

В.В. Труш, В.І. Соболев

Модуляція тироксином ефектів дексаметазону на скелетний м'яз білих щурів

На статевозрілих білих щурах-самцях в умовах in situ за допомогою електрофізіологічних методів досліджували модульований вплив тироксину у дозі, що не викликає ознак гіпертиреозу (10 мкг/кг), на проявлення ефектів дексаметазону на функціональний стан переднього великогомілкового м'яза. Встановлено, що хронічне ізольоване застосування дексаметазону супроводжувалося зниженням амплітуди скорочення (на 29,7–59,3 % після 10–50 діб) та маси переднього великогомілкового м'яза (на 22,4–12,7 % після 10–60 діб). Дія тироксину у комплексі з дексаметазоном згладила негативні ефекти синтетичного глюкокортикоїду на амплітуду скорочення м'яза й навіть зумовила деяке її підвищення (на 41,2–62,1 % відносно контролю після 20–60 діб), а також запобігла зниженню маси м'яза. Ізольоване застосування дексаметазону вже після перших 20 діб зумовлювало зниження швидкісних параметрів м'яза. Про це свідчило подовження відносно контролю тривалості активного його стану (на 20,5 %) і зменшення швидкості одиночного скорочення (на 45,3 %), а також зменшення частоти тетанізації м'яза (до 12–20 щодо 26–28 імп./с у контролі). Тироксин у комплексі з дексаметазоном уже після 10 діб уведення спричинював скорочення відносно контролю тривалості активного стану м'яза (на 19,3 %) і збільшення швидкості одиночного його скорочення (на 72,4 %), які зберігалися протягом усього подальшого періоду введення препаратів і свідчили про поліпшення швидкісних характеристик м'яза під впливом тироксину. Разом із тим у разі як ізольованого, так і комплексного з тироксином, хронічного введення дексаметазону, вже після перших 10–20 діб спостерігались ознаки підвищеної стомлюваності м'яза.

Ключові слова: дексаметазон, тироксин, скорочення м'яза, амплітуда скорочення м'яза, швидкість скорочення м'яза, максимальна стійка працездатність м'яза.

ВСТУП

Відомо, що першопричиною багатьох функціональних і метаболічних розладів у скелетній мускулатурі при гіперкортицизмі є катаболічний ефект надлишкових концентрацій глюкокортикоїдів на скелетні м'язові волокна, особливо гліколітичного типу [1, 2, 13]. Виходячи з цього, деякі автори [12, 20] висловлюють припущення, згідно з яким засоби й фактори, що стимулюють анаболізм або гальмують катаболізм білків у м'язовій тканині, можливо, частково компенсують негативні ефекти глюкокортикоїдів у скелетних м'язах. Поряд зі стероїдними й нестероїдними анаболічними препаратами, анаболічну дію на більшість тканин організму, у тому числі й на нервово-м'язову

© В.В. Труш, В.І. Соболев

систему, здійснюють тиреоїдні гормони, які здатні проникати всередину клітин-мішеней і реалізовувати свій вплив через генний апарат [18]. Водночас у літературі існують відомості [20], що глюкокортикоїди знижують чутливість аденцитів-тиреотрофів до тиреоліберину, а це призводить до пригнічення секреції ними тиреотропного гормону й, як наслідок, зниження секреторної активності щитоподібної залози, а, виходить, і ослаблення впливу тиреоїдних гормонів на периферичні тканини.

Метою нашої роботи було дослідження динаміки деяких показників функціонального стану скелетного м'яза білих щурів при тривалому введенні синтетичного фторвмісного аналога глюкокортикоїдів дексаметазону, застосовуваного ізольовано та у комбінації

з тироксином у дозі, що не викликає ознак гіпертиреозу (10 мкг/кг на добу).

МЕТОДИКА

Всі експерименти були виконані відповідно до «Керівництва з догляду й використання лабораторних тварин» (публікація Національного інституту здоров'я № 85-23, США) і «Керівництва з експериментального (доклінічного) вивчення нових фармакологічних речовин» [10]. Експерименти проводили на 130 статевозрілих (4–5 місячних) щурах-самцях з вихідною масою 210–240 г.

Вибір самиць був зумовлений більшою чутливістю їх скелетних м'язів до катаболічної дії глюкокортикоїдів у порівнянні з особинами чоловічої статі [19]. Об'єктом дослідження став передній великогомілковий м'яз, котрий належить, як і більшість м'язів ссавців, до змішаного типу, але з перевагою швидких м'язових волокон [14], які характеризуються більш високою порівняно з повільними чутливістю до глюкокортикоїдів [13].

Дослідних тварин спочатку розділили на 3 групи. Щури першої групи (n=10) були контролем. У тварин другої групи (n=60) відтворювали гіперкортицизм різної тривалості хронічним введенням дексаметазону. Тваринам третьої групи (n=60) вводили дексаметазон і L-тироксин. Дексаметазон «KRKA» (Словенія) вводили в терапевтичній дозі (0,25 мг/кг, внутрішньоочеревино, через добу), а L-тироксин (BERLIN-CHEMIE, Німеччина) у дозі, що не викликає ознак гіпертиреозу (10 мкг/кг, у вигляді водного розчину, щодобово, підшкірно) від 10 до 60 діб. Тварин другої і третьої груп надалі було поділено на 6 підгруп (n=10 у кожній підгрупі), кожна з яких одержала різну кількість ін'єкцій дексаметазону (5, 10 і т.д. аж до 30 ін'єкцій), застосовуваних ізольовано (для другої групи) та у комбінації з тироксином (від 10 до 60 ін'єкцій, для третьої групи).

