

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО «ДонГУ»)

На правах рукописи



Труш Вера Владимировна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЛИЯНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ
НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА КРЫС
И ПУТИ КОМПЕНСАЦИИ ИХ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ЭФФЕКТОВ**

1.5.5 – физиология человека и животных

Научный консультант:
Соболев Валерий Иванович,
доктор биологических наук, профессор,
профессор кафедры здоровья и реабилитации
Гуманитарно-педагогической академии
(филиал) федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Крымский
федеральный университет
имени В.И. Вернадского» в г. Ялте

Донецк – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.....	18
1.1 Физиологические эффекты глюкокортикоидов в животном организме	18
1.1.1 Молекулярные механизмы действия глюкокортикоидов.....	18
1.1.2 Системные эффекты глюкокортикоидов.....	22
1.2 Негативные эффекты терапевтических доз глюкокортикоидов в животном организме.....	27
1.3 Патогенез стероидной миопатии	33
1.3.1 Клинические проявления и частота встречаемости стероидной миопатии при лечении глюкокортикоидами.....	33
1.3.2 Метаболические нарушения в мышечных волокнах под влиянием терапевтических доз глюкокортикоидов.....	36
1.3.3 Структурные изменения в мышечных волокнах в условиях эндогенного и ятрогенного гиперкортицизма	48
1.3.4 Функциональные нарушения мышечной системы под влиянием терапевтических доз глюкокортикоидов.....	50
1.3.5 Электрофизиологические изменения нервно-мышечного аппарата под влиянием глюкокортикоидов	52
1.4 Экспериментальные подходы к компенсации повреждающих эффектов глюкокортикоидов на нервно-мышечный аппарат.....	59
1.5 Обоснование выбора средств для возможной компенсации стероидной миопатии	69
1.6 Подведение итогов обзора литературы.....	87
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	90
2.1 Организация исследований	90
2.2 Обоснование доз и способов введения препаратов лабораторным животным	102
2.3 Характер изменения массы тела и некоторых глюкокортикоидчувствительных органов в динамике гиперкортицизма, сочетаемого и не сочетаемого с введением компенсирующих факторов.....	114
2.4 Методы исследования.....	150
2.5 Статистическая обработка экспериментальных данных	160
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	161
3.1 Исследование срочных и долговременных эффектов глюкокортикоидов на периферическое звено нервно-мышечной системы.....	161
3.1.1 Сравнительный анализ срочных эффектов гидрокортизона и дексаметазона на нервно-мышечный аппарат	161

3.1.2 Долговременные эффекты гидрокортизона на электрофизиологические, сократительные и энергетические параметры передней большеберцовой мышцы.....	168
3.1.3 Эффекты дексаметазона на энергетику мышечного сокращения при субхроническом введении	176
3.2 Исследование характера функциональных изменений в нервно-мышечном аппарате крыс в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма.....	183
3.2.1 Оценка параметров М-ответа мышцы в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма при разных режимах стимуляции нервно-мышечного аппарата	183
3.2.2 Оценка параметров сократительной функции скелетной мышцы в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма.....	203
3.3 Оценка эффективности альфакальцидола в компенсации стероидной миопатии, вызванной введением дексаметазона	211
3.3.1 Модуляция альфакальцидолом эффектов дексаметазона на параметры М-ответа передней большеберцовой мышцы при разных режимах стимуляции нервно-мышечного аппарата	211
3.3.2 Модуляция альфакальцидолом эффектов дексаметазона на сократительную функцию передней большеберцовой мышцы	230
3.4 Оценка эффективности антиоксидантов в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на нервно-мышечный аппарат	244
3.4.1 Модуляция таурином и α -липоевой кислотой эффектов дексаметазона на параметры М-ответа передней большеберцовой мышцы при разных режимах стимуляции малоберцового нерва	244
3.4.2 Модуляция таурином и α -липоевой кислотой эффектов дексаметазона на сократительную функцию передней большеберцовой мышцы	272
3.5 Оценка эффективности β_2 -адреноагониста пролонгированного действия формотерола в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на нервно-мышечный аппарат	290
3.5.1 Модуляция формотеролом эффектов дексаметазона на параметры М-ответа передней большеберцовой мышцы при разных режимах стимуляции малоберцового нерва.....	290
3.5.2 Модуляция формотеролом эффектов дексаметазона на сократительные и эргометрические параметры передней большеберцовой мышцы	307
3.6 Оценка эффективности аргинина и умеренной физической нагрузки, применяемых по отдельности и в комплексе, в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на нервно-мышечный аппарат	324

3.6.1 Модуляция аргинином, физической нагрузкой и их комбинацией эффектов дексаметазона на параметры М-ответа передней большеберцовой мышцы при разных режимах стимуляции нервно-мышечного аппарата	324
3.6.2 Модуляция аргинином, физической нагрузкой и их комбинацией эффектов дексаметазона на сократительную функцию передней большеберцовой мышцы.....	365
3.7 Сравнительный анализ эффективности средств в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата.....	398
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	429
ВЫВОДЫ	442
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	445
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	446
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	449

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Глюкокортикоиды (ГК) и особенно гораздо более активные их фторсодержащие синтетические аналоги, несмотря на большое разнообразие побочных эффектов, по сей день остаются наиболее эффективными из существующих противовоспалительных средств в лечении тяжёлых и зачастую инвалидизирующих или потенциально смертельных патологий [233]. Эти гормоны нередко выступают в качестве жизненно необходимых препаратов в терапии ряда заболеваний дыхательной, иммунной систем, кроветворных органов, соединительной ткани, кожи [913]. Причем это единственные лекарственные средства, способные оказывать очень быстрый, выраженный и долго сохраняющийся противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект [622, 684].

Вместе с тем, несмотря на полезные терапевтические эффекты, ГК в дозах, в десятки раз превышающих естественные физиологические их концентрации в организме, оказывают и негативное влияние на ряд его структур. И, в первую очередь, это негативное влияние распространяется на ткани и органы, в которых ГК усиливают катаболизм белков, в том числе опорно-двигательный аппарат [706, 876].

Несмотря на достаточно хорошую изученность молекулярных механизмов действия ГК, срочные и долговременные их эффекты на нервно-мышечный аппарат остаются предметом дискуссии. Так, в начале нынешнего века сформировалось представление о том, что однократно вводимые близкие к физиологическим и умеренно повышенные дозы ГК, аналогичные таковым при остром стрессе, способны оказывать позитивное влияние на функциональное состояние нервно-мышечных синапсов и самих скелетных мышечных волокон, в отличие от повреждающих их эффектов при естественном или ятрогенном гиперкортицизме. В то же время, более поздними исследованиями [53] установлено, что высокие дозы ГК, как кратковременно, так и долговременно действующие на нервно-мышечный аппарат, вызывают блокирование холинорецепторов и ослабление синаптической передачи, что, в целом, негативно сказывается на функциональном состоянии скелетных мышц. Кроме того, в работах других специалистов обнаружена способность ГК, действуя негеномным путем, вызывать апоптоз мышечных волокон [582], а в клинической практике выявлены казуистические случаи острой стероидной миопатии даже после однократного приема ГК в относительно небольших дозах [546, 870]. Вместе с тем, в литературе встречаются и сообщения [665] о позитивном эрготропном влиянии ГК (дексаметазон, 8 мг/сутки для человека) после недельного введения в организм, несмотря на имевшее место снижение возбудимости мышечных волокон.

Уже достаточно давно выявлена зависимость эффектов ГК от возраста и пола животных, а также гистохимического профиля скелетной мышцы: в большей степени подвержены дистрофическим изменениям под действием высоких концентраций ГК быстрые гликолитические

мышечные волокна, в сравнении с медленными окислительными [474, 809]. Вместе с тем, сравнительно недавними исследованиями [314] выявлена атрофия не только быстрой (широчайшей мышцы бедра), но и медленной (камбаловидной) мышцы у мышей, получавших дексаметазон (5 мг/кг/сутки). Кроме того, установлено, что разные синтетические ГК (дексаметазон, метилпреднизолон, дефлазокорт) несколько отличаются характером влияния на скелетные мышцы, который зависит от типа мышечного волокна и доз ГК [409]. В частности, дексаметазон оказывает большее ингибирующее влияние на путь ИФР-I, чем другие ГК, в связи с чем отличается более выраженным дистрофическим эффектом на скелетные мышцы.

Несмотря на некоторую противоречивость литературных данных относительно эффектов ГК на периферическое звено нервно-мышечной системы в случае кратковременного их применения, хорошо известно, что изменения в опорно-двигательном аппарате при длительном гиперкортицизме проявляются в виде тяжелой слабости и повышенной утомляемости мышц, возможной их дистрофии, уменьшении плотности костной ткани, и, как следствие, увеличении вероятности патологических переломов костей [496, 662].

Между тем, при достаточно хорошей изученности клиники стероидной миопатии, многие аспекты ее патогенеза остаются до конца непонятными, что отчасти обусловлено разнообразием внутриклеточных сигнальных путей ГК и зависимостью реализации определенных из них от типа клетки-мишени, а также от дозы и типа синтетического ГК.

Известно, что одним из главных проявлений длительного действия высоких доз ГК на нервно-мышечный аппарат, даже при субклиническом гиперкортицизме, служит снижение массы мышц, особенно нижних конечностей [553]. При этом преимущественно в исследованиях *in vitro* установлено, что первичными причинами ГК-индуцируемой мышечной дистрофии могут выступать:

- снижение активности пути «инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I) – фосфатидилинозитид-3-киназа (PI-3K) – протеинкиназа Akt – киназа mTOR – киназа S6 рибосомального белка p70 (p70S6k)» [325, 431, 550, 772, 791],
- активация транскрипционных факторов семейства FoxO, усиливающих экспрессию атрогенов – генов, связанных с атрофией скелетных мышц, – MuRF-1 и атрогина-1 / MAFbx, кодирующих синтез одноименных E3-лигаз [319, 325, 550, 574],
- усиление под действием протеосомных убиквитинлигаз протеолиза мышечных белков [318, 751, 791], в том числе убиквитинирование и деградация тяжелой цепи миозина (MyHC) [341, 695], что сопровождается повреждением миофибрилл,
- запуск аутофагии, индуцированной лизосомальными ферментами [574, 584, 825],
- повышение экспрессии миостатина в мышечных волокнах [724, 750], которое носит гораздо более выраженный характер в быстрых скелетных мышцах в сравнении с медленными [242],
- нарушение активности антиоксидантной системы в мышечных волокнах [568, 707], что предопределяет развитие оксидативного стресса и усиление протеолиза и апоптоза,

- повреждение митохондрий в мышечных волокнах [520, 897] и внутриклеточная депривация АТФ, обуславливающая сильную активацию АМПК и, как следствие, повышение активности пути FoxO3 – атрогены (MuRF-1, Fbx32) [604].

В связи со сложностью генеза ГК-индуцированных мышечных нарушений, пути их коррекции остаются до конца не раскрытыми. Большинство из предполагаемых способов компенсации мышечных расстройств при гиперкортицизме были опробованы *in vitro* на мышечных трубках C2C12 или миобластах и проявили эффективность в плане предотвращения их дистрофии. Вместе с тем, данные, полученные на миотрубках *in vitro*, могут существенно отличаться от результатов *in vivo*, даже на животных моделях [249]. Более того, исследованиями некоторых ученых [95] показано, что в основе снижения мышечной силы при гиперкортицизме могут лежать не только длительно развивающиеся структурные и метаболические перестройки в нервно-мышечном аппарате, но и быстро реализующиеся вследствие негеномных эффектов ГК изменения синаптической передачи. В связи с этим предотвращение только лишь мышечной атрофии может не обеспечить полной компенсации мышечных расстройств, характерных для гиперкортицизма.

Кроме того, некоторые исследователи [620] предполагают, что мышечная атрофия, вызванная ГК, представляет собой динамический процесс, который со временем включает разные сигнальные факторы. В частности, для быстрых мышц (передней большеберцовой и длинного разгибателя пальцев) миостатин может запускать катаболический процесс, а другие катаболические факторы, в том числе, MuRF-1 могут способствовать поддержанию дальнейшей мышечной атрофии [620]. Если такое предположение верно, то оно обуславливает большую сложность коррекции мышечных нарушений в случае длительного введения терапевтических доз ГК в организм и требует оценки эффективности корректирующих средств в динамике введения ГК.

В связи с этим очевидна необходимость изучения эффективности различных способов компенсации стероидной миопатии в динамике ее развития в условиях *in situ* с обязательной оценкой функциональных параметров мышцы.

В качестве рабочей гипотезы в данной работе было высказано предположение относительно вероятной эффективности альфакальцидола, антиоксидантов (таурина и α -липоевой кислоты), селективного β_2 -адреноагониста формотерола, аргинина и умеренной физической нагрузки, применяемых по отдельности и в комплексе, в компенсации функциональных нарушений в скелетных мышцах при длительном введении ГК.

Выбор именно этих средств был обусловлен следующими обстоятельствами. Частично активированная форма витамина D₃ – альфакальцидол – может оказаться полезной при гиперкортицизме, во-первых, по причине возможных нарушений метаболизма витамина D в организме [25, 133] и гипокальциемии [561, 804], вызванных терапевтическими дозами ГК. Во-вторых, рядом специалистов выявлена способность активных метаболитов витамина D

стимулировать экспрессию ИФР-I [975] и рецепторов к нему [124] в различных тканях организма и модулировать активность генов, регулирующих рост и дифференцировку мышечных волокон, особенно II типа [453]. В-третьих, на крысах линии Otsuka Long-Evans Tokushima с сахарным диабетом (СД) II типа установлена способность альфакальцидола увеличивать экспрессию MyoD (myoblast determination protein 1) и уменьшать экспрессию убиквитинлигаз – MuRF-1 и атрогина-1 / MAFbx, а также ингибитора синтеза REDD1 (белка – отрицательного регулятора киназы mTOR) [238]. В исследованиях на крысах показана эффективность альфакальцидола в предотвращении уменьшения площади поперечного сечения мышечных волокон в передней большеберцовой мышце, снижения максимальной силы сокращения и индекса снижения силы, а также повышенной утомляемости икроножной мышцы, типичных для изолированного применения преднизолона [669]. Вместе с тем, позитивные эффекты альфакальцидола на мышечный аппарат признаются не всеми специалистами [922], а оценка состояния синаптического аппарата в работе Miyakoshi N. и соавт. [669] не проводилась.

Выбор таурина и α -липоевой кислоты для возможной компенсации повреждающих эффектов ГК на нервно-мышечный аппарат был обусловлен не только их антиоксидантным действием [194, 308, 312, 845], но и некоторыми другими эффектами: способностью стимулировать биогенез митохондрий [308, 370, 532], оказывать анаболический эффект на скелетные мышцы [218, 520, 777] и ослаблять протеолиз мышечных белков [106, 544], осморегулирующему действию таурина на клетки [822], что обеспечивает их защиту от кальциевой перегрузки [589], активирующему влиянию α -липоевой кислоты на путь PGC-1 α – ИФР-I – Akt – mTOR [528]. Кроме того, в литературе [407] имеются сведения относительно ингибирующего влияния терапевтических доз ГК на реабсорбцию таурина в почках, что приводит к гипотауринемии, оказывающей долгосрочное негативное влияние на нервно-мышечную систему [506, 507, 905], в связи с чем, введение таурина в комплексе с ГК является обоснованным.

Вместе с тем, эффективность таурина в ослаблении индуцированной дексаметазоном атрофии мышечных волокон подтверждена только в исследованиях *in vitro* на миотрубках C2C12 [905], а эффективность α -липоевой кислоты при ГК-терапии оценивалась только в отношении ослабления оксидативного стресса [399] и предотвращения гипергликемии и гиперлипемии [672], вызванных введением дексаметазона.

Выбор для возможной компенсации ГК-индуцированных мышечных нарушений селективного β_2 -адреноагониста пролонгированного действия формотерола был предопределен его способностью, усиливая анаболические процессы в скелетных мышцах [444, 557], индуцировать их гипертрофию [786] и путем активации PGC-1 α стимулировать митохондриальный биогенез [556], активировать путь ИФР-I – Akt – mTOR [444, 569] и подавлять путь FoxO3 – MAFbx / атрогин-1 [443, 515, 522, 793]. Кроме того, установлены облегчающее действие β_2 -адреноагонистов на синаптическую передачу в периферических

синапсах нервно-мышечной системы [547] и их способность повышать мощность мышечного сокращения [531], что может оказаться весьма полезным фактором в компенсации ГК-индуцированных функциональных нарушений в скелетных мышцах.

Вместе с тем, не все авторы признают анаболический эффект β_2 -адреноагонистов на скелетные мышцы, особенно при длительном их применении [232], и тем более связанное с гипертрофией скелетных мышц улучшение их функционального состояния [616], а оценка эффективности β_2 -адреноагонистов в компенсации стероидной миопатии проводилась другими исследователями [497, 515, 722, 904] только на основании изучения степени дистрофических изменений мышечных волокон и биохимических перестроек без учета функциональных параметров скелетных мышц.

Использование с целью компенсации повреждающих эффектов терапевтических доз ГК на скелетные мышцы аргинина и умеренной физической нагрузки, применяемых по отдельности и в комплексе, было обусловлено, прежде всего, их способностью через активацию различных сигнальных путей тормозить протеолиз и усиливать синтез белков в скелетных мышцах [119, 309, 503, 610, 789]. Кроме того, учитывая данные относительно ослабления активности системы «аргинин – оксид азота» при гиперкортицизме [77], становится очевидной необходимость применения аргинина, как активатора данной системы, при ГК-терапии.

Выявлено антиоксидантное действие системы «аргинин – оксид азота» при определенной степени ее активности [307], а также усиление антиоксидантной защиты в скелетных мышцах по мере их адаптации к умеренным физическим нагрузкам [442, 447]. Вместе с тем, на начальных этапах физические нагрузки, напротив, оказывают прооксидантное действие [173, 254, 466, 682], вызывая оксидативный стресс в мышечных волокнах. В то же время умеренные концентрации активных форм кислорода (АФК), в частности H_2O_2 , через активацию митогенно активных протеинкиназ обуславливают увеличение экспрессии PGC-1 α в мышечных волокнах [503, 789], усиливающего митохондриальный биогенез и активирующего путь PGC-1 α – ИФР-I – Akt – mTOR, ослабленные при гиперкортицизме.

При этом уменьшить степень повреждения скелетных мышц под действием высоких концентраций прооксидантов, образующихся при интенсивных физических нагрузках, по мнению некоторых авторов [61, 713], можно с помощью антиоксидантов, в том числе метаболита аргинина – NO, который в умеренных дозах оказывает антиоксидантное действие [307]. Все эти эффекты аргинина и его активных метаболитов должны предопределять лучшую переносимость и более эффективную адаптацию организма к физическим нагрузкам и, возможно, большую эффективность этой комбинации в компенсации ГК-индуцированных мышечных нарушений, в сравнении с изолированным применением этих факторов.

Исследований, посвященных изучению эффективности аргинина в компенсации стероидной миопатии, в доступной нам литературе не обнаружено, тогда как эффективность

физической нагрузки в компенсации нервно-мышечных расстройств при гиперкортицизме носит дискуссионный характер [309, 872, 901].

Целью работы явилось выявление закономерностей влияния ГК на функциональное состояние периферического звена нервно-мышечного аппарата и обоснование способов компенсации их повреждающих эффектов на скелетную мышцу в модельных экспериментах на животных.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

- оценить срочные и долговременные эффекты гидрокортизона и дексаметазона на функциональное состояние *m. tibialis anterior*;
- выявить закономерности формирования механизмов нервно-мышечных нарушений в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма;
- оценить эффективность частично активированной формы витамина D₃ – альфакальцидола – в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата;
- охарактеризовать функциональные изменения в периферической части нервно-мышечного аппарата в динамике введения дексаметазона в комбинации с антиоксидантами (таурином или α -липоевой кислотой);
- оценить эффективность наномолярных доз β_2 -адреноагониста пролонгированного действия формотерола в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата;
- выявить характер функциональных изменений в периферической части нервно-мышечного аппарата в динамике введения дексаметазона в комбинации с аргинином и умеренной физической нагрузкой, применяемыми по отдельности и в комплексе;
- определить наиболее эффективные и безопасные способы компенсации повреждающих эффектов ГК на нервно-мышечный аппарат в модельных экспериментах на животных.

Научная новизна работы. Впервые проведено комплексное экспериментальное исследование по изучению характера изменений функционального состояния периферического звена нервно-мышечного аппарата под влиянием гидрокортизона и дексаметазона, в том числе в динамике развития изолированного гиперкортицизма и комбинированного с факторами, потенциально способными компенсировать повреждающие эффекты ГК.

Разработаны теоретические положения, расширяющие современные представления о срочных и долговременных эффектах ГК на периферическое звено нервно-мышечного аппарата, а также характере функциональных изменений в нем в динамике развития гиперкортицизма. В частности, выявлены особенности срочных эффектов ГК на скелетную мышцу: положительное эрготропное действие, проявляющееся в увеличении величины внешней работы и мощности сокращения, оказывал однократно вводимый гидрокортизон, тогда как однократная инъекция

дексаметазона вызывала снижение ее работоспособности. Долговременные эффекты гидрокортизона и дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата, несмотря на схожесть, проявляющуюся в ухудшении эргометрических параметров мышцы, также характеризовались существенным отличием, заключающимся в том, что дексаметазон обуславливал снижение работоспособности мышцы и устойчивости к утомлению, тогда как гидрокортизон, напротив, приводил к улучшению способности мышцы удерживать амплитуду сокращения на максимальном и субмаксимальном уровне, более низком, чем у контроля.

