досліджено характеристику латентного періоду, амплітуди, тривалості ПД литкового м'яза, який відображає час (деполяризації пре- та постсинаптичної ділянки нервово-м'язового з'єднання, синаптичної затримки після нанесення подразнення, синхронізацію збудження м'яза та швидкість його проходження (амплітуда та тривалість ПД).

Встановлено, що у молодих тварин під впливом тироксину підвищеної концентрації ЛП ПД порівняно з інтактними молодими

тваринами суттєво не змінювався (див. рис. 1). У дорослих щурів спостерігалася протилежна картина - при дії на нервово-м'язову

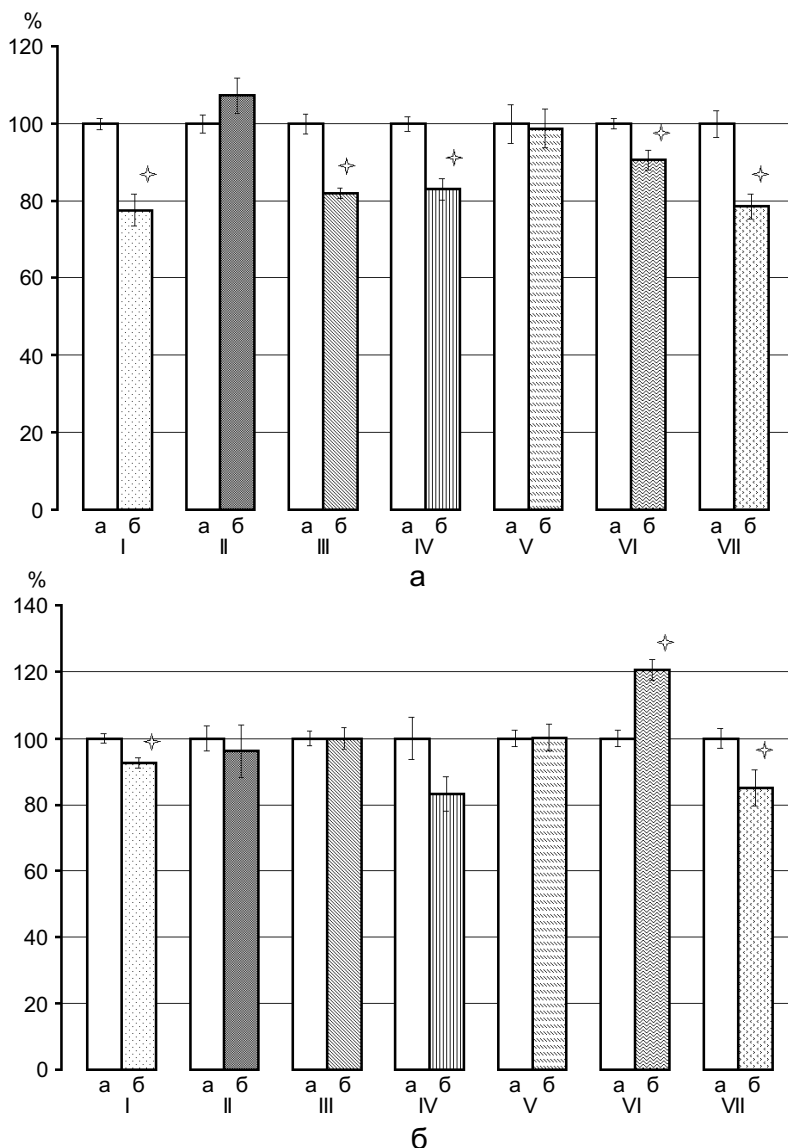


Рис. 2. Показники біоелектричної активності литкових м'язів у молодих інтактних тварин порівняно з дорослими інтактними тваринами (а) та молодих тварин за умов гіпертиреозу порівняно з дорослими тваринами за умов гіпертиреозу (б): I - поріг при непрямому подразненні, II - хронаксія при непрямому подразненні, III - поріг при прямому подразненні, IV - хронаксія при прямому подразненні, V - амплітуда потенціалу дії, VI - латентний період потенціалу дії, VII - тривалість потенціалу дії при непрямому подразненні. За 100% взяті показники дорослих (статевозрілих) інтактних тварин. 1 - контроль, 2 - дослід. Достовірні зміни позначені зірочкою.

систему значних концентрацій тироксину спостерігалось суттєве зменшення часу ЛП ПД відносно аналогічного показника в групі інтактних дорослих тварин (див. рис. 1).

Зменшення за умов гіпертиреозу ЛП у дорослих тварин порівняно з інтактними щурами може бути пояснено активуючою дією тироксину на синаптичне з'єднання [4, 13], яка у молодих тварини, вочевидь, слабша.

Амплітуда ПД литкового м'яза за умов ГТ у молодих щурів істотно не змінювалася (див. рис. 1). Водночас у статевозрілих тварин з ГТ порівняно з інтактними щурами амплітуда ПД під впливом підвищених концентрацій тироксину достовірно збільшувалася (див. рис. 1).

Якщо порівняти значення амплітуди дорослих і молодих тварин контрольної групи то суттєвої різниці не відмічено (див. рис. 2).

Можна припустити, що підвищення амплітуди ПД при ГТ у дорослих тварин відносно значень інтактних тварин цього віку пов'язане зі зменшенням ЛП ПД, що збільшує синхронізацію збудження м'язових волокон і, відповідно, збільшує ПД.

Експериментальний ГТ практично не впливав на показник тривалості ПД у дорослих і молодих тварин (див. рис. 1). Зменшена тривалість ПД у групі інтактних молодих тварин порівняно з інтактними дорослими тваринами (див. рис. 2) можна пояснити меншими розмірами м'язів у статевонезрілих щурів і зменшеним включенням м'язових одиниць, які беруть участь у формуванні ПД.