По закінченні строку введення препаратів на наркотизованих тваринах (тіопентал натрію,

100 мг/кг) проводили гострий дослід, у якому за допомогою ергографії досліджували деякі показники функціонального стану переднього великогомілкового м'яза при викликаному його скороченні. Скорочення м'яза індукували подразненням малогомілкового нерва постійним електричним струмом надпорогової сили (500 мкА). Частота електричної стимуляції нерва варіювала в діапазоні від 8 до 100 імп./с, а зовнішнє навантаження становило 20 г. При кожній частоті електричного подразнення нерва м'яз працював протягом 7 с, після чого відбувався 1-хвилинний відпочинок і подальша робота при наступній частоті подразнення нерва. Ступінь скорочення м'яза вимірювали за допомогою потенціометричного датчика ПТП-1, включеного в міст постійного струму МОД-61. Напругу розбалансу моста через аналогово-цифровий перетворювач подавали на вхід комп'ютера й реєстрували за допомогою спеціально розробленої програми.

На підставі записів скорочення м'яза, викликаного подразненням малогомілкового нерва електричними імпульсами із частотою 8 імп./с, яка зумовлювала роботу м'яза у режимі одиночних скорочень, визначали їхню амплітуду і тривалість підтримки на максимальному рівні (тривалість періоду максимальної стійкої працездатності), тривалість активного стану м'яза (як суму латентного періоду скорочення й фази вкорочення) і швидкість розвитку скорочення при першому одиночному скороченні м'яза. За записами скорочення м'яза в діапазоні частот електричної стимуляції нерва 10–40 імп./с визначали частоту стимуляції, за якої м'яз переходив до гладкого тетанусу (частоту тетанізації м'яза).

Евтаназію тварин по закінченні гострого досліді проводили уведенням смертельної дози тіопенталу натрію. Для оцінки вірогідності різниці між центральними тенденціями порівнюваних груп використовували критерій t Стьюдента для нез'язаних вибірок, попередньо переконавшись у тому, що розподіл

значень досліджуваних показників близький до нормального (для тестування розподілу на нормальність використовувався критерій Шапіро-Уїлка, Statistica, 7.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Модуляція тироксином ефектів дексаметазону на амплітуду скорочення м'яза. При ізольованому застосуванні дексаметазону амплітуда скорочення м'яза знижувалася відносно контролю ($P < 0,05$) уже після 10 діб (на 29,7 %) і залишалася такою аж до 50 діб (на 59,3 %, рис. 1). Зниження амплітуди скорочення м'яза після 10 діб вказує на погіршення його силових характеристик, яке може бути пов'язане або зі зміною метаболічного профілю м'яза у бік зменшення питомої частки швидких волокон, задіяних у скороченні, внаслідок вимикання частини дистрофічно змінених під дією дексаметазону волокон зі скорочувального акту, або зі зниженням сили, що розвивається окремими його волокнами.

Нормалізація ж амплітуди м'язового скорочення до закінчення 2-місячного періоду введення препарату свідчить про нормалізацію силових характеристик досліджуваного м'яза.

У разі комплексного застосування дексаметазону й тироксину вже після 20 діб поліпшувалися силові характеристики м'яза, які зберігалися протягом усього подальшого періоду аж до 60 діб. Про це свідчить збільшення відносно контролю ($P < 0,05$) амплітуди скорочення м'яза після 20–60 діб на 41,2–62,1 % (див. рис. 1). Отже, тироксин, що вводився в комплексі з дексаметазоном, згладив негативні ефекти синтетичного глюкокортикоїду на силові характеристики переднього великогомілкового м'яза й навіть зумовив деяке їхнє поліпшення. Крім того, маса м'яза не знижувалася протягом усього періоду введення препаратів й навіть збільшувалася до закінчення 2-місячного періоду (на 9,92 %, $P < 0,05$). Тоді як при ізольованому застосуванні дексаметазону вже після 10 діб спостерігалось зменшення цього показника