Установлено, что в генезе функциональных нарушений периферического звена нервно-мышечного аппарата при гиперкортицизме определенную роль могут играть не только уменьшение массы скелетной мышцы и количества активируемых ее двигательных единиц (ДЕ), но и синаптические и нейропатические расстройства. При этом уменьшение массы мышцы, а также признаки синаптических нарушений при гиперкортицизме не всегда сопровождаются выраженными нарушениями эргометрических ее параметров, а признаки нейропатических расстройств в отсутствие компенсирующих стероидную миопатию средств могут маскироваться выраженными собственно мышечными нарушениями.

Впервые установлен фазный характер изменений в нервно-мышечном аппарате в динамике развития гиперкортицизма. В частности, показано, что на начальных этапах развития гиперкортицизма (спустя первые 10 дней введения дексаметазона), несмотря на уменьшение массы мышцы и наличие функциональных признаков сдвига ее профиля в окислительную сторону, выраженных электрофизиологических нарушений и ухудшения эргометрических ее показателей не возникает, и у части особей (30 %) наблюдаются даже признаки облегчающего эффекта дексаметазона на синаптический аппарат. Выраженные же нарушения электрофизиологических, сократительных и эргометрических параметров мышцы отмечаются спустя 30 дней введения дексаметазона с последующей тенденцией к нормализации по окончании 2-месячного периода его применения, которая была обусловлена не столько улучшением функционального состояния мышечных волокон, сколько вероятным увеличением плотности ДЕ мышцы.

Впервые на основании оценки электрофизиологических, сократительных, эргометрических и миотермических параметров мышцы изучена эффективность различных средств (селективного β_2 -адреноагониста, антиоксидантов, альфакальцидола, аргинина и умеренной физической нагрузки, применяемых по отдельности и в комплексе) в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона в динамике развития гиперкортицизма. В модельных экспериментах на животных установлена высокая (сравнимая с таковой β_2 -адреноагониста формотерола) эффективность аргинина, таурина и α -липоевой кислоты в компенсации дексаметазон-индуцированных нарушений сократительной функции мышцы и ослаблении выраженности синаптических расстройств.

Совокупность теоретических положений, новый подход к коррекции повреждающих эффектов ГК на нервно-мышечный аппарат, разработанный на основе экспериментальных данных

об эффективности аргинина, таурина и α -липоевой кислоты, направлены на решение важной междисциплинарной научной проблемы, связанной с закономерностями действия ГК на нервно-мышечную систему и определением путей компенсации функциональных нарушений в ней.

Теоретическое и практическое значение работы. Выявленные особенности функциональных изменений в скелетной мышце под влиянием однократно и длительно вводимых гидрокортизона и дексаметазона, а также в динамике развития гиперкортицизма расширяют теоретические представления относительно механизмов действия ГК на периферическое звено нервно-мышечной системы, в том числе ГК-индуцированных патогенетических изменений в ней. Эти данные важны не только для понимания эффектов ГК на нервно-мышечный аппарат и механизмов развития стероидной миопатии, но и определения возможных способов ее компенсации.

Полученные результаты о высокой эффективности аргинина, таурина и α -липоевой кислоты в компенсации дексаметазон-индуцированных расстройств скелетной мышцы смешанного типа с преобладанием гликолитических мышечных волокон (*m. tibialis anterior*) легли в основу научного обоснования возможности их использования для профилактики стероидной миопатии (патент «Способ коррекции стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных», № заявки 2022125635) и могут иметь практическое применение в доклинических исследованиях способов компенсации миопатий различного генеза.

Выявленные закономерности формирования функциональных изменений в периферическом звене нервно-мышечной системы в динамике развития гиперкортицизма могут быть использованы в учебном процессе в курсах патофизиологии и физиологии эндокринной системы. Полученные данные относительно эффектов однократно и длительно вводимых ГК на нервно-мышечный аппарат, а также характера функциональных изменений в нем в динамике развития ятрогенного гиперкортицизма внедрены в учебный процесс кафедры физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии им. акад. В.Н. Казакова ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» при преподавании дисциплин «Физиология» и «Нормальная физиология» (акт внедрения от 16.09.22 г.) и кафедры физиологии человека и животных ФГБОУ ВО «Донецкий государственный университет» при преподавании дисциплин «Физиология человека и животных» и «Физиология эндокринной системы с основами патологии» (справка о внедрении №140/01-26/6-4.0 от 07.06.2023 г.). Результаты относительно эффектов ГК и длительно вводимых адреноагонистов, альфакальцидола и умеренной физической нагрузки динамического характера, применяемой изолированно и в комплексе с аргинином, на функциональное состояние периферического звена нервно-мышечной системы внедрены в учебный процесс при преподавании дисциплин «Физиология человека», «Основы нейрофизиологии» и «Адаптивная двигательная рекреация» в Гуманитарно-педагогической академии (филиал) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» в г. Ялта (справка о

внедрении №13/3-54-А от 19.10.22 г.). Данные относительно эффектов однократно и длительно вводимых ГК, альфакальцидола, адреноагонистов, аргинина и антиоксидантов (таурина и α -липоевой кислоты) на нервно-мышечный аппарат, а также эффективности аргинина, формотерола и антиоксидантов (таурина и α -липоевой кислоты) в компенсации стероидной миопатии на разных этапах ее развития внедрены в научную деятельность Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (акт внедрения от 22.09.22 г.).

Методология и методы научного исследования. Методология диссертационного исследования основывалась на использовании большого комплекса методов и приемов, давших возможность решить поставленные в работе цели и задачи. Были использованы аспектный, аналитический и модельный подходы. Аспектный подход заключался в изучении срочных и долговременных воздействий ГК, применяемых изолированно и в комбинации с определенными факторами, потенциально способными компенсировать повреждающие эффекты ГК, на конкретные функциональные параметры периферического звена нервно-мышечного аппарата. Модельный подход состоял в экспериментальном моделировании гиперкортицизма и оценке функционального состояния нервно-мышечного аппарата в динамике его развития. Аналитический подход заключался в комплексной оценке функционального состояния периферического звена нервно-мышечного аппарата на основании суммы исследованных параметров (электрофизиологических, сократительных и эргометрических) при различных функциональных состояниях животного организма.

Объект исследования: закономерности влияния ГК на периферическое звено нервно-мышечного аппарата. Предмет исследования: электрофизиологические, сократительные и эргометрические параметры скелетной мышцы.

Методы, используемые в работе, включали в себя моделирование экспериментальных воздействий, физиологические (стимуляционную электромиографию, миографию, эргографию, миотермию) и соматометрические (взвешивание ГК-чувствительных органов) методики, а также статистический анализ экспериментальных данных (сравнительный анализ с использованием параметрических критериев, двухвыборочный F-тест для дисперсий, U-критерий Манна-Уитни, корреляционный и регрессионный анализ) и позволили изучить эффекты ГК на нервно-мышечный аппарат и характер нервно-мышечных нарушений в динамике развития гиперкортицизма при изолированном введении дексаметазона и комплексном его применении с определенными факторами, потенциально способными компенсировать повреждающие эффекты ГК.

Исследования проводились на 640 половозрелых молодых крысах-самках 4-5-месячного возраста. Гиперкортицизм моделировали широко распространенным в физиологии и медицине способом экзогенного введения в животный организм естественного ГК гидрокортизона (на протяжении 30 дней) и синтетического фторсодержащего аналога ГК дексаметазона (на протяжении различных временных интервалов – от 10 до 60 дней), что позволило проследить

динамику изменений в периферическом звене нервно-мышечной системы в процессе насыщения организма синтетическим ГК и оценить не только хронические его эффекты, но и возможность адаптации нервно-мышечного аппарата к длительному введению препарата в постоянной дозе.

Для контроля развития гиперкортицизма осуществляли взвешивание ГК-чувствительных органов (надпочечников, печени, сердца, щитовидной железы, почек) подопытных животных спустя 10, 30 и 60 дней введения дексаметазона, применяемого изолированно или в комплексе с определенными факторами.

В целях поиска различных способов компенсации нервно-мышечных расстройств, вызванных гиперкортицизмом, на отдельных группах животных изучали эффективность различных средств (селективного β_2 -адреноагониста формотерола, антиоксидантов – таурина и α -липоевой кислоты, частично активированной формы витамина D₃ – альфакальцидола и применяемых по отдельности и в комплексе аргинина и умеренной физической нагрузки, моделируемой путем ежедневного плавания) в ослаблении выраженности функциональных нарушений в скелетной мышце, вызванных дексаметазоном, в динамике его введения в животный организм.

Дозы всех используемых препаратов для крыс рассчитывали, исходя из суточных терапевтических их доз для человека с использованием тактики межвидового переноса доз с применением коэффициентов, учитывающих различия в удельной площади поверхности тела, определяющей уровень основного обмена [207].

По окончании сроков экспериментальных воздействий на наркотизированных животных (тиопентал натрия, 100 мг/кг) проводили острый опыт, в ходе которого в условиях *in situ* оценивали электрофизиологические, сократительные и энергетические параметры *m. tibialis anterior* с помощью электрофизиологических (стимуляционной электромиографии), физиологических (миографии, миотермии) и эргометрических (эргографии) методов.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали с помощью адекватных методов вариационной статистики (W-тест Шапиро-Уилка, t-критерий Стьюдента, двухвыборочный F-тест для дисперсий, регрессионный и корреляционный анализ, U-критерий Манна-Уитни) с применением программного пакета SPSS Statistics 17.0.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Срочные эффекты гидрокортизона и дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата, наряду с некоторым сходством (повышение возбудимости нервно-мышечного аппарата, облегчение синаптической передачи, увеличение скорости тетанического сокращения), характеризуются и принципиальными различиями: положительным эрготропным действием на *m. tibialis anterior* обладает только гидрокортизон, тогда как дексаметазон вызывает ухудшение энергообеспечения мышечных волокон.

2. При субхроническом введении, эффекты гидрокортизона и дексаметазона на функциональное состояние *m. tibialis anterior*, наряду с определенными общими чертами

(ухудшение сократительных и энергетических параметров мышцы), характеризуются и принципиальными отличиями: гидрокортизон вызывает увеличение устойчивости мышцы к утомлению на фоне уменьшения ее эргометрических параметров, тогда как под действием дексаметазона, напротив, наблюдаются признаки повышенной утомляемости мышцы, наряду с более низким уровнем выполняемой ею внешней работы.

3. Изменения функциональных показателей *m. tibialis anterior* в процессе развития гиперкортицизма носят дифференцированный и фазный характер: спустя 10 суток введения дексаметазона выраженных сдвигов электрофизиологических и эргометрических показателей не наблюдается, но нарушается способность к восстановлению ответов после утомления. К 30-ым суткам максимально выражены нарушения всех основных показателей мышцы. После 2-месячного периода введения дексаметазона выявлена тенденция к нормализации показателей.

4. При субхроническом введении ГК отсутствует полноценная адаптация нервно-мышечного аппарата к ним, но некоторая нормализация параметров сократительной функции скелетной мышцы на фоне удлинения М-ответов служит хорошим прогностическим признаком, отражающим процесс нормализации функционального состояния скелетной мышцы за счет предположительного увеличения плотности ДЕ.

5. Некоторые низкомолекулярные соединения – альфакальцидол, аргинин, таурин и α -липоевая кислота, а также физическая нагрузка аэробного характера и β_2 -адреноагонист формотерол проявили различную эффективность в компенсации дексаметазон-индуцированных нарушений мышечной функции у крыс.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов и правомерность выводов обеспечивалась методологически обоснованным планированием и проведением экспериментальных исследований, системой адекватных взаимодополняющих и воспроизводимых методов, достаточным объемом выборки проведенного экспериментального исследования (640 лабораторных животных), а также применением адекватных статистических методов анализа полученных данных – программный пакет SPSS Statistics 17.0 и модули системы Excel-2010.

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет» в рамках госбюджетной темы «Роль биологически активных веществ и их взаимодействие в регуляции физиологических функций организма в норме и патологии» (номер государственной регистрации – 010106000802).

Апробация результатов диссертации проведена на расширенном заседании кафедры физиологии человека и животных ФГБОУ ВО «Донецкий государственный университет» (протокол № 15 от 06 апреля 2023 г.).

Основные результаты диссертационного исследования докладывались и обсуждались на научно-практических форумах разных уровней – от региональных и вузовских конференций до международных съездов и симпозиумов: IV международной научной конференции «Психофизиологические и висцеральные функции в норме и патологии» (Киев, 2008),

международной научно-практической конференции «Физиологические механизмы адаптации человека» (Тюмень, 2010), XVIII съезде Украинского физиологического общества с международным участием (Одесса, 2010), III съезде физиологов СНГ (Ялта, 2011), Всероссийской молодежной конференции-школе «Нейробиология интегративных функций мозга» (Санкт-Петербург, 2011), XVII межгородской конференции «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2011), VII международном симпозиуме «Актуальные проблемы биофизической медицины» (Киев, 2012), научно-практической конференции «Актуальные вопросы теоретической медицины» (Сумы, 2012), VI конгрессе патофизиологов Украины с международным участием «От экспериментальных исследований до клинической патофизиологии» (Симферополь-Ялта, 2012), I международной научно-практической конференции «Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития» (Краснодар, 2013), XIX съезде Украинского физиологического общества им. П.Г. Костюка с международным участием (Киев, 2014), международной научной конференции «Механизмы функционирования физиологических систем» (Львов, 2014), международной научной конференции «Психофизиологические и висцеральные функции в норме и патологии» (Киев, 2014), VI международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» (Санкт-Петербург, 2014), I, II, III, IV, V, VI международной научной конференции «Донецкие чтения» (Донецк, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021), VII международной научно-практической конференции «Экология. Здоровье. Спорт» (Чита, 2017), III научно-практической конференции «Дни науки КФУ им. В.И. Вернадского» (Симферополь, 2017), X международной научно-практической интернет-конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Чита, 2019), XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2020), III Всероссийской научно-практической конференции «Физиология человека» (Чебоксары, 2020).

Декларация личного участия автора. Личное участие автора заключалось в разработке методологии проведения исследований и непосредственном проведении экспериментов в период 2010-2021 гг. Соискателем самостоятельно выполнен обзор и анализ научной литературы по теме диссертационной работы, что позволило обосновать актуальность и степень изученности проблемы, определить направление научного исследования, цель и задачи работы, методологические подходы. Диссертантом самостоятельно выполнены экспериментальные исследования, проведен анализ первичного материала, статистическая обработка результатов и систематизация полученных данных, разработка основных положений диссертационного исследования, написаны все разделы диссертации в полном объеме, подготовлены и проведены доклады на конгрессах и конференциях, обоснованы научные выводы и рекомендации для научного и практического использования полученных данных. В экспериментах на крысах разработан новый подход к патогенетической коррекции стероидной

миопатии, заключающийся в сочетанном введении в комплексе с ГК относительно безвредных для животного организма средств – аргинина или таурина или α -липоевой кислоты в дозах, эквивалентных умеренным терапевтическим для человека (1 г/сутки для таурина, 600 мг/сутки для α -липоевой кислоты и 1,5 г/сутки для аргинина).

В научных статьях, написанных в соавторстве с научным консультантом, диссертантом самостоятельно выполнены библиографический поиск, экспериментальные исследования, статистическая обработка, анализ полученных результатов и сформулированы выводы.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 63 работы, в том числе 32 статьи в журналах, соответствующих критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций (из них 10 – в журналах, входящих в перечень международных реферативных баз данных и систем цитирования) и 31 публикация – в других журналах и сборниках научных работ, подана заявка на 1 патент на изобретение в Российской Федерации (патент «Способ коррекции стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных», № заявки 2022125635).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 494 страницах печатного текста и выполнена по общепринятому для научных работ плану. Она включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 7 глав с изложением результатов собственных исследований и их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, списки условных сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 136 рисунками и содержит 129 таблиц. Библиографический указатель включает 981 источник (229 кириллицей и 752 латиницей).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1 Физиологические эффекты глюкокортикоидов в животном организме

Глюкокортикоиды (ГК), как и другие стероиды, являются жизненно необходимыми гормонами, оказывающими воздействие на все виды обмена веществ, реализацию срочных и долговременных адаптационных реакций, поведение и когнитивные функции, размножение [427, 518]. Наряду с половыми и тиреоидными гормонами, они участвуют в регуляции морфогенетических процессов как в эмбриональный, так и в постнатальный периоды онтогенеза животного организма [200, 602, 656], а, следовательно, координируют рост, дифференцировку различных структур, осуществляют контроль пролиферации и апоптоза многих типов клеток. Небольшие их количества обязательно необходимы для полноценной реализации большинства метаболических эффектов других гормонов: осуществления термогенного эффекта глюкагона и катехоламинов, липолитического, бронходилататорного и прессорного эффектов катехоламинов [656]. Кроме того, ГК наряду с другими стрессовыми гормонами (катехоламинами, антидиуретическим гормоном, ренин-ангиотензиновой системой, глюкагоном) играют определяющую роль в формировании реакций организма на стресс и обеспечивают неспецифическое повышение его резистентности [167].

Таким образом, ГК являются важными плейотропными регуляторами в организме, оказывающими влияние практически на все его органы и системы. С одной стороны, они участвуют в поддержании гомеостаза организма в нормальных условиях существования, с другой, – способны индуцировать изменение энергообмена, перераспределение субстратов окисления между различными органами и тканями, существенно повысить функциональные возможности различных структур и обеспечить развитие не только кратковременных функциональных, но и морфологических перестроек в них в условиях стресса.

1.1.1 Молекулярные механизмы действия глюкокортикоидов

Являясь стероидами, ГК способны проникать внутрь клеток-мишеней, где вступают во взаимодействие с цитозольными рецепторами, вызывают ремоделирование белков теплового шока HSP90 и HSP70 в составе рецепторного комплекса [498, 692, 704] и последующее фосфорилирование и ацетилирование рецептора, после чего комплекс «гормон-рецептор» транспортируется в ядро и выступает в качестве фактора, регулирующего транскрипцию [479, 759]. Белки теплового шока в составе ГК-рецептора обеспечивают конечные стадии его созревания, стабильность, определенную пространственную организацию, необходимую для проявления сродства к гормону, и облегчают связывание гормона [542].

Существует два типа цитозольных рецепторов для ГК – собственно ГК-рецепторы, проявляющие относительно низкое сродство к ГК и связывающиеся с ними при высокой их

концентрации в клетке-мишени (NR3C1-рецепторы, или GR), и рецепторы, проявляющие сродство как к ГК, так и минералокортикоидам (NR3C2-рецепторы, или MR); этот второй тип рецепторов проявляет более высокое сродство к ГК, чем GR, и в связи с этим связывается с ГК даже при относительно низкой их концентрации в клетке-мишени [369, 524]. Установлено, что при базальном уровне кортикостерона в плазме крови в клетках-мишенях с гормоном связываются преимущественно более высокочувствительные MR, тогда как при повышении концентрации ГК в крови, вызванном какими-либо воздействиями, начинается постепенное насыщение гормоном и более низкоаффинных GR [394].

Вместе с тем, такая дифференциация ГК-рецепторов достаточно условна и зачастую при реализации эффектов этих гормонов на клетки-мишени могут быть задействованы оба типа рецепторов, тогда как в некоторых эффектах – только низкоаффинные рецепторы GR. Так, например, ингибирование воспалительной реакции и активности иммунной системы осуществляется только через посредство GR, без участия MR [659].

Установлено, что GR и MR экспрессируются практически во всех типах клеток [355] с вариацией от 2000 до 30 000 сайтов связывания на клетку [76, 234, 485]. Самый высокий уровень экспрессии GR отмечен для Т-лимфоцитов, а MR – для клеток белой и бурой жировой ткани, головного мозга, сердца, печени и почек мыши и человека [524]. Между тем, баланс между GR и MR может изменяться при ряде состояний организма, что будет существенно влиять на выраженность и характер реакции органов-мишеней на действие ГК. Установлено, в частности, что острый стресс не влияет на экспрессию гена GR в головном мозге, тогда как хронический – приводит к уменьшению уровня мРНК гена, кодирующего GR в нервных клетках, и, как следствие, снижению их чувствительности к ГК [534]. Введение в организм дексаметазона, напротив, вызывало увеличение экспрессии гена, кодирующего GR в нейронах префронтальной коры [842]. Данные исследования указывают в пользу изменчивости характера ответных реакций тканей-мишеней на ГК в зависимости от стимуляции их специфическими лигандами. Таким образом, баланс между подтипами ГК-рецепторов в клетках-мишенях изменчив и определяет их чувствительность к действию этих гормонов.