Таким чином, за умов ГТ під впливом підвищеної концентрації тироксину в крові зміни порогу збудження та хронаксії литкового м'яза як при прямому, так і при непрямому подразненні не носять вікової специфіки і мають однакову направленість. Відсутність виражених змін у молодих тварин за умов ГТ з огляду на ЛП, амплітуду, на відміну від дорослих може свідчити про меншу чутливість викликаних відповідей литкового м'яза до підвищених концентрацій тироксину, вірогідно, в силу незрілості нейромоторного апарату.

В зв'язку з цим ми вважаємо, що в ранньому віці за умов ГТ структури нервово-м'язового апарату щурів чутливі меншою мірою до дії надмірних концентрацій тироксину, ніж у дорослих тварин.

P.A.Nerush, E.A.Makii, A.G.Rodinsky

AGE FEATURES OF FUNCTIONING OF NERVOUS - MUSCULAR SYSTEM OF RATS IN CONDITIONS HYPERTHYROIDISM

Studied features of functioning of nervous - muscular system at white rats of two age groups: preadolescent (5 weeks) and puberal (24 weeks), in conditions experimental hyperthyroidism (HT). It is established, that in conditions HT at action of the raised concentration thyroxine characteristics of excitation gastrocnemius muscles essentially changed at irritation of a sciatic nerve in groups preadolescent and puberal animals. In all age groups in conditions HT increase of a threshold of excitation gastrocnemius muscles is marked at indirect stimulation and decrease at direct stimulation; also in all age groups in conditions HT reduction of time chronaxy muscles is fixed, both at direct, and at indirect irritation. At preadolescent animals, as against puberal in conditions HT at action of the raised concentration thyroxine on nervous - muscular system it is not revealed authentic change of the latent period and amplitude of potential of action (PA). The conclusion is made, that in conditions HT change of a threshold of excitation and chronaxy gastrocnemius muscles both at direct, and at indirect irritation do not carry age specificity and have an identical orientation, both at preadolescent, and at puberal rats. At preadolescent animals in conditions HT, as against puberal the parameter of amplitude and latent period PA authentically did not change, that can testify to smaller sensitivity of the caused answers gastrocnemius muscles to the raised concentration thyroxine, probably, by virtue of immaturity peripheral neuromotor the device.

Dnepropetrovsk State Medical Academy, Ministry of Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Неруш П.О., Макій Є.А., Краюшкіна І.А., Родинський О.Г. Патогенез двигательних расстройств при тиреотоксикозе // Фізіол. журн. - 1998. - 44, №3. - С. 47-48.

2. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. – М.: Высш. школа, 1990. – 351 с.
3. *Макій Є.А., Неруш П.О., Родинський О.Г. и др.* Особенности возбудимости вентральных корешков спинного мозга белых крыс при прямой стимуляции в условиях длительного воздействия тироксина // Вісн. Дніпропетров. ун-ту. - 2000. - С. 62-65.
4. *Гольбер Л.М., Гайдина Г.А., Игнатков В.Я., Алиев М.Н.* Аномально підвищені відповіді спинного мозку, викликані дією тироксину, тироліберину або 4-амінопіридину / Под ред. Гольбера Л.М. – М.: Медицина, 1980. - 208 с.
5. *Сытник С.И., Стожаров А.Н., Воронецкий Б.К.* Функциональное состояние тиреоидной системы детей, облученных внутриутробно в результате Чернобыльской катастрофы // Пробл. эндокринологии. – 1999. - 45, №1. - С. 26-29.
6. *Berlit P., Mahlberg U., Usadel K.H.* Zur Frage der Polyneuropathie bei Hyperthyreose - keine klinisch-neurophysiologische Studie // Schweiz. Arch. Neurol. und Psychiat. - 1992. №1. - P. 81-90.
7. *Brodie C., Sampson S.R.* Characterization of thyroid hormone effects on Na channel synthesis in cultured skeletal myotubes: role of Ca²⁺ myotubes // Endocrinology. - 1989. - № 2. - P. 842- 849.
8. *Brodie C., Sampson S.R.* Characterization of thyroid hormone effects on membrane potential and Na-K pump in cultured rat skeletal myotubes. - In: Neuromuscular Function. – Amsterdam etc, 1989. – P. 585.
9. *Brodie C., Sampson S.R.* Characterization of thyroid hormone effects on Na-K pump and membrane potential of cultured rat skeletal myotubes // Endocrinology. - 1988. - № 2. - P. 891- 897.
10. *Brant H.J., Eng S.P. Klein L.E. et al.* Effects of triiodothyronine on resting membrane potential of primary cultured rat submandibular gland cells // Cell Biol. Int. Repts. – 1988. - №12. – P. 1027-1036.
11. *Caroccia L., Williams D.A., Wrigth A. et al.* Effects of thyroid and parathyroid hormones on muscular activity // Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc. – 1988. – P. 71.
12. *Everts M.E., Clausen T.* Effects of thyroid hormone on Na⁺ - K⁺ transport in resting and stimulated rat skeletal muscle // Amer. J. Physiol. – 1988. - 255, №5. – P. 604-612.
13. *Hofmann W.W., Denis E.H.* Effect of thyroid hormone at the neuromuscular junction // Ibid. - 1972 - №2. - P. 283-287.
14. *Michalak M., Fliegel L., Burns K. et al.* The thyroid hormone receptor of sarcoplasmic reticulum membranes // J. Mol. and Cell. Cardiol. – 1989. - №3. – P. 19.

Дніпропетров. мед. академія
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов до
редакції 9.01.2001