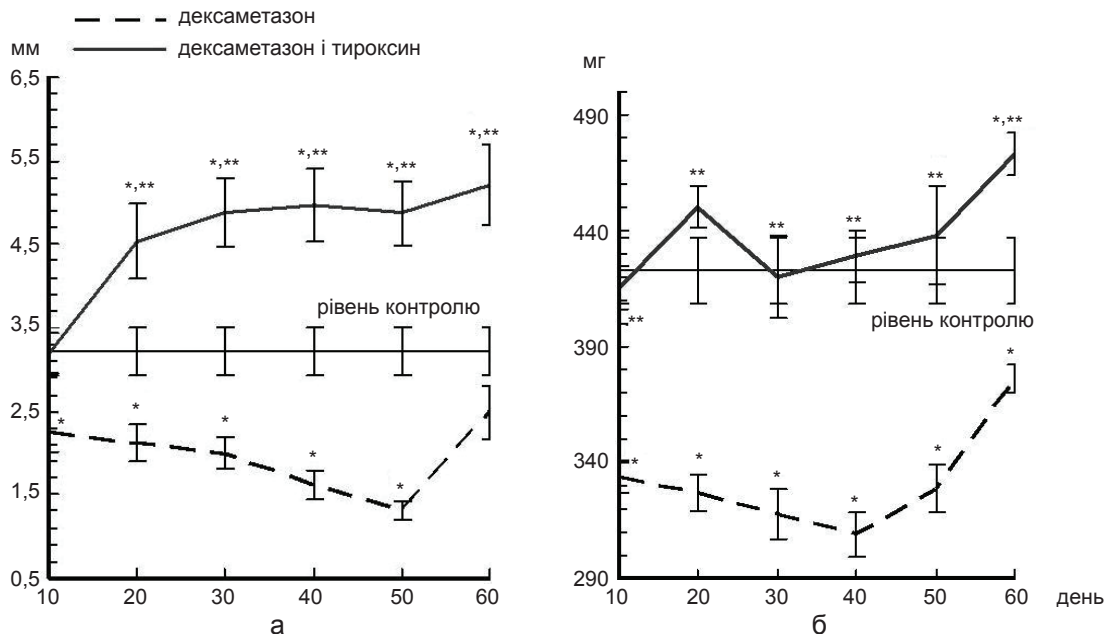


Рис. 1. Динаміка амплітуди скорочення (а) й маси (б) переднього великогомілкового м'яза при збільшенні кількості ін'єкцій дексаметазону, застосовуваного ізольовано й у комплексі з тироксином. * $P < 0,05$ різниця статистично вірогідна відносно відповідних значень контрольної групи; ** $P < 0,05$ різниця статистично вірогідна між значеннями дослідних груп, що отримали однакову кількість ін'єкцій дексаметазону та дексаметазону в комплексі з тироксином; кожна точка на кривій відображає середнє значення з 10 окремих варіантів

(на 22,4 %, $P < 0,05$), яке зберігалось протягом 60 діб (див. рис. 1). Отже, тироксин запобіг зниженню маси м'яза, викликаному тривалим уведенням дексаметазону, і зумовив навіть її збільшення до закінчення 2-місячного періоду введення двох гормонів.

Разом із тим той факт, що амплітуда скорочення м'яза збільшувалася відносно контролю вже після перших 20 діб уведення дексаметазону в комбінації з тироксином, а маса м'яза зростала тільки по закінченні 2-місячного періоду, свідчить на користь того, що спостережуване нами після 20–50 діб збільшення амплітуди скорочення м'яза не можна пояснити його гіпертрофією. Поліпшення ж силових характеристик переднього великогомілкового м'яза тварин, що одержували дексаметазон і тироксин, зумовлене або підвищенням сили скорочення, яка розвивається окремими його волокнами, або зсувом гістохімічного профілю м'яза у бік збільшення питомої частки швидких м'язових волокон.

Здатність фізіологічних і помірно підвищених доз тироксину поліпшувати силові характеристики скелетних м'язів може бути зумовлена певними механізмами дії тиреоїдних гормонів на скелетні м'язові волокна. Зокрема, у літературі існують повідомлення, згідно з якими йодовані тироніни покращують збудливість м'язових волокон і ефективність електромеханічного сполучення в них за допомогою впливу на щільність і швидкісні характеристики натрієвих каналів [11], щільність і активність Na^+ , K^+ -АТФази плазматичної мембрани [3], активність міозинової АТФази скорочувального апарата [8], ступінь спорідненості актинових ниток до Ca^{2+} [5], щільність і функціональний стан кальцієвих каналів мембрани саркоплазматичного ретикулула [6] і активність його Ca^{2+} -помпи [9], стан цАМФ-залежних процесів [15] і ключових метаболічних шляхів [18, 21] у м'язовому волокні, що повинно супроводжуватися підвищенням силових характеристик м'язових волокон.

Другою причиною поліпшення силових характеристик скелетних м'язів під впливом

фізіологічних або помірно підвищених доз тиреоїдних гормонів може бути безпосередній їх активуючий вплив на Ca^{2+} -помпу саркоплазматичного ретикулула [7], а також здатність індукувати експресію генів Ca^{2+} -АТФази і, як наслідок, збільшувати її концентрацію [9]. Обидва ці ефекти зумовлюють збільшення накопичення кальцію в цистернах саркоплазматичного ретикулула при розслабленні й відповідно підвищення кальцієвого залпу при наступних збудженнях м'язового волокна [14].

Підвищення ж концентрації кальцію в міоплазмі волокна при збудженні призводить, з одного боку, – до збільшення ефективності актоміозинової взаємодії, а з іншого – до виникнення фізіологічної м'язової контрактури [14]. Обидва ці фактори спричинюють збільшення амплітуди м'язових скорочень, але при цьому й розвиток міотонічного синдрому.

На користь можливого підвищення концентрації кальцію в міоплазмі м'язових волокон у тварин, що одержували дексаметазон у комплексі з тироксином, свідчать спостережувані нами ознаки фізіологічної контрактури м'яза, які виражалися в його скороченні ще до моменту нанесення чергового електричного подразнення на нерв (рис. 2), поступовому підйомі ізолінії ергограми вгору (рис. 3), а також значному уповільненні м'язового розслаблення.

Крім того, уповільнення м'язового розслаблення до закінчення періоду ритмічної роботи м'яза, викликане накопиченням високих концентрацій вільного кальцію в міоплазмі, може бути пов'язане з енергетичним дефіцитом у м'язових волокнах і говорить про розвиток стомлення в ньому.

Ще однією причиною підвищення під впливом тироксину силових характеристик переднього великогомілкового м'яза може бути, поряд зі збільшенням концентрації внутрішньоклітинного кальцію в міоплазмі м'язових волокон, і підвищення чутливості скорочувального апарата скелетного м'яза до Ca^{2+} [5, 17].