Несмотря на то, что GR экспрессируется практически во всех типах клеток [339], наборы генов, контролируемых ГК в различных тканях-мишенях, существенно отличаются [455]. Разнятся также амплитуда, направленность, временная и дозовая зависимость ответа на ГК как для одного и того же гена в разных типах клеток-мишеней, так и для разных генов в одной и той же клетке-мишени [525]. Кроме того, комплекс ГК-GR обладает способностью образовывать несколько изоформ за счет альтернативного сплайсинга мРНК и использует альтернативные старты трансляции при протеосинтезе [698]. Так, в настоящее время известны две изоформы GR – GR α , представляющая собой классический белок, опосредующий широкий спектр биологических действий ГК, и GR β , локализуемая преимущественно в ядре и не связывающая

синтетические агонисты ГК. Установлено, что GR β способна регулировать экспрессию определенных генов независимо от активности GR α и по своему действию противоположна GR α [355, 472]. Обнаружено также, что в результате альтернативной инициации трансляции зрелой мРНК GR α и GR β могут появляться несколько изоформ GR с разными свойствами [355]. Так, например, было установлено, что изоформа GR α -C3 является наиболее эффективной для индукции апоптоза про-генов в остеосаркомных клетках человека, по сравнению с классическим GR α , тогда как GR α -D3, напротив, обладает низкой активностью в инициации тех же транскрипционных ответов [263]. Таким образом, разные изоформы GR способны модифицировать ГК-сигнализацию в клетках-мишенях. Наличие разных изоформ GR и разных акцепторных генов для комплекса ГК-GR в различных клетках-мишенях определяет высокую специфичность и большое разнообразие характера их ответа на ГК.

В настоящее время известны два основных молекулярных пути, с помощью которых ГК способны регулировать транскрипцию генов: геномный и негеномный. Первый осуществляется посредством димеризации и прямого связывания комплекса «ГК-рецептор» с ГК-реактивными элементами в промоторных участках определенных генов, что предопределяет ремоделирование хроматина и обусловленное этим либо усиление, либо ослабление транскрипционной активности этих генов [355, 704]. Действуя геномным путем, ГК способны дерепрессировать в различных клетках-мишенях до 5-7 генов [32, 427], что приводит к усилению синтеза в них определенных белков (в том числе, ферментов, структурных белков, цитокинов) и отражается на метаболизме клеток, их функциональной активности и тканевой регуляции. Установлено, в частности, что ГК обуславливают усиление синтеза белков, обладающих противовоспалительным эффектом: липокортина-1, интерлейкина-10, антагониста рецепторов интерлейкина-1, ингибитора NF- κ B, нейтральной эндопептидазы и некоторых других [29]. Кроме того, показано, что комплексы «ГК-рецептор» способны регулировать активность генов, контролирующих клеточный цикл, особенно G1/S-переход [954].

Негеномный путь регуляции ГК транскрипции генов реализуется в результате белок-белковых взаимодействий мономерных комплексов «ГК-рецептор» с другими транскрипционными факторами (например, AP-1, NF- κ B, IRF-3, STAT, CREB, NFAT, T-Bet и GATA-3) и ингибиторными белками, оказывающими прямое влияние на транскрипцию генов [262, 704]. Так, например, ГК, взаимодействуя с некоторыми факторами транскрипции (AP-1, NF- κ B), способны ингибировать активность провоспалительных генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и другие [354, 355, 419, 449, 558]. Благодаря отмеченным молекулярным механизмам действия ГК способны быстро угнетать продукцию арахидоновой кислоты, высвобождение простагландина E₂, медиаторов воспаления [263, 655].

Наряду с белок-белковым взаимодействием комплекса «ГК-рецептор» с транскрипционными факторами, раскрыты и другие пути реализации негеномных эффектов

ГК, осуществляющиеся через взаимодействие с липидами, цитозольными белками и мембранными рецепторами [94, 854, 955]. В частности, установлено, что специфическое связывание ГК с рецептором вызывает активацию PI-3K и Akt, что обуславливает активацию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), образование NO и NO-зависимое расслабление сосудов [462]. Некоторые негеномные эффекты ГК могут реализоваться в клетках-мишенях в результате активации киназ p38 MAPK, ERK1/2 (регулируемые внеклеточным сигналом серин / треонин протеинкиназы) и других, влияющих на экспрессию определенных генов [861]. Доказана возможность влияния ГК на стабильность мРНК, кодирующей белки, инициирующие воспалительные пути регуляции экспрессии тристетрапролина, обуславливающего дестабилизацию мРНК многих провоспалительных цитокинов и их деградацию [355]. Обнаружена способность ГК оказывать прямое влияние на физико-химические свойства плазматической мембраны (ее текучесть, активность ионных каналов), показано наличие в некоторых клетках специфических конструкций из митохондриальных белков и комплекса «ГК-рецептор» (MLScox – GFP – GR), инициирующих апоптоз [542].

Быстро реализующиеся негеномные эффекты ГК обнаружены во многих тканях млекопитающих: гладкомышечных клетках бронхов морской свинки [868], нейтрофилах человека [606], эпителии бронхов человека [906], клетках поджелудочной железы [873], центральной и периферической нервной системе [526, 627, 902], аденогипофизе [902].

Таким образом, несмотря на детальную расшифровку геномных и негеномных молекулярных механизмов действия ГК в разных типах клеток-мишеней, на сегодняшний день все же остаются непонятными некоторые механизмы внутриклеточной их сигнализации, в том числе реализующиеся в результате активации мембранных рецепторов или белок-белкового взаимодействия [355]. Между тем, понимание этих механизмов позволило бы отчасти объяснить не только существующее разнообразие эффектов ГК в разных клетках-мишенях, но и причины зависимости этих эффектов от типа клетки-мишени, ее функционального состояния, стадии клеточного цикла и других факторов.

Кроме того, более детальное изучение ГК-активируемых клеточных сигнальных путей даст новые возможности для разработки таргетных терапевтических препаратов, эффективно обеспечивающих подавление воспаления и иммуносупрессию [201]. В связи с этим продолжается исследование молекулярных механизмов действия ГК на лимфоидные клетки и реализацию воспалительных реакций [63, 115], остеогенез [587, 677, 708, 877, 956] и ряд других структур и процессов. В частности, сравнительно недавними исследованиями Baschant U. и соавт. [263] выявлен синергизм действия ГК с некоторыми членами семейства рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR): PPAR- α и PPAR- γ , состоящий в ингибиторном влиянии на NF- κ B- и IRF-3-зависимые таргетные гены. В связи с этим в настоящее время проводятся исследования по обработке ГК PPAR-лигандами, что может повысить их противовоспалительную активность.

Большое разнообразие внутриклеточных путей сигнализации ГК и их специфическая реализация в разных типах клеток-мишеней предопределяет сложность и многообразие системных эффектов ГК, рассмотрению которых посвящен следующий подпункт обзора литературы.

1.1.2 Системные эффекты глюкокортикоидов

Способность ГК геномным и негеномным путем изменять синтез в клетках-мишенях различных белков предопределяет разнообразные их системные эффекты: противовоспалительный, иммуносупрессорный и антиаллергический, морфогенетический, участие в регуляции обменных процессов и другие. Так, ослабление синтеза медиаторов воспаления и провоспалительных агентов под действием ГК обуславливает стабилизацию лизосомальных мембран, снижение капиллярной проницаемости, что предопределяет подавление воспаления и деструктивных процессов в тканях [29]. Подавление ГК продукции ряда регуляторных и эффекторных цитокинов, а также экспрессии молекул, обеспечивающих взаимодействие иммунокомпетентных клеток, усиление экспрессии эндонуклеаз, вызывающих апоптоз лимфоцитов, предопределяет их иммуносупрессорное действие [321, 426]. Вместе с тем, некоторыми исследователями показано, что острый стресс может обуславливать повышение в крови уровня провоспалительного цитокина – интерлейкина 1β [355], что указывает в пользу провоспалительных эффектов ГК при остром стрессе. Более того, этими же авторами [355] установлено, что постоянное введение ГК с целью противовоспалительной терапии может, напротив, привести к активации реакции гиперчувствительности замедленного типа и системному выбросу лимфоцитов и моноцитов из красного костного мозга.

К настоящему времени доказано участие ГК в регуляции свободнорадикальных процессов, в пользу чего свидетельствует их способность регулировать активность NO-синтазы [608], глутатионпероксидазы [718], каталазы [909], скорости продукции АФК [356], НАДФН-оксидазы [824], моноаминоксидазы [331]. Все это указывает в пользу важной роли физиологических и умеренно повышенных доз ГК в предотвращении оксидативного стресса.

ГК, наряду с другими стероидами и тиреоидными гормонами, жизненно необходимы для нормальной дифференцировки тканей в определенные периоды онтогенеза. Так, экспериментально доказана роль ГК в формировании мозга [602], щитовидной железы [597], индукции дифференцировки альвеолярных клеток, синтеза сурфактанта и его выделения на поверхность альвеол в последние месяцы эмбрионального развития плодов человека [118, 224]. ГК стимулируют развитие ферментных систем печени плода, включая ферменты глюконеогенеза и аминотрансферазы, созревание β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, эпителия тонкого кишечника и активность щелочной фосфатазы плода [656]. Кроме того, в период беременности ГК наряду с другими гормонами необходимы для нормальной дифференцировки секреторных отделов молочных желез матери, а, следовательно, подготовки их к лактации [656].

По завершении беременности повышение уровня кортизола в крови матери и плода и вторичное изменение продукции плацентарных стероидов и простагландина F₂ выступает в качестве одного из факторов, инициирующих родовую деятельность [224, 656]. Вместе с тем, терапевтические дозы ГК в период беременности могут вызывать пороки развития плода: в частности, нарушение нормального развития мозга или нёба [773].

Установлено участие ГК в созревании центральной нервной системы, формировании полноценных нейронных связей, развитии нейромедиаторных систем мозга [797, 955]. Кроме того, в неонатальный период ГК участвуют в индукции синтеза в эритроблестах человека гемоглобина А [656]. В экспериментах на неонатальных крысах в условиях *in vivo* показана способность гидрокортизона оказывать антиапоптозное действие в гиппокампе путем ослабления экспрессии проформы мозгового нейротрофического фактора (proBDNF), провоцирующей апоптоз, и соответственно смещения соотношения mBDNF/proBDNF в пользу антиапоптозной формы нейротрофина [21]. Такой эффект естественного ГК гидрокортизона авторы связывают с реализацией его действия через активацию MR клеток-мишеней, поскольку активация GR селективным их агонистом дексаметазоном не оказывала влияния на экспрессию proBDNF. Работами других исследователей установлено, что активация GR приводит к остановке нейрогенеза [448] и индуцирует апоптоз клеток зубчатой извилины гиппокампа [473], тогда как активация MR может защитить нейроны зубчатой извилины от опосредованного активацией GR апоптоза [473]. Следовательно, конечный эффект ГК на нервные клетки во многом зависит, во-первых, от баланса между GR и MR в них, а во-вторых, от дозы этих гормонов, предопределяющей реализацию внутриклеточного эффекта ГК через определенный тип ГК-рецепторов.

На экспериментальных моделях лабораторных животных установлено, что ГК играют важную роль в механизмах импринтинга/программирования, проявляющихся в отдаленном влиянии некоторых факторов в критические периоды онтогенеза [471]. Одним из доказательств участия ГК в этих механизмах служат исследования Онуфриева М.В. и соавт. [153], в которых показано, что неонатальный провоспалительный стресс у крыс, индуцированный инъекцией бактериального липополисахарида, приводил к повышению уровня кортикостерона и иммунореактивности интерлейкина-6 в гиппокампе, а также снижению экспрессии экзона IV BDNF в неокортексе. На основании обнаруженных изменений авторы предполагают, что избыточная доставка кортикостерона к гиппокампальным рецепторам и провоспалительные изменения, возникшие в результате неонатального провоспалительного стресса и сохраняющиеся при созревании мозга, выступают в роли принципиальных молекулярных механизмов, обуславливающих нарушения нейропластичности в ходе дальнейшего онтогенеза. В исследованиях на людях установлено, что введение ГК в период беременности существенно повышает вероятность развития артериальной гипертонии во взрослом возрасте у рожденных от таких матерей детей [689] и обуславливает снижение познавательных способностей детей в отдаленные сроки – в раннем школьном возрасте

[217]. К настоящему времени известно также, что ГК участвуют в эмбриональном программировании СД II типа, проявлений метаболического синдрома, некоторых нарушений функций центральной нервной системы, в том числе психических расстройств [178].

В последние годы появляются данные в пользу участия ГК в регуляции морфогенеза не только в эмбриональный и неонатальный периоды, но и у взрослых организмов. Так, в литературе имеются сообщения, согласно которым острый стресс увеличивает экспрессию BDNF в гиппокампе взрослых животных, что защищает нервные клетки от гибели [301, 832], тогда как хронический стресс, напротив, снижает уровень BDNF [388].

Установлено, что регуляция ГК морфогенетических процессов в организме осуществляется не только в результате их непосредственного влияния на эти процессы, но и взаимодействия с другими гормонами, участвующими в регуляции морфогенеза. Так, доказано совместное регулирующее влияние ГК и тиреоидных гормонов на ростовые процессы, пре- и постнатальное развитие, в том числе совместное их стимулирующее влияние на продукцию СТГ гипофизом в эмбриональный период [774]. Вместе с тем, в постнатальном периоде ГК, напротив, подавляют секреторную активность щитовидной железы как путем ослабления чувствительности аденогипофиза к тиреолиберину и соответственно угнетения продукции тиреотропного гормона (ТТГ) [200], так и посредством подавления активности дейодиназ и соответственно превращения тироксина в трийодтиронин в тканях-мишенях [887]. Кроме того, в постнатальном периоде ГК непосредственно подавляют продукцию СТГ аденогипофизом [911], а также понижают чувствительность периферических тканей к инсулину и инсулиноподобным факторам роста [656], что обуславливает ослабление анаболических процессов в хрящевой и костной тканях и, как следствие, замедление роста. Наряду с отмеченными эффектами, ГК оказывают непосредственное катаболическое действие на хрящевую, костную и скелетную мышечную ткани, снижают активность хондро- и остеобластов, что приводит к ослаблению хондро- и остеогенеза и, как следствие, некоторому замедлению роста [797].

Несмотря на то, что свое название ГК получили в связи с их способностью регулировать обмен глюкозы, в последующем были обнаружены их эффекты на все виды обмена веществ [200, 367]. Влияние ГК на углеводный обмен заключается в следующем. С одной стороны, они усиливают гликогенолиз в печени, что сопровождается выделением глюкозы и поступлением ее в кровотоки [200, 427]. С другой стороны, ГК уменьшают чувствительность периферических тканей к инсулину, что приводит к ослаблению эффектов инсулина на них, в том числе ослаблению способности инсулина усиливать поглощение глюкозы клетками [427, 653]. Такой эффект способствует сохранению определенной концентрации глюкозы в крови; при этом жизненно важные органы (сердце, головной мозг) и ткани с высоким уровнем активности и без инсулина проницаемы для глюкозы [427]. Кроме того, ГК увеличивают всасывание глюкозы в кровь из желудочно-кишечного тракта [58, 386, 758], что также способствует повышению

содержания глюкозы в крови и лучшему энергообеспечению жизненно важных и усиленно работающих органов.

Способность ГК увеличивать мобилизацию глюкозы в кровоток подобна влиянию катехоламинов на углеводный обмен и особенно важна в условиях стресса, когда нужно создать оптимальные условия для энергоснабжения жизненно важных и интенсивно функционирующих органов. Вместе с тем, в отличие от катехоламинов, ГК способны повышать уровень глюкозы в крови без существенного опустошения углеводных ресурсов печени благодаря способности стимулировать глюконеогенез в ней [200, 571]. При этом ГК одновременно, усиливая катаболизм белков в мышечной, костной, лимфоидной тканях и коже, увеличивают мобилизацию аминокислот (субстратов глюконеогенеза) в кровь и тем самым создают благоприятные условия для синтеза глюкозы в печени [200, 427]. Данный эффект ГК на углеводный обмен важен при любых стрессовых воздействиях, когда нужно создать оптимальное энергетическое обеспечение жизненно важных и усиленно работающих органов, в том числе при голодании [167].

Несмотря на то, что ГК, подобно тиреоидным гормонам, способны проникать внутрь клеточ-мишеней и выступать в качестве молекулярного фактора инициации транскрипции, их результирующим эффектом на клетку-мишень не всегда является анаболический. Более того, в некоторых тканях и структурах организма (скелетной мышечной, лимфоидных органах, коже) эти гормоны, напротив, усиливают катаболизм белков путем повышения экспрессии генов, кодирующих ферменты протеолиза [427]. Высвобождающиеся при этом аминокислоты используются для синтеза белков в печени, усиленно работающих органах, а также как субстраты глюконеогенеза.

ГК облегчают и потенцируют липолитический эффект катехоламинов на жировые депо, что обуславливает усиление распада жиров в них и сопровождается увеличением перехода свободных жирных кислот (СЖК) в кровь и соответственно улучшением условий снабжения ими периферических тканей [200]. Кроме того, ГК понижают чувствительность периферических тканей к инсулину [797], в результате чего ослабляется жиросберегающее действие инсулина на жировые депо, что также способствует усилению липолиза в них и связанному с этим повышению содержания жирных кислот в крови.

Таким образом, ГК оказывают в целом субстратмобилизующее действие и тем самым способствуют повышению содержания субстратов окисления (прежде всего, глюкозы и жирных кислот) в крови. Кроме того, понижая чувствительность периферических тканей к инсулину, они увеличивают доступность глюкозы для нервных клеток и клеток жизненно важных и усиленно работающих органов. Такие эффекты ГК особенно важны в период острого стресса.

Вместе с тем, в отличие от катехоламинов, ГК обеспечивают развитие не только срочных, но и долговременных адаптационных реакций, что обусловлено их способностью мобилизовать аминокислоты в кровь за счет усиления катаболизма белков в ряде периферических тканей (скелетной мышечной, лимфоидной и некоторых других) [797].

Частично эти аминокислоты используются для глюконеогенеза, а частично – поглощаются интенсивно работающими при стрессе органами и используются для биосинтеза белков в них, а, значит, развития гипертрофии этих органов.

ГК, наряду с минералокортикоидами, участвуют в регуляции водно-солевого обмена. В частности, они усиливают обратную реабсорбцию натрия и вслед за ним воды из первичной мочи путем увеличения экспрессии гена, кодирующего натриевый канал, в эпителии дистального отдела канальцевой системы нефронов [200]. Эти натриевые каналы встроены в апикальные поверхности канальцевых клеток и пассивно транспортируют Na^+ внутрь этих клеток в котранспорте с K^+ или H^+ , экскретируемыми в просвет канальца. При этом, скорее всего, вторично, вследствие усиления поступления натрия в канальцевые клетки, в них возрастает и экспрессия генов, кодирующих Na^+/K^+ -насосы, что облегчает откачивание натрия из канальцевых клеток в кровоток [32]. Кроме того, ГК, действуя через мембранные рецепторы канальцевых клеток, повышают активность Na^+/K^+ -обменника, что также сопровождается усилением обратной реабсорбции натрия из первичной мочи [32, 656]. Вместе с тем, в норме из-за метаболизма в почках ГК оказывают весьма слабый минералокортикоидный эффект, но в случае их выраженного избытка они способны оказывать антидиуретическое действие, задерживая натрий и, как следствие, воду в организме [427]. Гораздо меньшим антидиуретическим эффектом, в сравнении с естественными ГК, обладают синтетические их аналоги, являющиеся селективными агонистами GR, в частности дексаметазон [29].

Установлено, что ряд эффектов ГК может быть дозозависимым. Так, в исследованиях на изолированных полосках рога матки небеременных крыс Сазоновым А.В. и соавт. [175] показано, что гидрокортизон, добавляемый в среду инкубации в одних концентрациях (10^{-10} , 10^{-9} и 10^{-5} г/мл) ингибирующе действовал на спонтанную сократительную активность миоцитов матки, тогда как в других (10^{-11} , 10^{-8} и 10^{-6} г/мл) – не оказывал существенного влияния. Данное противоречие авторы объясняют возможной реализацией внутриклеточных эффектов гидрокортизона на миоциты путем зависимой от дозы активации разных сигнальных путей.

Подводя итог данной главе обзора литературы, необходимо отметить, что многие молекулярные и системные эффекты ГК, несмотря на их удивительное разнообразие, достаточно хорошо изучены. К настоящему времени сформировалось четкое представление о необходимости этих гормонов в регуляции всех видов обмена веществ в организме, осуществлении морфогенетических процессов, полноценной реализации эффектов других гормонов, а также развитии срочных и долговременных адаптационных реакций при действии различных стрессовых факторов. Вместе с тем, терапевтические дозы ГК, особенно длительно вводимые в организм, в отличие от физиологических и умеренно повышенных при стрессе доз, оказывают совсем иные системные эффекты, что будет детально рассмотрено в следующем пункте литературного обзора.

1.2 Негативные эффекты терапевтических доз глюкокортикоидов в животном организме

Широкое применение ГК в клинической практике началось с середины прошлого века (с 1948 г.), когда ревматологами из клиники Мейо (Хенчем и Кендаллом) был обнаружен мощный противовоспалительный эффект этих гормонов при лечении ревматоидного артрита. Несмотря на достижения в области современной фармакотерапии воспалительных заболеваний, ГК и по сей день остаются наиболее эффективными из существующих противовоспалительных средств в лечении тяжёлых и инвалидизирующих или потенциально смертельных патологий [459, 595]. В частности, эти гормоны зачастую выступают в качестве жизненно необходимых препаратов в терапии ряда заболеваний дыхательной, иммунной систем, кроветворных органов, соединительной ткани, кожи [98]. Причем это единственные лекарственные средства, способные оказывать очень быстрый, выраженный и долго сохраняющийся противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект [190].