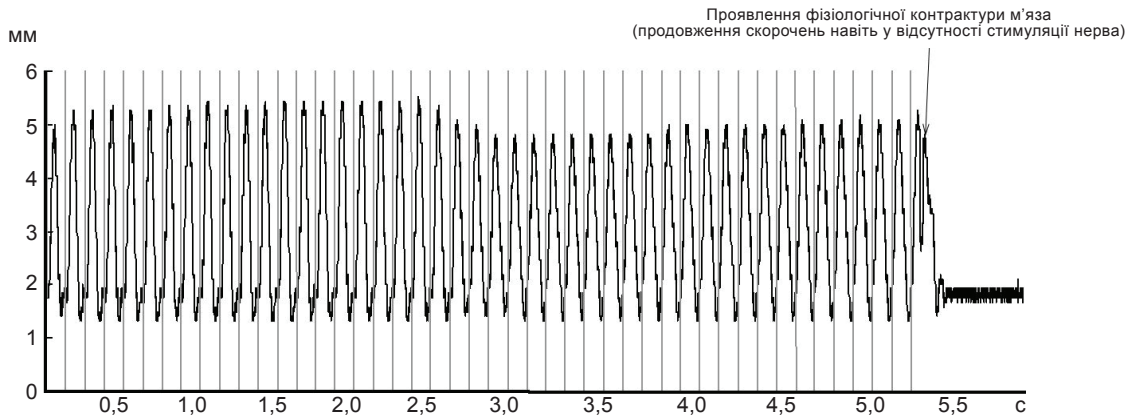


Рис. 2. Приклад ергограми переднього великогомілкового м'яза тварини, яка отримувала дексаметазон у комплексі з тироксином протягом 10 діб, що демонструє проявлення фізіологічної контрактури м'яза (частота електричної стимуляції малогомілкового нерва 8 імпульс/с, м'яз працює в режимі одиночних скорочень)

Нарешті, поліпшення силових характеристик м'яза, відзначене вже після 20 діб застосування

дексаметазону в комплексі з тироксином, може бути і наслідком підвищення його швидкісних

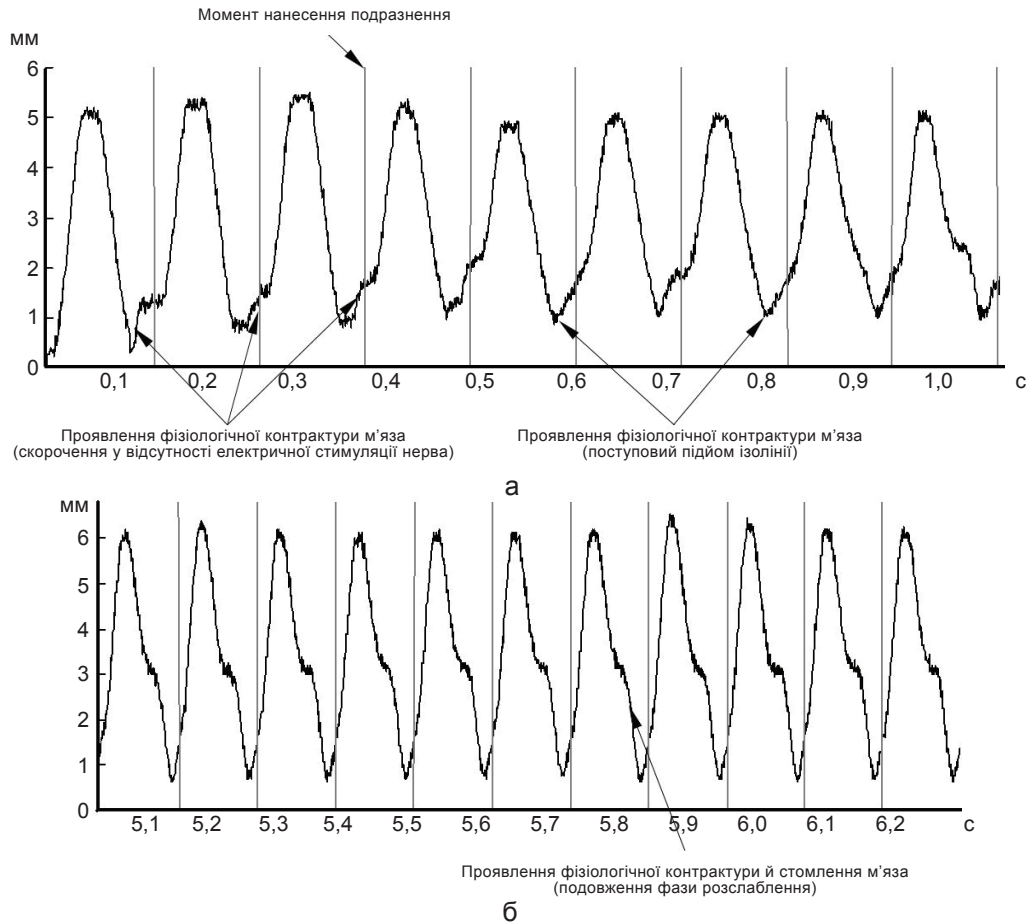


Рис. 3. Приклад ергограми переднього великогомілкового м'яза тварини, яка одержувала дексаметазон у комплексі з тироксином протягом 30 діб, що демонструє проявлення фізіологічної контрактури й стомлення м'яза. На а – наведено запис початку ритмічної роботи м'яза, на б – закінчення 7-секундного періоду ритмічної роботи м'яза

характеристик й, можливо, навіть зміни гістохімічного профілю. І, дійсно, у літературі є повідомлення, згідно з якими тиреоїдні гормони, діючи негеномним шляхом, підвищують активність АТФази міозину [8], спорідненість тропоніну до кальцію [5], а також актину до міозину [7], що повинно супроводжуватися підвищенням швидкості актоміозинової взаємодії, і, як наслідок, поліпшенням силових характеристик м'яза. Крім того, деякі автори [4] вважають, що вони, діючи таким чином, здатні підсилювати експресію генів, які кодують міозин швидкого типу, що повинне супроводжуватися зсувом гістохімічного профілю м'яза у бік збільшення питомої частки швидких м'язових волокон.

Тривале уведення дексаметазону, навпаки, супроводжується переважними деструктивними змінами гліколітичних волокон у силу більш високої їхньої чутливості до глюкокортикоїдів [2] у порівнянні з повільними, що може стати однією з причин збільшення питомої частки повільних волокон, задіяних у скороченні, у м'язі змішаного типу, яким є передній великогомілковий. У зв'язку із цим на наступному етапі аналізу отриманих результатів ми визнали за необхідне вивчити характер зміни швидкісних параметрів переднього великогомілкового м'яза в динаміці хронічного введення дексаметазону, застосовуваного ізольовано та у комбінації з тироксином, і на підставі деяких функціональних показників оцінити ймовірність зміни його гістохімічного профілю.

Модуляція тироксином ефектів дексаметазону на швидкісні параметри й працездатність скелетного м'яза. Аналіз швидкісних характеристик переднього великогомілкового м'яза тварин, які піддавалися ізольованому введенню дексаметазону й комплексному його застосуванню з тироксином, показав, що синтетичний глюкокортикоїд викликав фазні зміни швидкісних параметрів досліджуваного м'яза, а тироксин модулював ефекти дексаметазону на ці показники, у результаті своєї здатності прискорювати м'язові скорочення.

Зокрема, після 10 діб ізольованого застосування дексаметазону тривалість активного стану м'яза, яка визначалась як сума латентного періоду скорочення м'яза й тривалості фази скорочення, швидкість розвитку одиночного скорочення, а також тривалість максимальної стійкої працездатності м'яза не зазнавали істотних змін відносно контролю (рис. 4, 5). Разом із тим подальше ізольоване введення дексаметазону призводило до погіршення швидкісних параметрів переднього великогомілкового м'яза. Так, після 20–50 діб уже на початку роботи м'яза (при першому скороченні) спостерігалось подовження відносно контролю ($P < 0,05$) тривалості активного стану м'яза (на 20,5 %) і зменшення швидкості розвитку одиночного його скорочення (на 45,3 %, див. рис. 4). Після 20 діб суттєво ($P < 0,05$) скорочувалась тривалість стійкої максимальної працездатності м'яза (на 65,1 %), яка зберігалась протягом усього подальшого періоду введення в організм дексаметазону (див. рис. 5). Після 60 діб відзначалась нормалізація тривалості активного стану м'яза й швидкості розвитку одиночного скорочення (див. рис. 4), тоді як період максимальної стійкої його працездатності зберігався скороченим (на 40,4 % відносно контролю, $P < 0,05$, див. рис. 5), що свідчить про збереження порушень енергетичного обміну.

Таким чином, у разі ізольованого застосування дексаметазону, після 20–50 діб спостерігалось зменшення швидкості розвитку одиночного скорочення, котре побічно свідчить на користь зміни гістохімічного профілю м'яза у бік зменшення частки швидких (гліколітичного типу) волокон, задіяних у скороченні. На користь такого припущення свідчить і спостережуване нами зменшення амплітуди скорочення м'яза (див. рис. 1) після 20–50 діб ізольованого застосування дексаметазону.

Ще одним доказом можливого зменшення питомої частки швидких волокон, задіяних у скороченні переднього великогомілкового м'яза щурів, які одержували дексаметазон

протягом 20–50 діб, є зменшення частоти тетанізації м'яза порівняно з контролем. Зокрема, якщо м'яз контрольних тварин переходив до гладкого тетанусу при частоті електричної стимуляції малогомілкового нерва 26–28 імп./с, то у щурів, що одержували дексаметазон протягом цього періоду – 12–20 імп./с. Зменшення частоти тетанізації м'яза пов'язане з подовженням періоду активного його стану, відзначеним саме після 20–50 діб, про що вже обговорювалося вище (див. рис. 4), і побічно свідчить про збільшення питомої частки повільних волокон, задіяних у скороченні м'яза.

Таким чином, після 20–50 діб введення лише дексаметазону спостерігався цілий комплекс функціональних ознак, які побічно свідчать про зменшення питомої частки швидких і відповідно збільшення питомої частки повільних волокон, задіяних у скороченні переднього великогомілкового м'яза. Водночас збільшення питомої частки повільних м'язових волокон, задіяних у скороченні

м'яза, повинне зумовлювати збільшення тривалості максимальної стійкої його працездатності. Як уже обговорювалося раніше, тривалість утримання амплітуди скорочення м'яза на максимальному рівні після 20–60 діб введення дексаметазону виявилася меншою за контрольне значення ($P < 0,05$, див. рис. 5), що, мабуть, спричинене підвищеною стомлюваністю м'яза, яка є наслідком порушення енергетичного забезпечення скорочувального акту, викликаного хронічним введенням дексаметазону.

По закінченні 2-місячного періоду введення дексаметазону тривалість активного стану м'яза, швидкість розвитку одиночного скорочення, частота тетанізації м'яза й максимально досяжна амплітуда його скорочення поверталися до рівня контролю, а маса м'яза мала тенденцію до нормалізації (див. рис. 1, 4). Усе це побічно свідчить про нормалізацію гістохімічного профілю м'яза, зумовленого поступовою нормалізацією функціонального стану швидких м'язових волокон.