Вместе с тем, используемые в клинической практике терапевтические дозы ГК, в десятки раз превышающие естественные физиологические их концентрации в организме, наряду с полезными терапевтическими эффектами (иммуносупрессивным, антиаллергическим, противовоспалительным, анальгезирующим), оказывают и негативное влияние на ряд структур организма. И, в первую очередь, это негативное влияние распространяется на ткани и органы, в которых ГК усиливают катаболизм белков – скелетную мышечную ткань, лимфоидные органы, кожу [427]. Кроме того, ГК-терапия, особенно длительная, как правило, сопровождается и сложными обменными нарушениями в связи с регулирующим влиянием ГК на концентрацию и активность определенных ферментов в клетках-мишенях, а также на секрецию и проявление эффектов других гормонов [200].

Наряду с высокими дозами ГК, одним из патологических факторов ГК-терапии, в некоторой степени предопределяющей появление побочных негативных эффектов, является несоответствие их введения в организм существующим физиологическим ритмам естественной их секреции. Так, известно, что в реальных условиях имеет место импульсный характер секреции ГК с периодом примерно в 1 ч (инфранианный ритм) [749] и циркадианный ритм их секреции (максимум секреции приходится на предутренние часы, а минимум – на вечерние) [679]. Более того, установлено, что характер пульсаций секреции ГК в естественных физиологических условиях может модулироваться в зависимости от генотипа организма, его пола и возраста [348], а, следовательно, является изменчивым и адаптируется под текущие физиологические состояния организма. Естественная цикличность секреции ГК в животном организме, наряду с физиологичностью их доз, необходима для нормальной реализации их эффектов. Экзогенная гормональная стимуляция высокими дозами ГК может приводить к искажению характера транскриптома клеток-мишеней и, следовательно, вызывать нежелательные физиологические последствия [139].

Кроме того, определенную роль в развитии патологических побочных реакций при ГК-терапии имеет и возраст организма, поскольку эффекты терапевтических доз ГК на определенные физиологические процессы во многом зависят от периода онтогенеза. Так, в экспериментах на крысах Cassol V. и соавт. [317] показано, что в неонатальный период достаточно всего трех инъекций дексаметазона для необратимой (или частично обратимой) задержки соматического роста вплоть до взрослого состояния, тогда как в препубертатный период синтетический ГК лишь кратковременно задерживал рост тела.

Наконец, при ГК-терапии зачастую используются синтетические ГК, гораздо более активные, чем естественные, проявляющие высокий аффинитет к GR, а, следовательно, формирующие с рецепторами в клетках-мишенях долго существующий комплекс и к тому же медленно метаболизирующиеся ферментными системами печени и периферических тканей [29]. Все это, наряду с мощными и пролонгированными лечебными эффектами терапевтических доз ГК, предопределяет целый комплекс побочных негативных их воздействий на организм.

Несмотря на большое разнообразие возможных негативных эффектов терапевтических доз ГК на животный организм, на первый план выступают расстройства со стороны обмена веществ, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и определенные психические нарушения, обусловленные изменениями в центральной нервной системе.

Так, в литературе имеются многочисленные сообщения [151, 213, 268, 674, 715, 787] относительно стойкой гипергликемии на фоне понижения чувствительности периферических тканей к инсулину при гиперкортицизме, что может служить причиной развития инсулиннезависимого СД [151, 213]. Стойкая же гипергликемия, возникающая при длительной ГК-терапии, обуславливает истощение β -клеток островков Лангерганса и может индуцировать инсулинзависимый СД. Кроме того, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину под действием ГК и возможная развивающаяся со временем инсулиновая недостаточность предопределяют преимущественное использование ими СЖК в качестве субстратов окисления, что существенно увеличивает риск повреждения клеток продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [427].

Кроме того, у большинства пациентов с гиперкортицизмом развивается гиперлипидемия, обусловленная усилением липолиза в жировой ткани [379] и инсулинорезистентностью печени и жировой ткани [926]. Оба эти фактора приводят к повышению уровня СЖК и триглицеридов в плазме крови [926] и печени [711]. ГК модулируют распределение жира в организме вследствие изменения активности ГК-чувствительной липазы и липопротеиновой липазы [680], а также биологию жировой ткани путем влияния на секрецию адипокиназ непосредственно и вследствие инсулинорезистентности [413].

Все эти изменения липидного обмена под действием ГК приводят, с одной стороны, к накоплению висцерального жира в организме, а с другой – к более быстрому прогрессированию

атеросклероза и повышению вероятности сердечно-сосудистых расстройств [8]. Отмеченные нарушения обменных процессов, по некоторым данным [344], сохраняются у людей и в дальнейшем (на протяжении 5 лет), даже после нормализации уровня ГК в крови.

ГК-терапия, особенно длительная, предопределяет усиление катаболических процессов в скелетной мышечной ткани, лимфоидных органах и коже, что обуславливает их дистрофические изменения и, как следствие, развитие миопатии, частичную атрофию тимуса, лимфатических узлов и селезенки, ослабление иммунореактивности, истончение кожи [427]. Наряду с нарушением протеосинтеза в отмеченных структурах, терапевтические дозы ГК индуцируют апоптоз их клеток и нарушают их функциональную активность. Так, исследования на культуре фибробластов кожи крыс [131] выявили способность селективного агониста GR дексаметазона негеномным путем ингибировать работу Na^+/H^+ -обменника в плазматической мембране, что обуславливает ацидоз и последующий апоптоз клеток. Кроме того, в этой же работе [131] установлена способность дексаметазона повышать уровень внутриклеточного кальция в фибробластах преимущественно за счет усиления его поступления из внеклеточной среды, что может индуцировать кальциевую триаду и гибель клеток.

Установлена способность ГК подавлять продукцию цитокинов и цитокиновых рецепторов [29, 184] иммунокомпетентными клетками, что предопределяет нарушение их дифференцировки и функциональной активности. Высокие дозы ГК тормозят дифференцировку и нарушают кинетику Т-лимфоцитов, снижают их цитотоксическую активность [63, 116, 263, 416], ингибируют пролиферацию эффекторных и регуляторных Т-клеток после специфической антигенной стимуляции [709]. Несмотря на то, что плазматические клетки более устойчивы к действию ГК, чем Т-лимфоциты, введение высоких доз метилпреднизолона все же тормозит синтез иммуноглобулинов и усиливает их катаболизм [350].

Таким образом, терапевтические дозы ГК, нарушая функционирование Т- и В-систем иммунитета, обуславливают снижение иммунореактивности организма и повышают его подверженность инфекциям.

Терапевтические дозы ГК зачастую обуславливают нарушения водно-электролитного обмена в организме. В частности, в связи со слабым минералокортикоидным действием ГК [200], высокие их дозы вызывают задержку натрия и, как следствие, воды в организме, но при этом усиленное выделение калия с мочой и развитие гипокалиемии [29, 70]. Гипернатриемия и гиперволемиа могут служить причинами отеков и артериальной гипертензии у больных с гиперкортицизмом, тогда как гипокалиемия обуславливает снижение возбудимости возбудимых структур, в том числе мышечных волокон, и мышечную слабость.

ГК при длительном приеме вызывают развитие гипокальциемии, понижая всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте и усиливая его экскрецию почками за счет ослабления всасывания витамина D в тонком кишечнике и преобразования его в кальцитриол [580, 642].

Данный эффект, с одной стороны, на фоне ослабления белкового синтеза в костной ткани является одной из причин остеопороза, а, с другой стороны, может способствовать мышечной слабости. Кроме того, гипокальциемия предопределяет компенсаторное повышение секреции паратгормона, одним из эффектов которого является повышение активности остеокластов и обусловленное этим усиление резорбции межклеточного вещества костной ткани, что приводит к уменьшению содержания кальция в ней и понижению минеральной плотности кости.

Эндогенный и ятрогенный гиперкортицизм способствуют увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [935]. При этом на развитие этих патологий и степень их тяжести существенно влияют доза, кумулятивная доза, продолжительность приема и путь введения ГК [640].

Патогенез сердечной кардиомиопатии при гиперкортицизме до конца не ясен. В литературе имеются сообщения [284] относительно определенной роли электролитных расстройств в его генезе: а именно, гипокалиемия и гипернатриемия могут вызывать некроз кардиомиоцитов. Некоторые авторы [50] считают, что в основе кардиомиопатии при гиперкортицизме лежат энергетические нарушения в кардиомиоцитах, вызванные расстройством митохондриального окисления и обуславливающие энергодефицит, влекущий за собой не только нарушение процессов сокращения и расслабления, но и белкового синтеза.

Избыток ГК в организме зачастую обуславливает развитие артериальной гипертензии в силу многих причин: гипернатриемии, стимуляции синтеза ангиотензиногена печенью и гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы вследствие минералокортикоидной активности ГК, ГК-зависимой вазоконстрикции, индуцированной симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой системами, усиления продукции катехоламинов мозговым веществом надпочечников и повышения чувствительности сердца и сосудов к ним вследствие увеличения экспрессии адренорецепторов и эндотелина [8, 105]. Повышение артериального давления при гиперкортицизме, с одной стороны, предопределяет большую нагрузку сопротивлением на сердце, вызывая процессы ремоделирования миокарда, которые в условиях энергодефицита провоцируют кардиосклероз, а, с другой, – увеличивает риск инсульта и инфаркта.

Кроме того, гиперкортицизм обуславливает снижение активности калликреин-кининовой системы и повышение свертывающей активности крови [208, 284], что увеличивает риск развития тромбозов. В частности, у людей с ятрогенным гиперкортицизмом наблюдается более высокий уровень в крови фактора Виллебранда, α_2 -антиплазмина, фибриногена и плазменных факторов свертывания VIII, IX, XI и XII и сниженная фибринолитическая активность крови, о которой свидетельствует пониженное содержание в крови факторов PAI-1 и tPA [402]. Наконец, развитию сердечно-сосудистых патологий при гиперкортицизме способствует нарушение липидного обмена и связанная с этим гиперхолестеринемия в плазме крови, предопределяющая атеросклеротическое повреждение сосудов.

Одним из наиболее частых и опасных осложнений эндогенного или ятрогенного гиперкортицизма является остеопороз, возникающий по причине индукции под влиянием избыточных концентраций ГК апоптоза остеобластов и ослабления их синтетической активности, что предопределяет уменьшение содержания оссеина в межклеточном веществе костной ткани [23, 69, 489]. В частности, установлено, что терапевтические дозы ГК тормозят развитие остеобластов, выработку ими коллагена I типа и ИФР-I, угнетают анаболический эффект трансформирующего фактора роста β , ингибируют Wnt-путь и индуцируют апоптоз остеобластов и остеоцитов [828]. Уменьшение содержания коллагена I типа в межклеточном веществе костной ткани на фоне гипокальциемии, индуцирующей повышенную секрецию паратгормона, активирующего остеокласты и способствующего мобилизации кальция из костной ткани в кровь, вызывают уменьшение минеральной плотности кости [23].

Наряду с усилением апоптоза остеобластов при гиперкортицизме наблюдается повышение активности и продолжительности жизни остеокластов в результате модуляции терапевтическими дозами ГК ядерного фактора κB (NF- κB) и активатора протеина-1, что приводит к усилению резорбции кости [780]. Пониженная минеральная плотность кости в сочетании с миопатией предопределяют увеличение частоты падений больных гиперкортицизмом, сопровождающихся зачастую переломами даже при низкой травматичности падений.

Наряду с вегетативными расстройствами, при гиперкортицизме возможны и определенные психические нарушения, обусловленные негативным влиянием высоких доз ГК на нервную систему. В частности, к настоящему времени сформировалось предположение, что нейродегенеративное действие терапевтических доз длительно вводимых ГК, особенно на гиппокамп, предопределяет развитие различных нейропсихических расстройств [492]. Подтверждением этому предположению служат как разнообразные клинические наблюдения за людьми, проходящими ГК-терапию, так и экспериментальные исследования на животных. Так, в экспериментах на крысах установлено, что высокие концентрации ГК в организме ускоряют гибель нейронов, вызванную инфузией нейротоксинов [798] и ишемией [799]. Наблюдения на людях, подвергавшихся воздействию экзогенных ГК или страдающих синдромом Кушинга, выявили дефицит кратковременной памяти [639, 947], что косвенно указывает в пользу частичного повреждения нейронных цепей, прежде всего, в области гиппокампа. Установлено также, что даже после однократной дозы дексаметазона (1 мг) или кортизола (10 мг) у людей возникают временные когнитивные расстройства [947], не являющиеся следствием нейродегенерации, а развивающиеся в результате влияния ГК и их метаболитов на рецепторы к гамма-аминомасляной кислоте [746]. И, действительно, в литературе имеются сообщения относительно способности ГК оказывать влияние на центральную нервную систему через модуляцию эффектов нейротрансмиттеров. В частности, установлено, что ГК потенцируют высвобождение и ингибируют обратный захват глутамата, повышают экспрессию ионотропных рецепторов для глутамата – NMDA-рецепторов [649].

Индукцированная глутаматом и потенцированная серотонином активация NMDA-рецепторов без должного ингибирования гамма-аминомасляной кислотой приводит к транспорту кальция внутрь нервных клеток, что обуславливает деполимеризацию их цитоскелета, функциональные расстройства и может вызвать гибель нейронов.

В литературе встречаются исследования [70], посвященные сравнительному анализу выраженности нарушений в организме при эндогенном и ятрогенном гиперкортицизме, в которых установлена большая выраженность расстройств при эндогенной форме патологии. Вместе с тем, эти авторы сравнивали выраженность нарушений у больных гиперкортицизмом, существенно отличающихся длительностью течения патологии / или приема ГК. В частности, больные с эндогенным гиперкортицизмом страдали данной патологией в течение 4-5 лет, тогда как люди с ятрогенным гиперкортицизмом применяли ГК только на протяжении 1 месяца. В связи с этим можно заключить, что первостепенную роль в генезе сопутствующих гиперкортицизму расстройств имеют не только форма гиперкортицизма, принимаемые дозы ГК / или тяжесть эндогенного гиперкортицизма, но и длительность этого состояния. В пользу зависимости выраженности негативных эффектов терапевтических доз ГК от длительности их введения в организм свидетельствуют исследования Zhao Y. и соавт. [974], которые в экспериментах на мышцах установили, что ежедневное введение кортикостерона на протяжении шести дней оказывало антидепрессантное действие, тогда как введение этого препарата в течение 18 или 36 дней – напротив, выраженное продепрессантное действие.

Подводя итог данной главе обзора литературы, необходимо заключить, что длительный прием ГК в высоких дозах и особенно синтетических их аналогов, зачастую приводит к целому ряду негативных побочных эффектов, таких как остеопороз и патологические переломы костей, миопатия, СД, атрофические изменения кожи, ожирение по кушингоидному типу, глаукома и катаракта, задержка роста у детей, гипертензия, сердечные расстройства и другие [661, 760].

До сих пор основные усилия по решению проблемы нежелательных побочных эффектов ГК-терапии были направлены на поиск новых высоко селективных лигандов GR [255, 259, 792], действие которых может быть ограничено определенными функциональными группами генов-мишеней для комплекса ГК-GR, а также на разработку средств избирательного влияния на кофакторы, вовлеченные в ГК-регуляцию определенных генов [846]. Кроме того, в последнее время уделяется внимание оптимизации схем введения естественных ГК, воспроизводящих не только естественные циркадианные [523], но и ультрадианные ритмы их секреции [781], что позволит максимально приблизить эффекты экзогенно вводимых гормонов к реализующимся в естественных условиях. Предполагается, что развитие этих подходов поможет минимизировать негативные последствия ГК-терапии [480, 781].

Вместе с тем, ряд негативных побочных эффектов терапевтических доз естественных и особенно синтетических ГК на структуры, в которых эти гормоны проявляют выраженное катаболическое действие, с помощью перечисленных подходов решить вряд ли удастся. В

частности, для определения способов коррекции метаболических и функциональных нарушений в костной, скелетной мышечной тканях необходимо четкое понимание патогенеза этих расстройств, что может открыть новые возможности для их компенсации. В связи с этим в следующем пункте литературного обзора мы сочли необходимым проанализировать современные данные относительно механизмов развития стероидной миопатии.

1.3 Патогенез стероидной миопатии

1.3.1 Клинические проявления и частота встречаемости стероидной миопатии при лечении глюкокортикоидами

Прием ГК в терапевтических дозах, особенно длительный, зачастую сопровождается развитием стероидной миопатии, затрагивающей у человека, как правило, проксимальные мышцы конечностей [99, 162, 843]. Миопатия и низкотравматичные переломы рассматриваются как значимые клинические проявления и тяжелые осложнения гиперкортицизма [26]. Распространенность стероидной миопатии среди пациентов, получающих длительную ГК-терапию, достаточна высока. Так, Мак V.H.F. и соавт. [626] выявили слабость четырехглавой мышцы бедра у 21 % пациентов, страдающих бронхиальной астмой и в связи с этим регулярно получающих ГК. Вместе с тем, при тщательном расспросе жалобы на регулярное ощущение слабости в ногах были отмечены у большинства (65 %) пациентов, принимавших ГК более 1 года [626]. По данным Sinkiewicz A. и соавт. [848], случаи дисфонии, свидетельствующие в пользу миопатии мышц гортани, встречались у 70 % больных бронхиальной астмой, длительно получавших ингаляционные ГК. В литературе имеются сообщения [2], согласно которым мышечные патологии и в том числе слабость мышц тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей может быть первым симптомом гиперкортицизма, предшествующим другим клиническим его проявлениям.

Определяющими факторами развития стероидной миопатии при приеме ГК ряд авторов [162, 365] считают длительность их введения в организм, принимаемый тип стероида (естественный или фторсодержащий аналог), регулярность и способ (ингаляционный или системный) приема препарата, а также его дозу. Так в исследовании Полуниной А.Г. и соавт. [162] установлено, что клинические проявления стероидной миопатии возникают только у пациентов, ежедневно получавших ингаляционные ГК в течение как минимум 1 года. Кроме того, в литературе высказывается мнение [29, 162], согласно которому ингаляционные ГК более безопасны в плане развития нежелательных побочных эффектов, в том числе миопатии, чем системные. Тем не менее, ряд авторов [283, 626] свидетельствуют в пользу того, что умеренные проявления стероидной миопатии одинаково выражены у пациентов, принимающих ГК системно и ингаляционно.

Decramer M. и соавт. [365] указывают на дозозависимость миопатического эффекта ГК вне зависимости от способа введения препарата. Вместе с тем, другие авторы [914] не выявили прямой корреляции между развитием миопатии и дозой ГК: в частности, по их данным, прием преднизона в дозе всего 10 мг/сутки сопровождался развитием миопатии у больных. Более того, в литературе описаны и казуистические случаи острой стероидной миопатии даже после однократного приема ГК в относительно небольших дозах: 20-24 мг метилпреднизолона [546] и 1 мг бетаметазона [870]. Острая стероидная миопатия характеризуется непредсказуемостью и неоднородностью течения, иногда развивается в течение 1-3 дней после однократного приема даже невысоких доз ГК [469].

Признаки стероидной миопатии, по некоторым данным [93, 199], обратимы после устранения гиперкортицизма, но характеризуются медленным регрессом (в течение 1-2 лет). Проявления острой стероидной миопатии, развивающейся после 1-3-кратного введения терапевтических доз ГК, как правило, полностью регрессируют спустя 1 месяц после прекращения введения препарата [870]. Вместе с тем, в литературе встречаются и сообщения [745] о длительной сохранности мышечных нарушений, выделении креатина и креатинина с мочой, свидетельствующем о повреждении мышечной ткани, после адреналэктомии у больных болезнью Иценко-Кушинга, хотя выраженность этих изменений постепенно ослабевала. Более того, снижение массы мышц, особенно нижних конечностей, выявляется даже при субклиническом гиперкортицизме [553], что свидетельствует в пользу неблагоприятного влияния на метаболизм скелетных мышц даже незначительного избытка кортизола.

Несмотря на сложность патогенеза стероидной миопатии, в настоящее время принято считать, что в основе мышечных расстройств при гиперкортицизме лежат, прежде всего, поражения собственно мышечной ткани [2, 44, 514]. Вместе с тем, в литературе имеются и указания [5, 88, 147, 186] в пользу возможных синаптических нарушений и повреждения собственно мотонейронов при избытке ГК, предопределяющих не только миогенный, но и неврогенный характер поражения нервно-мышечной системы при гиперкортицизме.

Стероидная миопатия проявляется изменением электрофизиологических и функциональных параметров скелетных мышц, метаболических процессов в мышечных волокнах и морфологическими перестройками в мышцах, носящими очаговый характер [88, 162]. Насчет первичности каких-то из этих проявлений при манифестации стероидной миопатии единого мнения не существует. Так, некоторые авторы [5, 147, 186, 273] указывают в пользу первичности электрофизиологических расстройств мышечных волокон, возникающих еще до существенных изменений мышечной силы, тогда как другие [90, 199, 469, 944] наблюдали выраженные функциональные нарушения в определенных мышцах больных ятрогенным гиперкортицизмом без существенных изменений электрофизиологических их параметров.