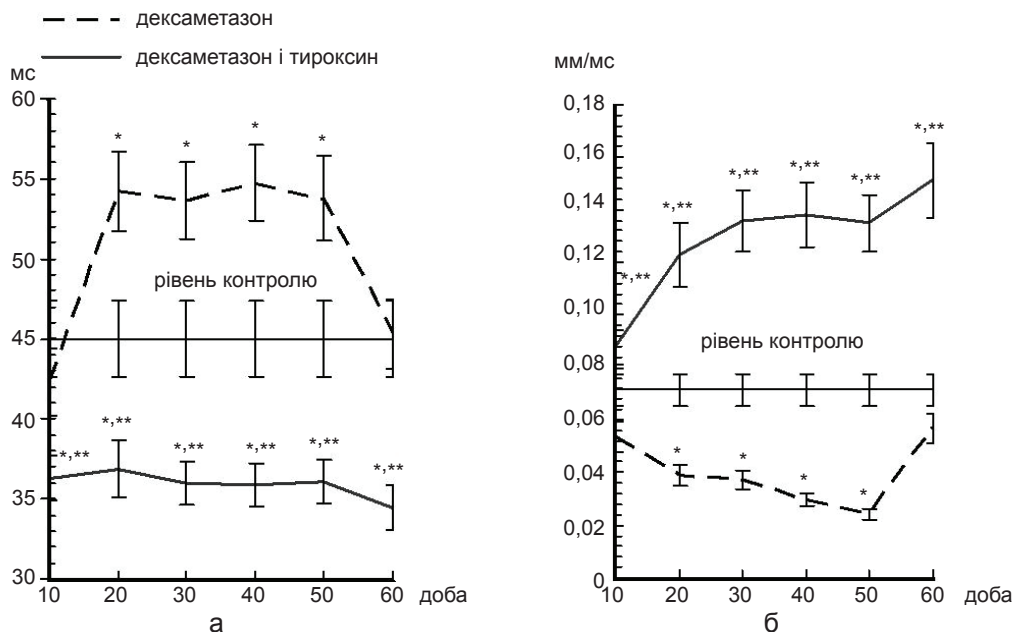


Рис. 4. Динаміка тривалості активного стану (а) та швидкість розвитку одиночного скорочення (б) переднього великогомілкового м'яза при збільшенні кількості ін'єкцій тироксину. * $P < 0,05$ різниця статистично вірогідна відносно відповідних значень контрольної групи; ** $P < 0,05$ різниця статистично вірогідна між значеннями дослідних груп, що отримали однакову кількість ін'єкцій дексаметазону та дексаметазону в комплексі з тироксином; кожна точка на кривій відображає середнє значення з 10 окремих варіантів

Водночас все-таки зберігалися ознаки підвищеної стомлюваності м'яза, котрі проявлялись у скороченні періоду максимальної стійкої працездатності м'яза (див. рис. 5). Деяка нормалізація функціонального стану швидких м'язових волокон, яка відбувалася, незважаючи на введення дексаметазону, найбільш імовірно, пов'язана з поступовим зниженням чутливості до глюкокортикоїдів у зв'язку з десенситизацією їхніх рецепторів, активацією в них власних компенсаторних механізмів, котрі перешкоджають подальшому катаболізму білків, а також посиленням метаболічної активності печінки з інактивації гормону.

Введення тироксину в комплексі з дексаметазоном модулювало проявлення ефектів глюкокортикоїдів на швидкісні показники переднього великогомілкового м'яза. Зокрема,

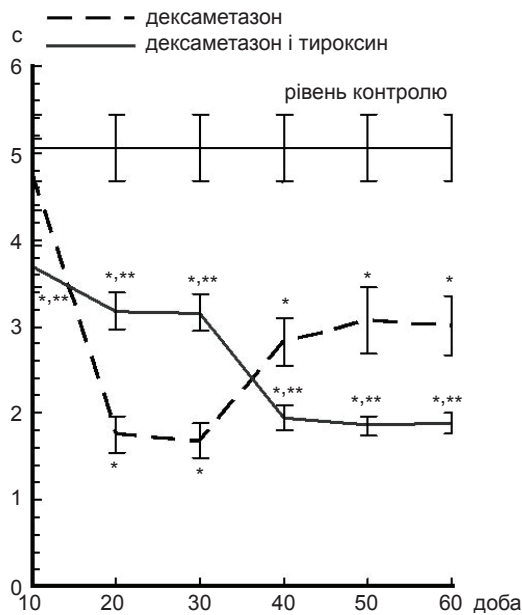


Рис. 5. Динаміка тривалості стійкої максимальної працездатності переднього великогомілкового м'яза при збільшенні кількості ін'єкцій дексаметазону, застосовуваного ізольовано й у комбінації з тироксином. * $P < 0,05$ різниця статистично вірогідна відносно відповідних значень контрольної групи; ** $P < 0,05$ різниця статистично вірогідна між значеннями дослідних груп, що отримали однакову кількість ін'єкцій дексаметазону та дексаметазону в комплексі з тироксином; кожна точка на кривій відображає середнє значення з 10 окремих варіантів

уже після 10 діб спостерігалось скорочення тривалості активного стану м'яза (на 19,3 %) і збільшення швидкості розвитку одиночного його скорочення (на 72,4 %, $P < 0,05$ відносно контролю, див. рис. 4), які зберігалися протягом усього періоду введення цих гормонів в організм і свідчили про поліпшення швидкісних характеристик м'яза під впливом тироксину. Крім того, про покращення цих показників свідчило і збільшення після 40–60 діб введення пари препаратів частоти тетанізації м'яза (до 30–35 імп./с).