Вместе с тем, начало стероидной миопатии обычно незаметно, и нет никаких специфических лабораторных данных, однозначно указывающих в пользу ее развития. Так,

биохимическая диагностика стероидной миопатии весьма затруднительна в связи с нормальными значениями многих параметров, изменяющихся обычно при повреждении мышечной ткани другого генеза. Отличительной чертой стероидной миопатии может быть возникновение креатинурии [364, 533] на фоне, как правило, нормальной концентрации мышечных ферментов, включая креатинфосфокиназу (КФК) и альдолазу (они редко бывают повышены), возможно повышение концентрации лактатдегидрогеназы в крови [364]. В то же время в литературе встречаются и сообщения, согласно которым креатинурия не всегда сопровождает стероидную миопатию [836]. Кроме того, до появления клинических признаков стероидной миопатии невозможно обнаружить ее начало ни на основании мышечного тестирования, ни с помощью электромиографии [271], отсутствуют и дифференциальные анатомопатологические признаки стероидной миопатии, позволяющие выявить ее на основании данных биопсии [724]. В то же время в последние годы появляются сведения относительно возможной перспективности метода количественного ультразвукового исследования скелетных мышц в ранней диагностике стероидной миопатии [635]. Однако этот подход требует дальнейшего изучения.

Установлено также, что не все мышцы одинаково вовлекаются в миопатический процесс: в наибольшей степени страдают мышцы тазового пояса и проксимальные мышцы нижних конечностей, в меньшей мере – мышцы плечевого пояса и верхних конечностей [2, 93]. В исследовании на хомяках, получавших триамцинолон в течение 3-х недель, показана атрофия мышечных волокон типа Па (в камбаловидной мышце и длинном разгибателе пальцев) и типа Пб (в диафрагме), но при этом не наблюдалось уменьшения поперечного сечения мышечных волокон типа I [943]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях на кроликах, получавших на протяжении 10 дней триамцинолон (3 мг/кг), для которых было характерно уменьшение диаметра мышечных волокон II типа и увеличение содержания жира и соотношения межклеточного пространства к диаметру мышечных волокон в икроножной мышце [474].

В то же время в исследованиях на крысах показано, что дексаметазон оказывает примерно одинаковое влияние на внеклеточный компонент скелетных мышц как быстрого, так и медленного типа, т.е. влияние ГК на межклеточный компонент, в отличие от влияния на сами мышечные волокна, не зависит от гистохимического профиля мышцы и проявляется в ослаблении синтеза коллагена внеклеточного матрикса [770]. В других исследованиях обнаружено увеличение содержания соединительной ткани между мышечными волокнами и количества субсарколеммальных и центральных ядер, при этом атрофия мышечных волокон вопреки общепринятому мнению не ограничивалась только лишь волокнами типа Пб [364]. В определенной степени подтверждает эти данные и работа Саперга М. и соавт. [314], в которой выявлена атрофия не только быстрой (широчайшей мышцы бедра), но и медленной (камбаловидной) мышцы у мышей, получавших дексаметазон (5 мг/кг/сутки). Вместе с тем, эти авторы [314] отмечают, что дистрофические изменения в камбаловидной мышце наступают

спустя более длительный период введения синтетического ГК (спустя 15 дней), чем в быстрой мышце (спустя 7 дней).

В исследованиях на крысах с моделью миопатии, вызванной денервацией скелетных мышц и введением ГК, показана тяжелая мышечная атрофия как камбаловидной (медленной), так и передней большеберцовой (быстрой) мышц и значительный апоптоз как в интерстециальных ядрах, так и в ядрах мышечных волокон, при этом в передней большеберцовой мышце наблюдалось повышение активности каспаз-3 и 8, в то время как независимые от каспаз белки – эндонуклеаза G (EndoG) и фактор, индуцирующий апоптоз (AIF), – не изменялись ни количественно, ни по локализации в мышечных волокнах; антиапоптотические белки – белки теплового шока (HSP-70, HSP-27) и репрессор апоптоза с доменом рекрутирования каспаз (ARC) – были повышены в камбаловидной мышце в сравнении с передней большеберцовой. Данные факты свидетельствуют в пользу разных механизмов индукции апоптоза в быстрых и медленных скелетных мышцах при денервационной и стероидиндуцированной миопатии, что обуславливает и разные подходы к их лечению [261].

Кроме того, некоторыми авторами установлен факт апоптоза в дифференцированных скелетных мышцах (в том числе в медленной – камбаловидной) после 9-дневного введения триамцинолона, и эта индукция апоптоза мышечных волокон под действием ГК может быть обусловлена повышением экспрессии антигена Fas в них [583]. В более поздней работе этих же авторов [582] было показано, что в камбаловидной мышце крыс с миопатией, индуцированной триамцинолоном, апоптоз мышечных волокон может запускаться сигналами лиганда Fas-Fas и стимулироваться в основном сверхэкспрессией проапоптотических молекул FADD и каспазы 8 с участием внешнего пути, что указывает в пользу прямого негеномного действия ГК на клеточные мембраны, приводящего к клеточному апоптозу.

Таким образом, стероидная миопатия на начальных этапах своего развития, до появления клинических симптомов, может никак не проявляться, а механизмы ее генеза разнообразны и до конца не понятны.

1.3.2 Метаболические нарушения в мышечных волокнах под влиянием терапевтических доз глюкокортикоидов

Несмотря на сложность и разнообразие проявлений стероидной миопатии, одним из наиболее типичных ее признаков является мышечная дистрофия [91, 199, 440], но механизмы ее развития до конца не известны. Изначально высказывалось предположение, что ГК оказывают влияние на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата, в первую очередь, путем воздействия на процессы белкового синтеза и изменения ДНК-зависимого синтеза РНК [92, 651]. И, действительно, в дальнейшем было установлено, что терапевтические дозы ГК ослабляют синтез белков в мышечных волокнах и усиливают протеолиз в них путем усиления

экспрессии генов, кодирующих ферменты протеолиза, а также повышая активность этих ферментов [75, 768, 809]. В частности, исследованиями Kaasik P. и соавт. [529] показано, что ГК, повышая активность щелочной протеиназы, вызывают деградацию тяжелых цепей миозина и изменения в составе их изоформ, что приводит к частичной деструкции миофибрилл. Кроме того, представителями этой же лаборатории [821] выявлено, что введение дексаметазона (1 мг/кг, на протяжении 10 дней) крысам обуславливало снижение скорости синтеза изоформы тяжелой цепи миозина MyHC IIb и повышение ее чувствительности к щелочной протеиназе, что предопределяло снижение относительного содержания этой изоформы в быстрых скелетных мышцах с низким окислительным потенциалом.

В пользу преимущественного повреждения миофибрилл в мышечных волокнах под действием терапевтических доз ГК указывают и Fischer D. и соавт. [420], в работе которых установлен факт более выраженного усиления протеолиза миофибриллярных белков, чем цитозольных. Аналогичные результаты были получены и в более ранних исследованиях на кроликах, получавших на протяжении 14 дней дексаметазон, в которых было показано, что в большей степени повреждались быстрые мышечные волокна, чем медленные, потеря миофибриллярных белков в мышечных волокнах была выражена в гораздо большей степени, чем саркоплазматических, для саркоплазматических белков было характерно уменьшение содержания миоглобина и миокиназы, но при этом увеличение содержания α -глицерофосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы как в быстрых, так и медленных мышечных волокнах [878].

Сравнительно недавними работами нынешнего века установлено, что дистрофия мышечных волокон под влиянием терапевтических доз ГК может быть отчасти обусловлена не только усилением протеолиза, но и увеличением экспрессии белков, подавляющих протеосинтез. Так, в условиях *in vitro* выявлена способность дексаметазона усиливать экспрессию миостатина, подавляющего рост и дифференцировку мышечной ткани [578, 769, 862]. Исследование на крысах *in vivo* [769] подтвердило способность дексаметазона дозозависимо повышать уровень мРНК миостатина и собственно этого белка в мышечных волокнах, что сопровождалось потерей массы тела крыс и мышечной атрофией с преимущественным снижением концентрации тяжёлых цепей миозина II типа в мышечных волокнах. В экспериментах на мышах показана способность дексаметазона повышать активность промотора гена миостатина в скелетных мышцах [750]. Выявлено также, что дексаметазон-индуцированная экспрессия миостатина гораздо выше в гликолитических скелетных мышцах в сравнении с медленными [242].

Аналогично выше описанным исследованиям, в работе других специалистов [724, 809] также был получен факт усиления экспрессии миостатина в мышечных волокнах под действием ГК, который рассматривается ими в качестве ведущего патогенетического механизма стероидной миопатии. При этом Schakman O. и соавт. [809] указывают и на ослабление под

действием терапевтических доз ГК транспорта аминокислот в мышечных волокнах и угнетение синтеза миогенина, что также предопределяет подавление миогенеза.

Вместе с тем, некоторыми специалистами [618, 769] выявлено, что при продлении срока введения дексаметазона с 5 до 10 дней масса тела животных прекращала так же стремительно падать, как в первые 5 дней, а уровень миостатина к 10-му дню нормализовался, ослаблялась и степень мышечной атрофии. Данный факт указывает, во-первых, в пользу того, что ГК-индуцированная потеря мышечной массы только частично регулируется повышением экспрессии миостатина, а, во-вторых, свидетельствует о срабатывании защитно-компенсаторных механизмов в скелетных мышцах, защищающих их от выраженной атрофии при длительном введении ГК. Некоторое ослабление степени протеолиза после первоначального выраженного его усиления при длительном введении терапевтических доз ГК наблюдали и другие исследователи [91, 287]. Ralliere С. и соавт. [755] обнаружили, что при длительном течении синдрома Кушинга у людей прекращается накопление в мышечных волокнах мРНК, кодирующих протеолитические ферменты (катепсин D, μ -кальпаин, убихинин и другие), что, скорее всего, служит проявлением защитного адаптивного механизма, предотвращающего избыточное расщепление белков и истощение мышц. В то же время в исследованиях на грызунах показано, что уменьшение массы тела и быстросокращающихся скелетных мышц, а также силы захвата задних конечностей после 10-дневного введения дексаметазона сохраняются на протяжении как минимум последующих 20 дней после окончания приема препарата [251].

Результаты вышеописанных исследований подтверждают сложность генеза ГК-индуцированной атрофии скелетных мышц, а также то, что в основе этой атрофии может лежать способность ГК не только изменять экспрессию генов, кодирующих миогенин и миостатин, но и непосредственно или косвенно влиять на экспрессию или активность других регуляторных белков. В пользу данного предположения свидетельствует работа Gilson Н. и соавт. [435], в которой на мышцах с делецией гена миостатина показано, что введение им дексаметазона как в относительно невысоких (1 мг/кг в день в течение 10 дней), так и высоких (5 мг/кг в день в течение 4 дней) дозах не вызывает существенной дистрофии передней большеберцовой и икроножной мышц. При этом в мышечных волокнах мышцей с делецией гена миостатина не обнаруживалось типичного для мышцей дикого типа, получавших дексаметазон, увеличения содержания мРНК белков, участвующих в протеолитических путях (атрогина-1, MuRF-1 и катепсина L), а также повышения химотрипсиноподобной протеасомной активности. Данные факты указывают в пользу того, что одним из механизмов катаболического эффекта ГК на скелетные мышцы является активация под действием миостатина протеолитических путей, запускаемых протеасомными убиквитинлигазами и лизосомальными ферментами.

В пользу повышения экспрессии атрогина-1, MuRF-1 под влиянием ГК свидетельствуют и работы других специалистов. Так, в исследованиях *in vitro* на миотрубках L6 обнаружено усиление

экспрессии этих убиквитинлигаз под действием дексаметазона [318]. В недавних исследованиях Sakai H. и соавт. [791] *in vivo* также выявлена способность дексаметазона повышать экспрессию MuRF-1 и атрогина-1 в мышечных волокнах четырехглавой мышцы бедра крыс, что предопределяет дистрофические ее изменения. В частности, MuRF-1 вызывает убиквитинирование и деградацию MyHC [341, 695], что сопровождается повреждением миофибрилл.

Кроме того, в исследованиях Sakai H. и соавт. [791], а также в более ранних работах других специалистов [724, 965] получен факт ослабления под действием ГК экспрессии ИФР-I в мышечных волокнах, что обуславливает ослабление его анаболического эффекта на мышечные волокна и отчасти может служить причиной их атрофии.

Способность дексаметазона повышать экспрессию MuRF-1 и миостатина в мышечных волокнах *m. vastus lateralis* мышей и соответственно вызывать ее атрофию была обнаружена и в исследованиях Canepati M. и соавт. [314]. В условиях *in vitro* Shin K. и соавт. [837] показано возможное участие двух активируемых дексаметазоном осей – убиквитин E3 лигаза – Fbxw7 β и Fbxw7 β – миогенин – атрогин – в индукции мышечной атрофии. Вместе с тем, участие этих двух осей в генезе ГК-индуцированной миопатии *in vivo* пока не исследовалось. Но в то же время в исследованиях на мышах, получавших дексаметазон (в дозе 3 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, на протяжении 18 дней), показано, что добавка сырого протеина *Pyropia yezoensis* (в дозе 100 мг/кг и 300 мг/кг) предотвращала индуцированную дексаметазоном атрофию икроножной и передней большеберцовой мышц за счет активации сигнального пути ИФР-I – Akt – mTOR – FoxO1 и ингибирования путей, запускаемых протеосомными убиквитинлигазами, и аутофагии, обусловленной лизосомальными ферментами [584]. В пользу ключевой роли ослабления фосфорилирования киназы mTOR и соответственно протеинкиназы p70S6k в генезе мышечной дистрофии под действием дексаметазона свидетельствуют и результаты исследований на курах [929].

В работе других авторов [751] получены доказательства, что атрофия мышц, индуцированная ГК, обусловлена повышенной экспрессией двух мышечно-специфичных убиквитинлигаз (MAFbx и MuRF-1) и двух ингибиторов синтеза белка (REDD1 и 4EBP1 – фактора инициации транскрипции 4E-связывающего белка-1). MAFbx, MuRF-1, REDD1 и 4EBP1 активируются факторами транскрипции FoxO1 и FoxO3a, тогда как коактиватор транскрипции PGC-1 α ослабляет многие формы мышечной атрофии, в том числе и ГК-индуцированной, и подавляет опосредованную FoxO3a транскрипцию генов, специфичных для атрофии. Участие MAFbx (атрогина-1) в индукции мышечной атрофии под действием дексаметазона подтверждено и у цыплят [688]. В исследованиях *in vitro* на миобластах L6 [825] показана способность экстракта горного женьшеня через ослабление активности FoxO3a уменьшать экспрессию MuRF-1 и атрогина-1, индуцированную дексаметазоном, и таким образом защищать миобласты от атрофии. Данная работа также косвенно подтверждает участие FoxO3a и атрогенов в индукции стероидной миопатии.

В то же время в исследованиях на мышцах с нокаутом генов MAFbx или MuRF-1 показано, что при введении дексаметазона (3 мг/кг/сутки, на протяжении 3-х недель) снижение массы трехглавой и передней большеберцовой мышц, типичное для мышечной атрофии дикого типа, получавших дексаметазон, сохранялось и у мышечной атрофии с нокаутом гена MAFbx [253]. Данный факт ставит под сомнение участие MAFbx в дексаметазон-индуцированной мышечной атрофии.

Между тем, в пользу участия транскрипционного фактора REDD1 в индукции мышечной атрофии под действием ГК, наряду с Qin W. и соавт. [751], свидетельствуют и другие специалисты. Так, в исследованиях на миотрубках L6 *in vitro* было выявлено увеличение экспрессии REDD1 под действием дексаметазона [927]. В работе Britto FA. и соавт. [291] замечено, что делеция гена REDD1 у мышечной атрофии предотвращает развитие у них дексаметазон-индуцированной атрофии скелетных мышц (передней большеберцовой и икроножной). Авторы считают, что одним из возможных путей индукции ГК мышечной атрофии может быть активация под их влиянием REDD1, который оказывает ингибирующее действие на mTOR. В пользу такого предположения косвенно свидетельствует и работа Wu Y. и соавт. [953], в которой установлено, что в основе способности тестостерона ослаблять дексаметазон-индуцированную атрофию миобластов L6 лежит его ингибирующее влияние на экспрессию REDD1, что предотвращает дефосфорилирование киназы p70S6k в mTOR-зависимом сайте и соответственно инактивацию mTOR под действием дексаметазона.

В исследованиях на миотрубках C2C12 [857] показана эффективность сульфорофана в ослаблении дексаметазон-индуцированной атрофии, что достигалось за счет его влияния на различные внутриклеточные пути, активируемые дексаметазоном. В частности, сульфорофан ослаблял экспрессию миостатина и атрогина-1, но при этом увеличивал экспрессию MyoD; кроме того, посредством FoxO-зависимого пути за счет активации Akt он усиливал синтез белка в миотрубках.

Результаты этих исследований на животных или клеточных линиях косвенно подтверждают участие всех этих сигнальных путей в реализации катаболических эффектов ГК на скелетные мышцы. Вместе с тем, при исследовании эффектов дексаметазона на первичные миобласты и миотрубки человека *in vitro* выявлены некоторые отличия от таковых на миотрубках C2C12 [579]. В частности, показано значительное увеличение активности и повышение экспрессии FoxO, MuRF-1 и MAFbx под действием дексаметазона (1, 10 и 100 мкМ в течение 48 и 72 часов), при этом длительные периоды инкубации миобластов с дексаметазоном продемонстрировали не деградацию белка миозина, а увеличение экспрессии MuRF-1. В связи с этим авторы [579] делают вывод о необходимости осторожной интерпретации данных относительно эффектов дексаметазона в скелетных мышцах человека на основании результатов, полученных на клеточных линиях или клетках животных, поскольку передача сигналов и функциональное поведение могут отличаться у разных видов.

В литературе высказываются и мнения, согласно которым ГК в высоких дозах могут ослаблять синтез белков в мышечных волокнах путем снижения эффективности работы рибосом [801] и повышения активности или концентрации ингибиторов трансляции [328].

Установлено, что нарушение белкового обмена в мышечных волокнах под влиянием терапевтических доз ГК во многом зависит от их гистохимического профиля и возраста животных. Так, в экспериментах на взрослых (6-8 мес.) и старых (18-24 мес.) крысах Savary I. и соавт. [801] было показано, что как у старых, так и у молодых животных под влиянием перорально вводимого на протяжении 5-6-ти дней дексаметазона наблюдалось ослабление белкового синтеза в мышцах с преобладанием волокон гликолитического типа (икроножной, передней большеберцовой), тогда как ослабление протеосинтеза в медленной (камбаловидной) мышце было отмечено только у старых крыс. Аналогичные данные были получены Казарян В.А. и соавт. [91], обнаружившими гораздо более выраженное снижение мышечной массы в белой мышце, по сравнению с красной, под влиянием вводимого в животный организм на протяжении 10 дней гидрокортизона в разных дозах – от 5 до 59 мг/кг.

Одним из факторов, вызывающих усиление протеолиза в мышечных волокнах, может служить изменение под влиянием терапевтических доз ГК метаболизма глутамин. Так, в ряде исследований показано, что ГК индуцируют экспрессию фермента глутаминсинтетазы в скелетных мышцах [801] и увеличивают её активность в 4 раза [673, 796], что коррелирует с потерей мышечной массы и усилением глюконеогенеза в мышечных волокнах. При этом установлено, что глутаминсинтетаза характеризуется более высокой активностью в белых мышечных волокнах по сравнению с красными [920], что может быть одной из причин обнаруженной рядом авторов [801, 809] более выраженной дистрофии волокон гликолитического типа при гиперкортицизме.

В пользу повышенной активности глутаминсинтетазы в скелетных мышцах при стероидной миопатии свидетельствует и Kanda F. и соавт. [533], указывающие также в пользу способности гормона роста и ИФР-I снижать активность глутаминсинтетазы и, как следствие, ослаблять выраженность стероидной миопатии.

В то же время, в исследованиях как *in vitro* (на миобластах C2C12), так и *in vivo* (на крысах) показано, что введение глутамин предотвращало дексаметазон-индуцированную атрофию скелетных мышц за счет ослабления экспрессии миостатина [794], что не согласуется с описанными выше данными относительно возможной патогенетической роли повышенной активности глутаминсинтетазы и соответственно обусловленного этим повышенного содержания глутамин в атрофии мышечных волокон.

Терапевтические дозы ГК могут вызывать дистрофию мышечных волокон, не только непосредственно активируя протеолиз или подавляя протеосинтез, но и путем ингибирования эффектов на мышечные волокна других гормонов, оказывающих анаболическое действие. Так, Manelli F. и соавт. [629] считают, что ГК подавляют секрецию анаболических гормонов – СТГ,

инсулина и ИФР-I, что наряду с усилением протеолиза в мышечных волокнах также способствует развитию дистрофических изменений в них. Inder W.J. и соавт. [501] в наблюдениях за людьми, получавшими дексаметазон, установили снижение экспрессии мРНК ИФР-I и рецепторов к андрогенам в скелетных мышечных волокнах. В связи с этим авторы [501] высказывают предположение, согласно которому одним из патогенетических факторов развития миопатии является понижение концентрации ИФР-I в мышечной ткани и ее чувствительности к андрогенам.