Покращення швидкісних показників переднього великогомілкового м'яза під дією тиреоїдного гормону могло бути зумовлено двома обставинами: або безпосередньою прискорювальною дією тироксину на м'язові волокна, або зміною під його впливом вихідного гістохімічного профілю м'яза у бік збільшення питомої частки швидких м'язових волокон у ньому. У літературі існують відомості [4], згідно з якими тиреоїдні гормони здатні підсилювати експресію міозину швидкого типу в повільних або проміжного типу волокнах, сприяючи тим самим їхньому перепрофілюванню у швидкі. Водночас такий ефект йодованих тиронинів проявлявся на повільному м'язі в умовах порушеної його іннервації [16]. Проте наскільки ефективною виявиться здатність тироксину змінювати вихідний гістохімічний профіль у досліджуваному нами передньому великогомілковому м'язі змішаного типу за умов нормальної його іннервації, і на тлі хронічного введення дексаметазону, який підсилює катаболізм білків переважно в гліколітичних волокнах, важко прогнозувати.

Таким чином, тироксин згладив негативний вплив дексаметазону на гліколітичні м'язові волокна, про що свідчить відсутність зниження амплітуди скорочення та швидкісних характеристик переднього великогомілкового м'яза й навіть деяке їхнє поліпшення в порівнянні з контролем.

Разом із тим уже після перших 10 діб введення дексаметазону в комплексі з ти-

роксином спостерігалось скорочення відносно контролю (на 29,1 %, $P < 0,05$) тривалості максимальної стійкої працездатності м'яза, яке зберігалось й у разі подальшого їх введення (див. рис. 5). Підвищення стомлюваності переднього великогомілкового м'яза може бути пов'язане як з негативним впливом дексаметазону на енергетичне забезпечення м'язових волокон, так і з деяким прискоренням під дією тироксину м'язових скорочень і збільшенням їх амплітуди, що супроводжується більшою витратою енергії й у зв'язку з цим призводить до підвищення стомлюваності м'яза.

Підводячи підсумок викладеному, слід зазначити, що тироксин, застосований у комплексі з дексаметазоном у дозі, що не викликає ознак гіпертиреозу (10 мкг/кг), згладив негативні ефекти синтетичного глюкокортикоїду на силові та швидкісні характеристики переднього великогомілкового м'яза й навіть зумовив деяке їхнє поліпшення, яке спостерігалось вже після 20 діб й зберігалось протягом усього подальшого періоду. Крім того, тироксин, що вводився у комплексі з дексаметазоном, запобіг зниженню маси переднього великогомілкового м'яза (вже після перших 10 діб введення дексаметазону при ізольованому його застосуванні) і навіть спричинив деяке її збільшення по закінченні 2-місячного періоду введення цих гормонів.

Проте як у разі ізольованого, так і комплексного з тироксином хронічного введення дексаметазону, уже після перших 10–20 діб спостерігалися ознаки підвищеної стомлюваності м'яза, котрі зберігалися й при подальшому введенні цих гормонів.

В.В. Труш, В.И. Соболев

МОДУЛЯЦИЯ ТИРОКСИНОМ ЭФФЕКТОВ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА СКЕЛЕТНУЮ МЫШЦУ БЕЛЫХ КРЫС

На половозрелых белых крысах-самках в условиях *in situ* с помощью электрофизиологических методов исследовали модулирующее влияние тироксина в дозе, не вызывающей признаков гипертиреоза (10 мкг/кг), на проявление эффек-

тов дексаметазона на функциональное состояние передней большеберцовой мышцы. Установлено, что хроническое изолированное применение дексаметазона сопровождалось снижением относительно контроля амплитуды сокращения (на 29,7–59,3 % после 10–50 сут) и массы передней большеберцовой мышцы (на 22,4–12,7 % после 10–60 сут). Действие тироксина в комплексе с дексаметазоном сгладило негативные эффекты синтетического глюкокортикоида на амплитуду сокращения мышцы и даже обусловило некоторое ее повышение (на 41,2–62,1 % относительно контроля после 20–60 сут), а также предотвратило снижение массы мышцы. Изолированное применение дексаметазона уже после первых 20 сут обуславливало снижение скоростных параметров мышцы, в пользу чего свидетельствовало удлинение продолжительности активного состояния мышцы (на 20,5 %) и уменьшение скорости развития одиночного ее сокращения (на 45,3 %), а также уменьшение частоты тетанизации мышцы (до 12–20 против 26–28 имп./с в контроле). Применение тироксина в комплексе с дексаметазоном уже после 10 сут сопровождалось укорочением продолжительности активного состояния мышцы (на 19,3 %) и увеличение скорости развития одиночного ее сокращения (на 72,4 %), которые сохранялись на протяжении всего дальнейшего периода введения препаратов и свидетельствовали в пользу улучшения скоростных характеристик мышцы под влиянием тироксина. Вместе с тем в случае как изолированного, так и комплексного с тироксином, хронического введения дексаметазона уже после первых 10–20 сут наблюдались признаки повышенной утомляемости мышцы.

Ключевые слова: дексаметазон, тироксин, сокращение мышцы, амплитуда сокращения мышцы, скорость сокращения мышцы, максимальная устойчивая работоспособность мышцы.