В пользу возможности реализации такого механизма мышечной дистрофии под влиянием ГК свидетельствует ряд исследований. Обнаружено, в частности, что экспрессия множественных вариантов транскриптов мРНК ИФР-I в миобластах скелетных мышц человека и мышцы способствовала дифференцировке мышечных трубок и предотвращала индуцированную дексаметазоном атрофию мышечных трубок *in vitro* [772]. Schakman O. и соавт. [810] показано, что, снижение мышечного ИФР-I играет критическую роль в мышечной атрофии, вызванной ГК, а локальная сверхэкспрессия ИФР-I, осуществляемая с помощью электропереноса гена ИФР-I, предотвращает развитие дексаметазон-индуцированной атрофии скелетных мышц. ИФР-I, в свою очередь, нормализовал содержание в мышечных волокнах фосфорилированной протеинкиназы Akt и бета-катенина, сниженных под действием дексаметазона. Кроме того, выявлено, что сверхэкспрессия посредника ИФР-I – конститутивно активной формы Akt – вызывала заметную гипертрофию мышечных волокон у животных, получавших дексаметазон, которая была связана с увеличением фосфорилированного GSK-3 β и содержания β -катенина. В связи с этим авторы приходят к выводу об участии ИФР-I и его внутриклеточных посредников (протеинкиназы Akt, GSK-3 β и β -катенина) в защите мышечных волокон от атрофии, вызванной ГК. В пользу возможности такого механизма свидетельствуют и исследования на миотрубках C2C12 [431], в которых показана способность дексаметазона существенно усиливать синтез микроРНК – miR-322, которая подавляет экспрессию генов, кодирующих рецепторы для инсулина и ИФР-I, что рассматривается авторами как одно из патогенетических звеньев в индукции мышечной атрофии.

Одним из первичных механизмов мышечной дистрофии под влиянием ГК может быть активация транскрипционных факторов семейства FoxO, усиливающих экспрессию атрогенов. В пользу такого предположения свидетельствует ряд исследований. Так, в экспериментах на миотрубках *in vitro* выявлена способность дексаметазона активировать PPAR β/δ , что обуславливало повышение экспрессии FoxO1, усиливающего экспрессию атрогина-1 и MuRF-1 [319]. При этом деградация белка и атрофия мышечных трубок в этих исследованиях ингибировались блокатором PPAR β/δ или миРНК [319]. На миотрубках C2C12 показано и непосредственное активирующее влияние дексаметазона на активность гена, кодирующего FoxO3 [574], который подобно FoxO1 повышает экспрессию атрогенов – MuRF-1 и Fbx32, обуславливающих усиление протеолиза в скелетных мышцах [438]. В литературе имеется и точка зрения, согласно которой повышение активности FoxO1 и FoxO3 под действием ГК обусловлено снижением активности протеинкиназы Akt [972].

В то же время, в исследовании Farri A. и соавт. [409] показано, что разные синтетические ГК (дексаметазон, метилпреднизолон, дефлазокорт) несколько отличаются характером влияния на скелетные мышцы, который также зависит от типа мышечных волокон и доз ГК. Так, наибольшие дистрофические изменения при применении различных синтетических ГК были характерны для мышечных волокон IIb типа, при этом наименьшая степень дистрофии мышечных волокон IIb типа была отмечена в случае применения дефлазокорта; для мышечных волокон типа I более вредными оказались низкие дозы дексаметазона и дефлазокорта, чем высокие. При этом синтетические ГК по-разному влияли и на внутриклеточные сигнальные пути в мышечных волокнах. В частности, дексаметазон оказывал большее ингибирующее влияние на путь ИФР-I, чем другие ГК, тогда как метилпреднизолон более значительно влиял на экспрессию P-ERK1/2, переключение мышечных волокон (от быстрого фенотипа к медленному) и экспрессию генов REDD1 и MyoD, чем другие ГК. Дефлазокорт в меньшей степени, чем дексаметазон и метилпреднизолон, влиял на экспрессию атрогенов (MuRF-1 и атрогин-1), несмотря на повышение экспрессии миостатина и снижение экспрессии субстрата, активируемого инсулиновым рецептором (IRS), – IRS2. На основании этих результатов авторы [409] приходят к выводу, что различные ГК, по-видимому, вызывают атрофию мышц, оказывая несколько различное влияние на внутриклеточные механизмы передачи сигналов. В частности, если метилпреднизолон с большей вероятностью вызывает атрофию скелетных мышц через путь MAPK – ERK и переход типа волокна, то дексаметазон – преимущественно за счет ингибирования пути ИФР-I и экспрессии IRS1/2. Дефлазокорт оказывал наименьшее атрофическое действие на скелетные мышцы, возможно, из-за задержки ответа атрогенов.

В определенной степени подобные результаты получены другими авторами [513] на овцах, показавшими, что экзогенно вводимые в организм матери синтетические и эндогенные ГК по-разному влияют на компоненты сигнального пути инсулина в мышечных волокнах плода. Аналогичные данные относительно возможных отличий в активации внутриклеточных сигнальных путей в скелетных мышцах под влиянием эндогенных и экзогенных ГК получены и в работе Watson M.L. и соавт. [933]. В частности, в исследованиях на мышцах с нокаутом гена, кодирующего GR, показано, что экзогенно вводимые ГК не вызывали у них типичной для мышей дикого типа индукции экспрессии MuRF-1 и MAFbx в скелетных мышцах, и, как следствие, выраженной атрофии. В то же время при повышении уровня эндогенных ГК, обусловленного недостаточностью питания, индукция этих атрогенов у животных, нокаутных по GR, несколько ингибировалась, в сравнении с мышцами дикого типа, но не блокировалась полностью.

Разные для разных типов ГК пути индукции мышечной атрофии, по-видимому, будут требовать и специфических механизмов их коррекции.

Следовательно, в основе мышечной дистрофии, индуцированной высокими дозами ГК, могут лежать различные механизмы: увеличение концентрации и активности ферментов протеолиза, индуцирующих распад мышечных белков, усиление экспрессии миостатина и

ослабление экспрессии миогенина, что предопределяет замедление миогенеза, ослабление эффективности влияния на мышечные волокна анаболических факторов, возникающее по разным причинам (в том числе, уменьшения секреции анаболических гормонов и чувствительности мышечных волокон к ним), ослабление эффективности внутриклеточных анаболических сигнальных путей и усиление убиквитин-протеосомных и лизосомных механизмов.

Усиление распада белков в мышечной ткани под влиянием высоких доз ГК и повреждение мышечных волокон приводит к повышению содержания в крови сывороточной КФК и миоглобина, а также увеличению уровня креатина в суточной моче, отмеченными рядом авторов [440, 590] у больных гиперкортицизмом. Вместе с тем, в исследованиях Minetto M.A. и соавт. [665] на молодых здоровых мужчинах-добровольцах, получавших дексаметазон на протяжении 7 дней в терапевтической дозе (8 мг, ежедневно), выявлено даже некоторое повышение силы мышечных сокращений на фоне снижения уровня сывороточной КФК и миоглобина, что указывает в пользу отсутствия повреждения мышечных волокон. Более того, в литературе имеются сведения относительно нормальных значений этих параметров даже при выраженных двигательных или дыхательных нарушениях у больных со стероидной миопатией [365]. В связи с этим принято считать, что более надежным маркером стероидной миопатии и соответственно повреждения мышечных волокон является уровень креатина в суточной моче [376].

Несмотря на некоторую противоречивость литературных сведений относительно проявлений метаболических нарушений в скелетной мускулатуре при гиперкортицизме, исследователи [429, 546] сходятся во мнении, что для острых форм стероидной миопатии, сопровождающихся миалгиями, мышечной атрофией и существенным ухудшением силы мышечных сокращений, все же характерно повышение уровня сывороточной КФК и креатина в суточной моче, свидетельствующее в пользу повреждения мышечных волокон. В частности, тяжелые формы острой стероидной миопатии у пациентов, подвергающихся массивному введению ГК, сопровождаются рабдомиолизом с повышением уровня сывороточной КФК, миоглобинурией и развитием острой почечной недостаточности [440, 590].

Наряду с нарушением протеосинтеза в скелетных мышцах, при гиперкортицизме наблюдаются и другие обменные нарушения в мышечных волокнах, характер и выраженность которых до сих пор остаются предметом дискуссии. Так, Коркачем В.И. [103] в экспериментах на кроликах и крысах было установлено, что однократно вводимый гидрокортизон или водимый на протяжении 5-10 дней вызывал повышение содержания гликогена в мышцах и уровня глюкозы и жирных кислот в мышечных волокнах, крови и многих других тканях. В другой работе этого же автора [102] было также установлено повышение содержания гликогена в мышцах животных под влиянием гидрокортизона, но при этом снижение содержания фруктозо-6-фосфата и лактата, а также понижение активности пируваткиназы и фосфоорилазы, что указывает в пользу нарушения нормального протекания анаэробного гликогенолиза в мышцах на фоне разворачивания процессов

глюконеогенеза [37]. Аналогичные изменения углеводного обмена в мышечных волокнах были обнаружены и в клинических исследованиях Fernandez-Sola J. и соавт. [417], наблюдавших повышение содержания глюкозы в мышечных волокнах и снижение активности ферментов гликогенолиза у пациентов, принимавших ГК в относительно невысоких терапевтических дозах, не вызывающих явных миопатических изменений. Некоторыми исследователями [397, 482] в биоптатах скелетных мышц здоровых добровольцев, принявших однократно дексаметазон в дозе 4 мг/сутки, и у больных с трансплантацией почки, получавших высокие дозы ГК, обнаружено снижение активности гликогенсинтазы, что также способствует повышению содержания глюкозы в мышечных волокнах.

Вместе с тем, Jerusalem F. [514], в отличие от вышеописанных результатов Коркача В.И. [102, 103], указывает в пользу не увеличения, а, напротив, уменьшения содержания гликогена в мышечных волокнах при гиперкортицизме у людей. Существенное снижение содержания гликогена в скелетных мышцах (на 41 %) отмечалось и у крыс, получавших на протяжении 10 дней дексаметазон в дозе 1 мг/кг [260].

В исследованиях ряда специалистов выявлено не только нарушение синтеза гликогена в мышце под влиянием терапевтических доз ГК, но и накопления глюкозы в мышечных волокнах [379], а также снижение чувствительности мышечных волокон к инсулину [711], что предопределяет ослабление поглощения ими глюкозы и соответственно уменьшение ее содержания в мышечных волокнах. В пользу нарушения под действием дексаметазона транспорта глюкозы в мышечных волокнах свидетельствуют и исследования Weinstein S.P. и соавт. [936], отмечающих нарушение всех трех типов транспорта глюкозы в мышечных волокнах под влиянием терапевтических доз ГК: инсулинзависимого, регулируемого ИФР-I и базального. Аналогичные результаты получены и на лошадях, принимавших в течение 21 дня дексаметазон (0,08 мг/кг, 1 раз в 2-е суток), у которых обнаружено развитие значительной инсулинорезистентности в скелетных мышцах, нарушение фосфорилирования GSK-3 β , что способствовало снижению активности гликогенсинтазы [893]. В исследованиях *in vitro* на миотрубках C2C12 [445] также показано, что предварительная обработка их дексаметазоном (10 мкМ) значительно ослабляла стимулированное сокращением поглощение глюкозы и транслокацию трансмембранного инсулинзависимого транспортера глюкозы-4 (GLUT-4) в течение 20 минут. При этом ни антагонист ядерного рецептора ГК (RU486), ни ингибитор синтеза белка (циклогексимид) не влияли на такой эффект дексаметазона, что указывает в пользу негеномного его механизма [445].

В то же время, некоторые специалисты [460, 565] обнаружили увеличение содержания транспортера глюкозы GLUT-4 в мышцах смешанного типа под действием дексаметазона, что, напротив, должно приводить к увеличению поглощения глюкозы мышечными волокнами. При этом в мышцах гликолитического типа увеличения содержания этого переносчика не наблюдалось [460]. По всей видимости, характер изменения углеводного обмена в мышечных

волокнах под влиянием ГК зависит от многих факторов: длительности их приема и дозы, гистохимического профиля мышечных волокон и других.

В литературе имеются и сообщения относительно нарушений липидного обмена в скелетных мышцах под влиянием ГК. В частности, в исследованиях на курах показано, что 3-кратное введение дексаметазона сопровождалось накоплением липидов в скелетных мышцах, повышением экспрессии мРНК транспортного белка-1 жирных кислот и их накоплением в мышечных волокнах на фоне ослабления окисления, увеличением соотношения мононенасыщенных жирных кислот к насыщенным в быстрых мышцах бедра [930].

Наряду с изменением углеводного обмена в мышечных волокнах, при гиперкортицизме возможны и определенные нарушения энергообмена в них, тем более, что экспериментально подтверждена способность терапевтических доз ГК оказывать повреждающее действие на митохондрии [520, 542, 897]. В частности, в исследованиях на миотрубках L6 выявлена способность дексаметазона запускать АМПК-зависимую фрагментацию митохондрий, связанную с повышенным уровнем белка DNMI1 [897].

Кроме того, ГК способны оказывать влияние на митохондриальное окисление. При этом в литературе высказываются предположения, что точками приложения ингибирующего действия ГК на окислительное фосфорилирование могут быть перенос электронов на участке между НАДН-дегидрогеназой и CoQ и перенос сукцината во внутренней мембране митохондрий [633], а также митохондриальный комплекс I [520].

В пользу возможных нарушений энергообмена в мышечных волокнах при ятрогенном гиперкортицизме свидетельствует ряд исследований. Так, уже достаточно давно Коркачем В.И. [103] в острых экспериментах на крысах и кроликах, получавших гидрокортизон в большой дозе (50 мг/кг), установлено снижение содержания АТФ в мышечных волокнах на 14,5-22 %, сохранявшееся только в течение 1 часа после инъекции. В то же время этим исследователем [103] было показано, что гидрокортизон, вводимый длительно в умеренной терапевтической дозе (10 мг/кг), приводил к снижению сократительной способности мышц, уменьшению величины выполняемой ими работы, но при этом увеличению распада гликогена и креатинфосфата в мышечных волокнах при сокращении, тогда как в содержании адениловых нуклеотидов существенных изменений не наблюдалось. Эти результаты свидетельствуют в пользу более выраженного расхода энергии при сокращении мышечных волокон у животных с модельным гиперкортицизмом на фоне ухудшения их сократительной способности.

Кроме того, Коркач В.И. [103] наблюдал существенное повышение прироста температуры мышцы при сокращении на единицу выполненной ею работы у кроликов и крыс под влиянием гидрокортизона, что также косвенно свидетельствует о снижении КПД биологического окисления в мышечных волокнах. В пользу нарушения тканевого дыхания и соответственно энергодефицита при гиперкортицизме указывают и Kaasik P. и соавт. [529], утверждающие, что нарушение

метаболизма белков и углеводов в мышечных волокнах, а также ослабление тканевого дыхания и связанный с этим энергодефицит при гиперкортицизме являются основными причинами мышечной слабости. И, действительно, в сравнительно недавних исследованиях [604] показано, что как *in vivo*, так и *in vitro* митохондриальное дыхание в мышечных волокнах под действием дексаметазона нарушается гораздо раньше, чем происходит увеличение содержания MuRF-1 и Fbx32 в мышечных волокнах. При этом возникает внутриклеточная депривация АТФ и сильная активация АМПК, что предопределяет повышение активности пути FoxO3 / атрогены (MuRF-1, Fbx32). Вещества, улучшающие митохондриальный биогенез, в частности, ресвератрол, эффективно устраняют вызванную дексаметазоном митохондриальную дисфункцию и мышечную атрофию как в мышечных трубках C2C12, так и у мышей, улучшая функцию митохондрий и блокируя передачу сигналов АМПК / FoxO3 [604]. Подобный эффект обнаружен в исследованиях *in vitro* на миотрубках C2C12 и у экстракта женьшеня, который через активацию PGC-1 α улучшал митохондриальный биогенез, снижал образование АФК, а посредством активации Akt/mTOR ослаблял экспрессию убиквитинлигаз, предотвращая дексаметазон-индуцированную атрофию миотрубок [556]. Таким образом, первичным фактором генеза стероидной миопатии может служить не непосредственная активация ГК протеолитических сигнальных путей в мышечных волокнах, а нарушение функции митохондрий.

Наряду с изменением углеводного и белкового обмена в мышечных волокнах под влиянием высоких доз ГК, Бадалян Л.О. и соавт. [20] было обнаружено увеличение содержания цАМФ (в 2 раза) в мышцах бедра кроликов с дексаметазоновым гиперкортицизмом. В связи с этим авторы в качестве одного из пусковых механизмов развития стероидной миопатии рассматривают нарушение ферментативных процессов в мышечных волокнах, приводящее к увеличению содержания цАМФ в них, что вызывает усиление катаболических процессов в мышечных волокнах еще задолго до клинического проявления миопатии. Повышение содержания цитозольного цАМФ под действием гидрокортизона было обнаружено и в других клетках, в частности, тромбоцитах [180]. Косвенным свидетельством в пользу возможного участия повышенной концентрации цАМФ в мышечных волокнах в индукции их атрофии служит работа Song S.E. и соавт. [856], в которой было установлено, что линия мышей с нокаутом гена, кодирующего активируемый цАМФ обменный белок Ерас2а, оказывается устойчивой к вызванной дексаметазоном атрофии скелетных мышц. Вместе с тем, в недавних исследованиях ряда авторов [634, 701], напротив, показана способность β_2 -адреноагонистов и других препаратов, повышающих уровень цАМФ в мышечных волокнах, усиливать анаболические процессы и тормозить протеолиз.

Некоторые авторы [504] в качестве одного из патогенетических механизмов усиленного протеолиза в мышечных волокнах и их апоптоза рассматривают накопление кальция в них вследствие активации фосфолипазы А₂, что было подтверждено *in vitro* на мышечных трубках, обработанных дексаметазоном. Наконец, в литературе имеются сообщения относительно дисбаланса между про- и антиоксидантами в мышечных волокнах при гиперкортицизме,

обуславливающего повреждение митохондрий, депривацию АТФ, активацию каспаз и выступающего в роли возможного механизма развития стероидной миопатии [568, 707].

Таким образом, несмотря на выявленные исследователями разнообразные метаболические изменения в мышечных волокнах под влиянием ГК, их характер, а тем более механизмы остаются дискуссионными, что не позволяет однозначно определить, какое именно обменное нарушение в мышечных волокнах является пусковым фактором развития стероидной миопатии. Кроме того, вполне вероятно, что и нарушения белкового обмена, и энергетического обеспечения мышечных волокон, а также эффективности влияния на мышечные волокна анаболических гормонов вносят каждый свой вклад в развитие мышечной патологии при гиперкортицизме.

1.3.3 Структурные изменения в мышечных волокнах в условиях эндогенного и ятрогенного гиперкортицизма

Стероидная миопатия сопровождается не только метаболическими, но и структурными изменениями в мышечных волокнах. При этом морфологические изменения в скелетных мышцах при гиперкортицизме носят очаговый характер и проявляются в умеренной атрофии части волокон, вариабельности их размеров, потере ими поперечной исчерченности, гиалинизации и вакуолизации, увеличении в объеме и пикнотизации ядер, центральном их расположении [43, 93, 199]. Ряд авторов [420, 514, 771, 826] наблюдали очаговые некрозы мышечных волокон, исчезновение поперечной исчерченности, нарушение упорядоченности миозиновых филаментов в миофибриллах, свидетельствующие в пользу их повреждения, и уменьшение запасов гликогена в мышечных волокнах при ятрогенном гиперкортицизме.

Ультразвуковое исследование мышц детей, длительно получающих ГК-терапию, выявило увеличение доли соединительной ткани в них: утолщение собственно мышечных оболочек и фасций, перимизия и соединительнотканых септ, увеличение доли жировой ткани, но при этом истончение мышечных волокон мышц бедра, указывающее в пользу частичной мышечной атрофии; наиболее выраженные изменения наблюдались в группе детей, получавших ГК в высокой дозе [127].

Электронно-микроскопическое исследование скелетных мышечных волокон позволило выявить повреждения миофибрилл и саркоплазматического ретикулума (СР), а также митохондриальные аномалии, заключающиеся в образовании ими скоплений, окруженных гликогеном, появлении внутримитохондриальных вакуолей, включающих плотные диспергированные гранулы и частично замещающих митохондриальное содержимое [43, 181, 199, 380, 514]. В более поздние сроки развития гиперкортицизма наблюдается очаговое исчезновение миофиламентов, вакуолизация СР, увеличение количества лизосом в мышечных волокнах и фагоцитов вокруг них, свидетельствующее в пользу начинающегося некроза мышечных волокон [181].

Гистохимически при экспериментальном гиперкортицизме у животных выявляют снижение активности кальцийзависимой АТФазы и миозиновой АТФазы, изменение физико-химических свойств миозина, нарушение дифференцировки мышечных волокон на типы, селективное поражение мышечных волокон II типа (гликолитических), изменение процентного соотношения между мышечными волокнами I и II типа [199, 771]. В работе Seene T. и соавт. [820] показано, что дексаметазон вызывал изменение паттерна изоформ тяжелых цепей миозина в сторону увеличения ПА- и ПD-изоформ вследствие ослабления синтеза ПB-изоформы и увеличения ее чувствительности к действию щелочной протеиназы; эти изменения были наиболее выражены в волокнах гликолитического типа. Отмеченное очаговое поражение скелетных мышц при гиперкортицизме указывает в пользу миопатической их патологии, обусловленной прогрессирующим нарушением их метаболизма.