V.V. Trush, V.I. Sobolev

THYROXINE CAUSED MODULATION OF DEXAMETHASONE EFFECTS ON THE SKELETAL MUSCLE OF WHITE RATS

Experiments *in situ* on mature white female rats performed with the use of electrophysiological methods allowed to investigate the modulatory influence of thyroxine at the dose which does not cause the signs of hyperthyroidism (10 mkg/kg), upon the manifestation of the dexamethasone effects on the functional state of the anterior tibial muscle. It has been established that the chronic isolated application of dexamethasone was accompanied by reduction of the amplitude of muscle contraction (by 29.7–59.3 per cent after 10–50 days of the drug injection) and the weight of anterior tibial muscle (by 22.4–12.7 per cent after 10–60 days of the drug injection). Combination of thyroxine with dexamethasone smoothed the negative effects of the synthetic glucocorticoid upon the muscle contraction amplitude and even caused its increase (by 41.2–62.1 per cent after 20–60 days of injection of the pair of preparations), as well as prevented the reduction of the

muscle weight. The isolated application of dexamethasone after the first 20 days of injections caused the decrease of the muscle speed that was confirmed through a lengthened control of the muscle active state duration (by 20.5 per cent) and the reduction of its single contraction development speed (by 45.3 per cent), as well as the decrease of frequency of muscle tetanization (to 12-20 imp/s against 26-28 imp/s in control). The application of thyroxine with dexamethasone shortened the active state of the muscle (by 19.3 per cent) and increased the speed of single contraction development (by 72.4), which remained throughout whole further period the preparations were injected. These observations favor for improvement of high-speed characteristics of the muscle under the influence of thyroxine. At the same time, during chronic injection of dexamethasone either alone or in combination with thyroxin, an increased muscle fatigue during the first 10–20 days has been observed.

Key words: dexamethasone, thyroxine, muscle contraction, muscle contraction amplitude, muscle contraction speed, maximum steady working capacity of a muscle.

Donetsk National University

REFERENCES

1. Borisova EO. Clinical pharmacology of the parenteral forms of glucocorticoids. *Med Act.* 2007; 3: 17-24.
2. Bowes SB, Jackson NC, Papachristodoulou D. Effect of corticosterone on protein degradation in isolated rat soleus and extensor digitorum longus muscles. *J. Endocrinol.* 1996; 3: 501-507.
3. Brodie C, Sampson SR. Characterization of thyroid hormone effects on membrane potential and Na-K pump in cultured rat skeletal myotubes. *Neuromuscular Function.* Amsterdam etc. 1989.
4. Calozzo VJ, Baldwin KM. The influence of hyperthyroidism on maximal shortening velocity of slow and fast skeletal muscle. *FASEB J.* 1990; 1: 815.
5. Caroccia L, Williams DA, Wrigth A. Effects of thyroid and parathyroid hormones on muscular activity. *Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc.* 1988; 19-71.
6. Connelly TJ, Hayek R, Sukhareva M. L-thyroxine activates the intracellular Ca²⁺ release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1994; 32 (3): 441-448.
7. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front. Neuroendocrinol.* 2008; 29: 211-218.
8. Gardahaut ME, Fontaine-Perus J, Rouaud T, Bandman E, Ferrand R. Developmental modulation of myosin expression by thyroid hormone in avian skeletal muscle. *Development.* 1992; 115 (1): 1121-1131.
9. Gloss B, Villegas S, Villarreal FJ, Moriscot A, Dillmann WH. Thyroid hormone-induced stimulation of the sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase gene is inhibited by LIF and IL-6. *Am J Physiol.* 2000; 278 (4): E738-E743.
10. Guid book to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances (under the editorship of Fisenko V.P.). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, RF ZAO «IIA «Remedium»»; 2000.
11. Harrison AP, Clausen T. Thyroid hormone-induced upregulation of Na⁺ channels and Na⁺-K⁺ pumps: implications for contractility. *Am J Physiol.* 1998; 274 (5): R864-R867.
12. Hulbert AJ. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biol. Rev.* 2000; 75: 519-631.
13. Kaasik P, Seene T, Umnova M. The mechanism of action of glucocorticoids in the rat skeletal muscle. *Balt. J. Lab. Anim. Sci.* 2000; 3-4: 185-193.
14. Mac-Comas AJ. Skeletal muscles (structure and functions). Kiev: Olympic literature; 2001.
15. Marchal S, Cassar-Malek I, Magaud JP, Rouault JP, Wrutniak C, Carello G. Stimulation of avian myoblast differentiation by triiodothyronine: possible involvement of the cAMP pathway. *Exp Cell Res.* 1995; 220 (1): 1-10.
16. Poletayev GI. Humoral regulation of a neuromuscular transmission and neurotrophic control of skeletal muscular fiber. *Kazan Med J.* 2001; 5: 321-325.
17. Sampson SR, Bennett RR, Shainberg A. Effects of thyroxine on transmembrane resting potentials of skeletal muscle cells in culture. *J. Neurosci. Res.* 1982; 8 (4): 595-601.
18. Tata JR. Looking for the mechanism of action of thyroid hormone. *Journal of Thyroid Research.* 2011; 2011 [Electronic resource]. Access mode <http://www.hindawi.com/journals/jtr/2011/730630/>
19. Teppermen J, Teppermen H. Physiology of metabolism and endocrine system: the translate from English. Moscow: Peace; 1989.
20. Usova NN. Iodinated thyroid hormones and its influence on nervous system. *Med News.* 2012; 4: 1-15.
21. Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiol Rev.* 2001; 81 (3): 1097-1142.

Донецьк. нац. ун-т
E-mail: ver.trush@yandex.ru

Матеріал надійшов до редакції 23.12.13