Наряду с повреждениями собственно мышечных волокон при гиперкортицизме, некоторые исследователи обнаружили нарушения и в синаптических структурах, выражавшиеся в набухании [88] и аргирофилии [380] пресинаптических терминалей, свидетельствующих в пользу дистрофических их изменений, расширении синаптической щели, а также просветлении матрикса и вакуолярном перерождении митохондрий, расширении канальцев гранулярной эндоплазматической сети и уменьшении количества органоидов из-за разрушения в постсинаптическом полюсе [195]. Таким образом, морфологические повреждения периферического звена нервно-мышечного аппарата под влиянием терапевтических доз ГК, по всей видимости, не ограничиваются только лишь мышечными волокнами, а затрагивают, по крайней мере, и синаптические контакты.

Несмотря на то, что в литературе имеются указания в пользу обратимости морфологических нарушений в скелетных мышечных волокнах при гиперкортицизме, ряд авторов [93, 199] сходятся во мнении о длительной их сохранности после нормализации уровня ГК в крови (на протяжении 1-2 лет). Кроме того, гистохимические исследования скелетных мышц больных гиперкортицизмом показывают, что морфологические изменения затрагивают преимущественно быстрые мышечные волокна (гликолитического типа) [181, 199, 838].

Следовательно, результаты гистологического исследования скелетных мышц при эндогенном или ятрогенном гиперкортицизме свидетельствуют в пользу очагового характера их повреждения с преимущественным вовлечением в патологический процесс гликолитических мышечных волокон, нарушением состояния митохондрий и миофибрилярного аппарата. Эти изменения носят реактивно-деструктивный характер и отчасти возникают вследствие обменных нарушений в мышечных волокнах, в том числе изменения эффективности тканевого дыхания. При этом в пределах как одного мышечного волокна, так и мышцы в целом развиваются, с одной стороны, деструктивные процессы, а, с другой, – компенсаторные реакции, что приводит к неоднородности патологических изменений в мышце и, как следствие, повышению ее

морфологической и функциональной гетерогенности. Выраженность негативного влияния длительно вводимых ГК на скелетные мышцы во многом зависит не только от их доз и длительности введения [429], но и от гистохимического профиля мышцы: более выраженные миопатические изменения развиваются в мышцах с преобладанием быстросокращающихся волокон (волокон II типа) [809].

1.3.4 Функциональные нарушения мышечной системы под влиянием терапевтических доз глюкокортикоидов

Нарушения углеводного обмена в мышечных волокнах и эффективности митохондриального окисления, а также расстройства белкового обмена, сопровождающиеся не только нарушением обновления мышечных белков, но и выраженной их деградацией, особенно в мышечных волокнах гликолитического типа, приводят к частичной дистрофии мышечных волокон и нарушению их энергетического обеспечения, что неминуемо отражается на функциональных их возможностях. И, действительно, в литературе существует немало сообщений [2, 3, 95, 103, 365, 809] относительно уменьшения силы мышц, выполняемой ими работы, а также повышения их утомляемости как у людей с синдромом Иценко-Кушинга, так и у животных с модельными формами гиперкортицизма. Так, в наблюдениях Descramer M. и соавт. [365] обнаружено существенное (на 16-46 %) снижение силы четырехглавой мышцы бедра при выраженной стероидной миопатии, индуцированной длительным приемом ГК больными бронхиальной астмой. Аналогично в сравнительно недавних исследованиях Schakman O. и соавт. [809] получен факт снижения силы мышечных сокращений под влиянием терапевтических доз ГК, отмеченный как для случаев лечения экзогенными ГК, так и для синдрома Кушинга (эндогенного гиперкортицизма).

Коркачем В.И. [103] в модельных экспериментах на животных было установлено, что длительно вводимый гидрокортизон приводил к уменьшению силы и величины внешней работы изолированной камбаловидной мышцы крысы и повышению утомляемости портняжной мышцы лягушки. В исследованиях на кроликах, получавших на протяжении 10 дней триамцинолон (3 мг/кг), показано удлинение времени полурасслабления в икроножной мышце (быстрая) и отсутствие существенных изменений данного параметра в камбаловидной мышце (медленная) [474]. В исследовании на хомяках, получавших триамцинолон в течение 3-х недель, показано удлинение времени полурасслабления, сдвиг влево кривой «сила-частота» и снижение утомляемости диафрагмы, характеризующейся преобладанием мышечных волокон типа IIb, но при этом не наблюдалось подобных изменений в медленной камбаловидной мышце [943].

Работами других специалистов [95] в экспериментах на животных установлено, что гидрокортизон в условиях *in vitro* угнетает сокращения медленной камбаловидной мышцы крысы; и это его угнетающее действие реализуется негеномным путем, в пользу чего указывает

недостаточный для реализации геномных эффектов стероида период его инкубации с камбаловидной мышцей (10 минут). В связи с этим, авторы [95] предполагают, что в основе отмеченного угнетающего действия гидрокортизона на сокращения мышцы лежит ослабление кальцийзависимого экзоцитоза медиатора в нервно-мышечном окончании, как это было установлено в нервно-мышечном синапсе лягушки [452].

Таким образом, уменьшение силы мышечных сокращений под влиянием терапевтических доз ГК может быть вызвано не только метаболическими и структурными изменениями в самих мышечных волокнах, но и быстро развивающимися функциональными перестройками в нервно-мышечном аппарате, в том числе в нервно-мышечных синапсах.

Несмотря на большое количество работ, свидетельствующих в пользу ухудшения функциональных возможностей скелетной мускулатуры под влиянием высоких доз ГК, встречаются и сообщения относительно их отсутствия и даже, напротив, улучшения. Так, ряд клиницистов [2, 147] при наблюдении больных с синдромом Кушинга отмечают, что снижение мышечной силы наблюдается не у всех пациентов, даже при наличии электрофизиологических нарушений, и характерно далеко не для всех мышечных групп. Более того, в сравнительно недавних исследованиях Minetto M.A. и соавт. [665] получен факт увеличения мышечной силы сгибателей локтя и разгибателей колена и снижения уровня КФК и миоглобина у здоровых молодых мужчин, получавших на протяжении 1 недели дексаметазон (в дозе 8 мг/сутки), несмотря на имевшее место снижение возбудимости мышечных волокон. Кроме того, для исследуемых мышц наблюдалось значительное уменьшение миоэлектрических проявлений утомления и уменьшение скорости изменения средней частоты электромиографического спектра мощности [665]. В пользу повышения устойчивости скелетных мышц к утомлению у людей, подвергавшихся кратковременному приему дексаметазона в небольших дозах (4 мг/сутки, на протяжении 5 дней), свидетельствуют и Casuso R.A. и соавт. [320].

Вместе с тем, в более поздней работе Minetto M.A. и соавт. [663] на здоровых добровольцах, получавших на протяжении 1 недели дексаметазон (8 мг/сутки), показано, что, несмотря на увеличение максимального момента разгибания коленного сустава, наблюдалось уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон типа I и IIА латеральной мышцы бедра, потеря миозина и уменьшение удельной силы, более выраженные в волокнах типа IIА. Данные факты косвенно указывают в пользу того, что несмотря на сохранение и даже возможное увеличение абсолютной силы сокращения скелетных мышц на начальных этапах введения дексаметазона, определенные миопатические изменения в мышцах, особенно гликолитического типа, все же развиваются. При этом увеличение максимального момента разгибания сустава, отмеченное после кратковременного введения дексаметазона в организм, может быть обусловлено, по мнению некоторых специалистов [264], специфическим снижением возбудимости внутрикорткальных тормозных цепей.

Исследованиями Alev K. и соавт. [240] на половозрелых молодых и старых крысах, получавших на протяжении 10 дней разные дозы дексаметазона (0,05-0,1 мг/кг), показано, что нарушения биомеханических и вязкоупругих свойств скелетных мышц под воздействием синтетического ГК в большей степени выражены у старых животных, чем у молодых. Кроме того, у старых животных, в отличие от молодых, выраженность нарушения эластичности мышцы не зависела от дозы дексаметазона, тогда как изменение ее жесткости характеризовалось большей зависимостью от дозы, чем у молодых животных. Следовательно, наряду с дозой и длительностью применения ГК, а также гистохимическим типом мышечных волокон, существенное влияние на проявление негативных эффектов ГК на скелетные мышцы оказывает возраст животных.

Таким образом, и в отношении функциональных изменений в скелетной мускулатуре под влиянием терапевтических доз ГК нет четкой определенности. Результаты большинства работ, в ходе которых исследовали функциональные параметры скелетных мышц как у людей, страдающих синдромом Кушинга, так и в модельных экспериментах на животных, в том числе проведенных на изолированных нервно-мышечных препаратах *in vitro*, показали негативное влияние терапевтических доз ГК на силовые характеристики и работоспособность скелетных мышц. Но в то же время в литературе встречаются сообщения относительно отсутствия выраженных функциональных расстройств со стороны скелетной мускулатуры при гиперкортицизме и даже повышения силы сокращения и устойчивости к утомлению мышечных волокон на фоне некоторого снижения их возбудимости.

До сих пор остается открытым вопрос относительно механизмов функциональных изменений мышечных волокон под влиянием высоких доз ГК. Так, во многих работах, особенно прошлого века, определяющим фактором функциональных расстройств скелетной мускулатуры при гиперкортицизме считаются обменные нарушения в мышечных волокнах и, прежде всего, усиление катаболизма мышечных белков и нарушение энергообмена. Вместе с тем, исследования некоторых специалистов [95] показали, что в основе снижения мышечной силы могут лежать быстро реализующиеся вследствие негеномных эффектов ГК изменения синаптической передачи. Кроме того, в литературе встречаются и сообщения [69, 70, 162] относительно определенной роли электролитных нарушений (и, в частности, гипокалиемии) в генезе мышечной слабости при экзогенном введении высоких доз ГК.

1.3.5 Электрофизиологические изменения нервно-мышечного аппарата под влиянием глюкокортикоидов

Эндогенный или ятрогенный гиперкортицизм сопровождается не только метабо-функциональными и структурными нарушениями скелетной мускулатуры, но и определенными электрофизиологическими изменениями как в самих мышечных волокнах [205, 455, 664], так и в нервно-мышечных синапсах [47, 48, 145, 161, 163, 288, 297, 374, 385, 723, 916, 959] и, по

некоторым данным [3, 4, 147, 186], – в собственно мотонейронах. Так, если изначально считалось, что под влиянием терапевтических доз ГК повреждается преимущественно скелетная мышечная ткань, то в последующем появились работы [3, 4], указывающие в пользу вовлечения в патологический процесс и нервных структур.

Среди электрофизиологических проявлений стероидной миопатии ряд авторов [43, 44, 93] отмечают увеличение частоты полифазных потенциалов, уменьшение амплитуды и длительности потенциалов действия (ПД) двигательных единиц (ДЕ) мышц. Все эти признаки свидетельствуют в пользу первичного поражения мышечной ткани: дистрофических изменений мышечных волокон, частичного их выключения из возбуждения и повышения функциональной неоднородности мышцы.

В литературе имеются сообщения в пользу изменения мембранного потенциала (МП), возбудимости мышечных волокон и скорости проведения возбуждения по ним под влиянием высоких доз ГК. Так, исследованиями Minetto M.A. и соавт. [665] показано снижение возбудимости мышечных волокон и скорости проведения возбуждения вдоль них у здоровых молодых мужчин, получавших на протяжении 1 недели дексаметазон в терапевтической дозе (8 мг/сутки), не сопровождающееся, однако, ухудшением их силовых характеристик; напротив, авторы указывают в пользу повышения мышечной силы. В другой работе специалистов этой же лаборатории [664] получен факт замедления проведения возбуждения вдоль мышечных волокон у больных с синдромом Кушинга, что может быть связано как со снижением возбудимости сарколеммы [664], так и с уменьшением диаметра мышечных волокон вследствие их атрофии [912]. При этом Minetto M.A. и соавт. [665] указывают, что наиболее существенное замедление проводимости мышечных волокон у здоровых добровольцев, получавших дексаметазон, было отмечено в скелетных мышцах с преобладанием быстрых мышечных волокон. В пользу значительного повышения порога инициации М-ответов, свидетельствующего о снижении возбудимости мышечных волокон, и незначительного замедления проведения возбуждения по двигательным волокнам лицевого нерва у больных с синдромом Иценко-Кушинга свидетельствует и клиническое наблюдение Неретина В.Я. и соавт. [147].

Снижение возбудимости мышечных волокон под влиянием длительно вводимых терапевтических доз ГК было подтверждено и в ряде модельных экспериментов на животных. Так, Gruener R. и соавт. [456] в исследованиях на мышцах, получавших на протяжении 8-16 недель ежедневно дексаметазон в дозе 5,5 мг/кг, наблюдали снижение МП и возбудимости мышечных волокон в дистальных мышцах конечностей. Причем этими авторами [456], подобно клиническим наблюдениям Minetto M.A. и соавт. [665], было показано, что снижение возбудимости мышечных волокон происходит только в мышцах быстрого типа (в частности, в длинном разгибателе пальцев) без существенных нарушений в медленных мышцах (камбаловидной). Снижение МП и возбудимости мышечных волокон быстрой мышцы крысы

(разгибателя большого пальца) после введения кортизона (15 мг/кг, на протяжении 10 дней) было выявлено и в работе Унковской Н.К. и соавт. [206].

Вместе с тем, в литературе встречаются и сообщения относительно увеличения МП мышечных волокон или отсутствия его изменений под влиянием терапевтических доз ГК. Так, Hall E.D. [465] указывает в пользу увеличения МП в мышечных волокнах кошки после введения преднизолона, а Dlouha H. и соавт. [381] наблюдали увеличение МП мышечных волокон изолированного препарата диафрагмы (мышца смешанного типа) крысы в случае перфузии с добавлением гидрокортизона. В то же время, Полетаев Г.И. и соавт. [160] не обнаружили изменений МП и входного сопротивления постсинаптической мембраны мышечных волокон портняжной мышцы лягушки в случае инкубации ее *in vitro* с добавлением в среду гидрокортизона. Коркачем В.И. [101] в исследованиях на камбаловидной мышце крыс (мышца медленного типа) показано, что эффект гидрокортизона, вводимого в высокой дозе (50 мг/кг), на МП мышечных волокон зависит от исходной их поляризации. В частности, при нормальной поляризации мембраны гидрокортизон существенно не влияет на МП мышечных волокон. Таким образом, влияние терапевтических доз ГК на возбудимость мышечных волокон носит дискуссионный характер и во многом зависит от применяемых доз и длительности введения ГК, гистохимического профиля мышцы и, возможно, других обстоятельств.

Некоторые специалисты [361, 368, 667] указывают в пользу электрофизиологических нарушений только миопатического характера в скелетных мышцах больных, принимающих в течение длительного времени ГК, на фоне отсутствия изменений, характерных для нарушений нервно-мышечной передачи или полиневропатии. Вместе с тем, в литературе встречаются и сообщения относительно нейрогенной природы поражений нервно-мышечного аппарата под влиянием терапевтических доз ГК. Так, в некоторых работах [3, 4] были выявлены признаки нейрогенного поражения нервно-мышечной системы у больных гиперкортицизмом: увеличение средней длительности ПД ДЕ и степени их синхронизации в разных электромиографических отведениях, отражающие денервационно-реиннервационные процессы, спонтанная активность мышечных волокон мышц ног в виде потенциалов фасцикуляций и фибрилляций, редуцированная и дискретная электромиограмма максимального усилия. Неретин В.Я. и соавт. [147] на основании электромиографического обследования больных болезнью Иценко-Кушинга выявили сложный генез мышечной слабости с признаками как миогенного поражения (уменьшение амплитуды и длительности ПД ДЕ, увеличение числа полифазных потенциалов) в проксимальных мышцах верхних конечностей, так и невральное характера (появление потенциалов фибрилляций, увеличение частоты полифазных потенциалов, незначительное увеличение амплитуды и длительности ПД ДЕ, синхронизация ПД в некоторых отведениях) в мышцах ног.

Признаки нейрогенных нарушений при гиперкортицизме были установлены и в модельных экспериментах на животных. Так, Скворцов И.А. и соавт. [186] наблюдали увеличение амплитуды

М-ответа и снижение скорости проведения возбуждения по чувствительным волокнам срединного и большеберцового нервов при экспериментальной модели дексаметазонового гиперкортицизма у кроликов, сопровождавшегося тяжелым миопатическим синдромом. Укорочение латентного периода ПД двигательного нерва, увеличение его амплитуды и повышение возбудимости, а также увеличение суммарной амплитуды ПД быстрой мышцы (разгибателя большого пальца) было выявлено и в экспериментальной модели кортизонового гиперкортицизма крыс [206]. Таким образом, наряду с электромиографическими признаками типично миогенного повреждения при гиперкортицизме выявляются и признаки поражения нервной ткани: тел мотонейронов и двигательных нервных волокон. В то же время в морфологических исследованиях на кроликах не обнаружено существенных повреждений периферических эфферентных нервов при стероидной миопатии, отмечались лишь незначительные утолщения и извилистость миелиновых оболочек, которые наблюдались как у контрольных, так и у экспериментальных животных [236].

Наряду с повреждениями собственно мышечных волокон и возможными нарушениями мотонейронов под влиянием терапевтических доз ГК, работами ряда авторов [47, 48, 145, 161, 163, 288, 297, 374, 385, 723, 916, 959] доказана их способность как *in vivo*, так и *in vitro* оказывать определенное влияние на нервно-мышечную передачу, характер которого во многом зависит от типа стероида и длительности его введения в организм. Кроме того, обнаружено несколько возможных точек приложения действия ГК на нервно-мышечную передачу: пресинаптическое окончание, активность холинэстеразы и постсинаптическая мембрана.

Относительно характера влияния терапевтических доз ГК на пресинаптическую мембрану нервно-мышечного синапса в литературе нет однозначного мнения: если в одних экспериментах [146, 160, 916] получены факты облегчения и усиления секреции медиатора пресинаптическим полюсом, то в других [206] – напротив, возможного его дефицита, затруднения экзоцитоза и снижения надежности синаптической передачи.

Так, Неженцевым М.В. [146] установлено, что 3-14-дневное введение крысам гидрокортизона в дозе 10 мг/кг или синтетических аналогов ГК приводит к облегчению освобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей при непрямой стимуляции нервно-мышечного препарата. В литературе имеются сообщения [269] относительно способности гидрокортизона усиливать обратный захват холина из синаптической щели и таким образом стимулировать синтез ацетилхолина в пресинаптической терминали, что будет способствовать увеличению запасов медиатора в ней, а, следовательно, облегчению синаптической передачи. Облегчение нервно-мышечной передачи под влиянием сравнительно невысоких доз гидрокортизона (5-10 мг/кг) наблюдали и Bouzat С. и соавт. [286]. При этом авторы считают наиболее вероятной причиной такого облегчения усиление обратного возврата холина в пресинапс и соответственно ресинтеза ацетилхолина в нем.

Van Wilgenburg Н. и соавт. [916] показана способность высоких доз преднизолона увеличивать частоту миниатюрных потенциалов концевой пластинки (ПКП) скелетной мышцы

крысы, что, по мнению авторов, обусловлено его способностью, действуя на пресинаптические структуры, усиливать квантовую секрецию медиатора. Этим же исследователем [917] установлена способность очень низких доз преднизолона (0,004-0,032 мкмоль), добавляемых в среду инкубации изолированной диафрагмы крыс, повышать амплитуду миниатюрных ПКП. Увеличение амплитуды и квантового состава ПКП без изменения чувствительности к ацетилхолину постсинаптической мембраны под действием гидрокортизона наблюдали и другие специалисты [916] на изолированных предварительно кураризированных нервно-мышечных препаратах лягушки. Все эти факты указывают в пользу облегчающего действия ГК на синаптическую передачу.

Вместе с тем, встречаются и работы [206], в которых, напротив, обнаружено удлинение времени синаптической передачи, снижение амплитуды миниатюрных ПКП на фоне увеличения их частоты, приводящее к снижению надежности работы синапса у крыс, в течение 10 дней получавших кортизон (в дозе 15 мг/кг).

В ряде исследований [47, 48, 436, 978] показана зависимость эффекта гидрокортизона на пресинаптический аппарат от длительности его введения в организм. В частности, установлено, что парентерально вводимый в организм лягушки гидрокортизон первоначально (в первые сутки после введения) облегчал синаптическую передачу, тогда как при длительном введении (в течение 2-х недель) переставал оказывать пресинаптическое облегчающее действие. При этом первоначальное облегчающее действие гидрокортизона на синаптическую передачу реализовалось негеномным путем, за счет ослабления ингибиторного влияния АТФ на экзоцитоз медиатора [47, 48, 436, 978]. Причем в основе такого ингибиторного действия ГК на реализацию тормозного эффекта АТФ на экзоцитоз медиатора из пресинаптического полюса могут лежать следующие механизмы их действия. Во-первых, способность ГК, действуя негеномным путем, ингибировать фосфолипазу С [853] и фосфолипазу А₂ [980], через активацию которых как раз оказывает свое ингибирующее действие на экзоцитоз медиатора АТФ [304, 852]. Во-вторых, известно, что ГК способны быстро угнетать высвобождение простагландина Е₂ [250], который служит внутриклеточным вторичным посредником пресинаптического ингибиторного действия АТФ [54].

Таким образом, рядом специалистов установлено, что характер влияния ГК на секрецию медиатора пресинаптическим полюсом нервно-мышечного синапса во многом зависит от длительности периода введения гормона. Длительно вводимые ГК, по всей видимости, вызывают определенные нарушения в нервно-мышечном синапсе, в том числе на пресинаптическом уровне, в результате чего облегчающее их действие на синаптическую передачу, реализуемое через угнетение тормозного влияния АТФ на экзоцитоз медиатора, перестает проявляться. Кроме того, длительное введение гормона в постоянной дозе может сопровождаться некоторым снижением чувствительности клеток-мишеней к нему и, в том числе нервно-мышечного аппарата. В пользу этих предположений свидетельствует

обнаруженный некоторыми авторами [160, 290] факт перестройки как мотонейрона, так и синаптического аппарата при длительном введении гидрокортизона.

Рядом авторов [163, 374] уже достаточно давно была обнаружена способность однократно вводимого гидрокортизона повышать активность холинэстеразы в нервно-мышечных синапсах лягушки и крысы. Активирующее влияние ГК на холинэстеразу в синапсах куриных эмбрионов было обнаружено и в более поздней работе Yamate S. и соавт. [959].

Вместе с тем, в литературе встречаются и сообщения [288, 297, 393] относительно, напротив, ингибирующего действия ГК, в том числе синтетических их аналогов (в частности, дексаметазона), на активность холинэстеразы в нервно-мышечных синапсах крыс. В экспериментах на изолированных нервно-мышечных препаратах лягушки установлен факт увеличения длительности спада амплитуды токов концевой пластинки после электрической стимуляции седалищного нерва при введении в среду инкубации гидрокортизона [543], что косвенно может отражать снижение активности холинэстеразы. В исследованиях *in vivo* на крысах обнаружено ослабление синтеза ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечных синапсах быстрой мышцы (грудинно-сосцевидной), реализующееся на уровне трансляции данного фермента [288]. Установлено также, что снижение активности холинэстеразы более выражено в белых мышцах, в сравнении с красными [289].

Таким образом, и в отношении влияния ГК на активность холинэстеразы в литературе нет однозначного мнения, что очевидно обусловлено оценкой активности этого фермента разными авторами при различной длительности модельного гиперкортицизма или разных дозах вводимых ГК.

Наряду с определенными влияниями на пресинаптический полюс, ГК оказывают эффекты и на постсинаптическую мембрану, характер которых до сих пор остается дискуссионным. Так, некоторыми учеными [47, 161] в опытах на лягушках показано, что однократно вводимый или добавляемый *in vitro* в перфузионную среду с нервно-мышечным аппаратом естественный ГК гидрокортизон увеличивал амплитуду постсинаптических ответов и ускорял ее восстановление после длительного ослабления нервно-мышечной передачи, вызванного длительным раздражением нерва. Представителями этой же научной школы [543] установлена способность гидрокортизона *in vitro* увеличивать амплитуду токов концевой пластинки и длительность их спада, а также вызывать потенциацию при парной стимуляции нервно-мышечного аппарата. Кроме того, этими специалистами [85] получен факт увеличения под действием гидрокортизона амплитуды ПКП мионеврального синапса лягушки на фоне курарного блока, что также указывает в пользу облегчающего постсинаптического действия гормона.

Аналогично результатам вышеуказанных специалистов, полученных на изолированных нервно-мышечных препаратах животных, в исследованиях на людях, больных миастенией Гравис, также показано, что введение ГК зачастую обуславливает ослабление эффекта миорелаксантов

недеполяризирующего типа действия и в целом улучшает состояние синаптической передачи [576], что свидетельствует в пользу облегчающего постсинаптического действия ГК.

Вместе с тем, рядом специалистов [47, 48, 161] установлено, что длительно вводимый (в течение 1-2 недель, парентерально) гидрокортизон снижал чувствительность мембран мышечных волокон лягушки к медиатору, вызывал ее депполяризацию и увеличивал входное сопротивление и постоянную времени постсинаптической мембраны. В пользу ингибирующего влияния ГК на постсинаптический аппарат указывают и другие специалисты. Так, Dloucha H. и соавт. [381] наблюдали на френико-диафрагмальном препарате крысы уменьшение под действием гидрокортизона амплитуды миниатюрных ПКП и амплитуды вызванных потенциалов без изменения их квантового состава, что, по мнению авторов, указывает на ингибирующее постсинаптическое действие ГК. Неженцевым М.В. [146] при раздражении спаренными импульсами френико-диафрагмальных препаратов крыс, получавших на протяжении 3-14 дней ГК, были обнаружены признаки конкурентного блокирования синапсов, отражающие снижение чувствительности постсинаптической мембраны к ацетилхолину. В другой работе этим же автором [145] в исследованиях на крысах установлено, что длительно вводимые ГК вызывают уменьшение амплитуды и времени спада постсинаптических ответов из-за блокирования холинорецепторов. Способность высоких доз преднизолона уменьшать амплитуду и время спада постсинаптических ответов наблюдали и Dreyer F. и соавт. [385] на препаратах кожно-грудинной мышцы лягушки. Снижение чувствительности холинорецепторов постсинаптической мембраны к ацетилхолину в нервно-мышечных синапсах людей с синдромом Кушинга было установлено и в работе Dodt C. и соавт. [384]. Bouzat C. и соавт. [286] указывают на частичное блокирование под действием терапевтических доз ГК ионных каналов холинорецепторов через аллостерический участок, расположенный на границе липид-белок в постсинаптической мембране нервно-мышечных синапсов. В пользу постсинаптических нарушений в нервно-мышечных синапсах под действием ГК указывают и Pereg K. и соавт. [723].

В то же время, Wilson R.W. и соавт. [945] считают, что эффект ГК на постсинаптическую мембрану дозозависим: а именно, низкие их дозы вызывают гиперполяризацию постсинаптической мембраны, а высокие – небольшую депполяризацию. Наряду с этим, в литературе существует мнение [53], согласно которому высокие дозы ГК, как кратковременно, так и длительно действующие на нервно-мышечный аппарат, вызывают блокирование холинорецепторов и ослабление синаптической передачи.

Таким образом, характер электрофизиологических изменений нервно-мышечного аппарата, в том числе состояния синаптического его звена, под влиянием терапевтических доз ГК остается до конца не ясным. Если одни исследователи [206, 456, 664, 665] наблюдали снижение возбудимости мышечных волокон и скорости проведения возбуждения по ним в условиях гиперкортицизма, то другие [160] не выявили существенных изменений этих параметров. Аналогично нет

определенности и во влиянии терапевтических доз ГК на состояние синаптической передачи: в литературе встречаются самые разные сообщения – от облегчающего действия ГК на этот процесс [47, 161, 269, 576, 916] до угнетающего [206, 381, 723]. Имеются и указания в пользу зависимости электрофизиологических изменений в нервно-мышечном аппарате под влиянием ГК от их дозы [53, 945] или длительности введения в организм [47, 48, 161]. Более того, не все специалисты сходятся во мнении относительно обязательного развития электрофизиологических нарушений при гиперкортицизме и тем более относительно корреляции степени этих нарушений с выраженностью изменения функциональных параметров скелетных мышц.

1.4 Экспериментальные подходы к компенсации повреждающих эффектов глюкокортикоидов на нервно-мышечный аппарат

Учитывая сложность и разнообразие возможных механизмов развития стероидной миопатии, до сих пор в литературе не встречается однозначных данных о способах ее коррекции. Большинство из предполагаемых способов компенсации мышечных расстройств при гиперкортицизме существуют на уровне гипотез.

В целом, разработанные к настоящему времени фармакологические средства для предотвращения дистрофии скелетных мышц различного генеза оказывают свои протективные эффекты следующими путями [392]:

- подавлением экспрессии миостатина, убиквитинзависимой протеолитической системы, активности циклооксигеназы-2, секреции провоспалительных цитокинов, индуцируемой катаболическим истощением,

- повышением концентрации в мышечных волокнах цАМФ, PGC-1 α ,

- усилением эффектов на мышечные волокна гормона роста или ИФР-I, активацией PI-3K или протеинкиназы B (Akt), инициирующих определенные анаболические пути в мышечных волокнах.

В некоторой степени все эти средства могут быть эффективными и для ослабления выраженности стероидиндуцированной миодистрофии.

Так, в связи с имеющимися данными относительно ослабления под действием дексаметазона путей ИФР-I – PI-3K – Akt – GSK-3 β и Akt – mTOR – p70S6k [591, 724, 965], средства, способные активировать эти пути, рассматриваются в качестве потенциально эффективных в ослаблении стероидной миопатии. И, действительно, как в экспериментах *in vitro*, так и в модельных исследованиях на грызунах *in vivo* подтверждена эффективность ряда таких активаторов. В частности, в экспериментах на миотрубках C2C12 показана эффективность миокина – иризина – в ослаблении дексаметазон-индуцированной их дистрофии, что достигалось предотвращением под действием иризина дефосфорилирования FoxO3a и активации мышечно-специфичных убиквитинлигаз в мышечных трубках, обработанных дексаметазоном [325]. Кроме

того, авторы считают, что защитный эффект иризина на дексаметазон-опосредованную атрофию миотрубок частично регулируется ИФР-I-зависимой передачей сигналов.

Аналогичный эффект выявлен и для противомаларийного стероидного алкалоида – конессина, который ингибируя FoxO3a-, NF-κB- и p53-зависимую транскрипцию, а также экспрессию убиквитинлигаз – MuRF-1 и атрогина-1, оказался эффективным в ослаблении дексаметазон-индуцированного подавления белкового синтеза на миотрубках C2C12 [550]. Вместе с тем, эффективность этих средств *in vivo* не оценивалась.

На основании имеющихся сведений относительно увеличения экспрессии атрогенов в мышечных волокнах под влиянием ГК, в качестве потенциально эффективных средств для компенсации стероидной миопатии рассматриваются некоторые ростовые факторы, ингибирующие этот процесс. И, в частности, на миотрубках C2C12 показана эффективность фактора роста фибробластов (FGF-2) в предотвращении дексаметазон-индуцированного ослабления синтеза белка в них за счет подавления экспрессии миостатина [235]. Выявлена также эффективность относительно невысоких доз (4 и 40 нг/мл) гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (G-CSF) в ослаблении индуцированного дексаметазоном подавления синтеза белка в миотрубках C2C12, тогда как высокие его дозы (100 нг/мл) усугубляли вызванное дексаметазоном снижение синтеза белка [950]. Вместе с тем, безопасность применения этих ростовых факторов в животном организме, в том числе в плане индукции опухолевого роста под влиянием их избыточных концентраций, также как и их эффективность *in vivo* не известны.

В связи с установленной способностью β₂-адреноагонистов индуцировать гипертрофию скелетных мышц [786], в том числе за счет активации пути Akt-mTOR и подавления активности пути MAFbx / атрогин-1 [443, 522], они также рассматриваются в качестве возможных средств для компенсации ГК-индуцированной атрофии. И, действительно, в исследованиях некоторых авторов [515] показана эффективность формотерола (0,3 мг/кг) в ослаблении дексаметазон-индуцированной атрофии икроножной мышцы мышей. При этом выявлено, что протективное действие формотерола достигалось благодаря его способности активировать путь PGC-1α-4 – ИФР-I – Akt – mTOR – p70S6k и увеличивать фосфорилирование и соответственно инактивацию FoxO3a уже через 8 часов после введения препаратов, одновременно подавляя экспрессию миостатина через 16 часов от начала введения дексаметазона с формотеролом. В то же время в исследованиях других специалистов на крысах, получавших дексаметазон, показано, что кленбутерол ослаблял ингибирование дексаметазоном пути Akt / mTOR в жевательной мышце и экспрессии ИФР-I, но не влиял на активацию дексаметазоном пути Akt / FoxO [904]. При этом оценка функциональных параметров скелетных мышц в этих работах не проводилась. В то же время, в исследованиях на миобластах L6, напротив, выявлено ингибирующее влияние формотерола на путь PI-3K – Akt и активацию протеинкиназой Akt ИФР-I [557], а на изолированных быстрых и медленных мышечных волокнах скелетных мышц мышей показано снижение генерируемой ими силы под действием β₂-

адреноагонистов пролонгированного действия (формотерола и кленбутерола) [648]. Более того, в литературе имеются и сообщения, согласно которым, несмотря на увеличение мышечной массы после хронического введения β_2 -адреноагонистов, работоспособность скелетных мышц не обязательно улучшается, а в некоторых случаях даже ухудшается [389, 502].

На основании сведений относительно активирующего влияния ГК на экспрессию факторов транскрипции FoxO1 и FoxO3a, усиливающих транскрипцию генов, специфичных для атрофии, и способности PGC-1 α ослаблять экспрессию этих транскрипционных факторов, высказывается предположение относительно эффективности средств, способных активировать синтез PGC-1 α в мышечных волокнах, в том числе за счет активации его вышестоящих активаторов – p38 MAPK и AMPK – в ослаблении тяжести стероидной миопатии. И, действительно, в модельных экспериментах на крысах показана эффективность тестостерона в ослаблении выраженности дистрофических изменений икроножной мышцы крысы, вызванных дексаметазоном, за счет снижения уровней мРНК FoxO1, общего и ядерного белка FoxO1, а также повышения общего и ядерного уровня PGC-1 α в мышечных волокнах, в том числе обусловленного предотвращением под действием тестостерона вызванного дексаметазоном снижения активности p38 MAPK [751].

Подобным эффектом обладает и экстракт из листьев лотоса – кверцетин, снижающий экспрессию FoxO3a и соответственно генов атрогина-1 и MuRF-1, а также фосфорилирование AMPK и повышающий уровни фосфорилированных протеинкиназы Akt и киназы mTOR в обработанных дексаметазоном клетках C2C12 [714]. Это вещество подтвердило эффективность в ослаблении дексаметазон-индуцированной атрофии скелетных мышц в экспериментах на мышцах *in vivo* [714].

Аналогичное ингибирующее действие на ядерную транслокацию FoxO1, вызванную дексаметазоном, оказывал в исследованиях на крысах и метаболит лейцина – β -гидрокси, β -метилбутират, который путем ингибирования FoxO1 ослаблял экспрессию MuRF-1 и обуславливал повышение экспрессии MyoD в мышечных волокнах камбаловидной мышцы, что предотвращало развитие ее дистрофии под действием дексаметазона [695].

Однако безопасность применения этих препаратов для животного организма еще предстоит выяснить. Более того, механизмы дистрофических изменений, индуцируемых ГК в быстрых и медленных скелетных мышцах, могут отличаться [411], и поэтому вещества, проявившие эффективность в предотвращении атрофии медленной (камбаловидной) мышцы, могут оказаться неэффективными в быстрой мышце.

Вместе с тем, не все средства, активирующие пути ИФР-I – PI-3K – GSK-3 β и Akt – mTOR – p70S6k и таким образом оказывающие анаболическое действие на скелетные мышцы, могут быть эффективны в предотвращении стероидной миопатии. Так, в исследованиях на крысах показано, что омега-3 жирные кислоты, которые успешно используются для ослабления мышечной атрофии, связанной с сепсисом и кахексией, не только не ослабляли отрицательное воздействие дексаметазона на мышечные волокна типа IIb, но и вызвали атрофию мышечных

волокон типа I [410, 411]. При этом в скелетных мышцах крыс, получавших дексаметазон на фоне введения омега-3 жирных кислот, наблюдалось снижение экспрессии миогенина и увеличение экспрессии атрогина-1 [411], повышение экспрессии FoxO3a и уменьшение экспрессии PGC-1 α , активация убиквитин-протеасомной и аутофагической (лизосомной) систем [410]. Данные факты свидетельствуют, во-первых, о сложности генеза стероидной миопатии, а, во-вторых, в пользу того, что только лишь активация каких-то путей протеосинтеза или ингибирование определенных протеолитических путей в скелетных мышцах могут оказаться недостаточными для ее предотвращения.

Ряд авторов [669, 736, 809, 958], исходя из того, что терапевтические дозы ГК оказывают катаболическое действие на мышечные волокна, в качестве факторов, ослабляющих развитие стероидной миопатии, рассматривают физическую нагрузку и прием анаболических средств.

Наиболее эффективными в предотвращении атрофии скелетных мышц любого генеза считаются физические нагрузки на выносливость, что отчасти обусловлено накоплением в скелетных мышцах при их выполнении промежуточного метаболита цикла Кребса – α -кетоглутарата, который оказался эффективным в ослаблении индуцированной кортикостероном дегградации белка и мышечной атрофии и дисфункции на мышинной модели мышечной дистрофии Дюшенна [309]. В экспериментах Pinheiro C. и соавт. [736] установлено, что интенсивная физическая нагрузка на выносливость (бег в течение 1 ч, 3 раза в неделю) предотвращала гипотрофию мышц животных, ежедневно на протяжении 1 месяца получавших дексаметазон. Некоторыми авторами [338, 357] показано, что физическая нагрузка предотвращает потерю мышечной массы при гиперкортицизме приблизительно на 30 %, препятствуя распаду тяжелых цепей миозина, но не влияя на их синтез. В то же время, в работе Macedo A.G. и соавт. [621] установлено, что низкоинтенсивная физическая нагрузка с отягощением (подъем по лестнице на протяжении 8 недель) у крыс ослабляла эффекты атрофии длинного сгибателя большого пальца стопы, вызванной дексаметазоном, за счет не только снижения уровней атрогина-1 и MuRF-1 в этой мышце, но и увеличения mTOR, обуславливающего усиление протеосинтеза. Между тем, такая физическая нагрузка не предотвращала атрофию в других мышцах конечностей, задействованных в ней не так сильно, как длинный сгибатель большого пальца (в частности, в передней большеберцовой мышце).

В то же время, по мнению других авторов [872], предотвращать развитие или ослаблять тяжесть стероидной миопатии могут не только тренировки на выносливость (аэробные физические нагрузки), но силовые физические нагрузки.

Вместе с тем, Kaasik P. и соавт. [529] отмечают, что разные виды физических нагрузок (силовые нагрузки, нагрузки на выносливость) по-разному влияют на проявление катаболических эффектов ГК в скелетных мышцах. В частности, только лишь умеренные нагрузки могут оказывать антикатаболическое действие и обеспечивать компенсаторный рост

массы мышц или повышение функционального уровня системы утилизации кислорода в них, тогда как исчерпывающие нагрузки, напротив, приводят к усилению катаболизма в мышцах. Аналогичные результаты получены и в исследованиях других авторов [901], установивших, что интенсивные физические нагрузки вызывали атрофию скелетных мышц у крыс со стероидной миопатией и уменьшение, в сравнении с группой животных, получавших триамцинолон и не подвергавшихся физической нагрузке, доли мышечных волокон типа IIb в быстрой мышце (длинный разгибатель пальцев). Вместе с тем, в исследовании Krug A.L. и соавт. [572] на крысах, напротив, показана эффективность высокоинтенсивной тренировки с отягощением в ослаблении выраженности дексаметазон-индуцированной атрофии скелетной мышцы быстрого типа (длинного сгибателя большого пальца и передней большеберцовой мышцы), что достигалось благодаря повышению под действием физической нагрузки уровней mTOR и p70S6k и ослаблению экспрессии MuRF-1.

В исследовании Falduto M.T. и соавт. [408] показано, что адекватные физические нагрузки уменьшают индуцируемую ГК экспрессию гена глутаминсинтетазы, что противодействует атрофии мышц. Способность снижать активность глутаминсинтетазы была установлена и для гормона роста и ИФР-I, что также отчасти обуславливает эффективность этих веществ в ослаблении выраженности стероидной миопатии [533]. И, в частности, в исследованиях на крысах-самках линии Sprague-Dawley со стероидной миопатией, моделируемой введением триамцинолона (5 мг/кг, на протяжении 14 дней), показана способность рекомбинантного гормона роста значительно ослаблять степень уменьшения диаметра мышечных волокон II типа в длинном разгибателе пальцев (быстрая мышца) [637].

В настоящее время известно, что гормон роста и ИФР-I предотвращают ГК-индуцированную атрофию скелетных мышц и через активацию сигнального пути ИФР-I – PI-3K – Akt – mTOR [694, 864], а ИФР-I, в отличие от гормона роста, способен не только усиливать протеосинтез, но и ослаблять индуцированный ГК протеолиз в скелетных мышцах путем снижения экспрессии протеосомных ферментов [340]. Вместе с тем, применение гормона роста для компенсации стероидной миопатии может быть чревато развитием акромегалии.

В литературе имеются сообщения относительно эффективности половых стероидов, оказывающих анаболическое влияние на организм, в компенсации стероидной миопатии, но при этом механизмы протективного эффекта андрогенов носят дискуссионный характер. Так, в исследованиях на крысах установлено, что тестостерон ослаблял вызванное дексаметазоном снижение экспрессии ИФР-I, дефосфорилирование Akt и p70S6k и способствовал фосфорилированию GSK-3 β в икроножной мышце, но не проявил каких-либо эффектов на индуцированную дексаметазоном активацию FoxO и уровень мРНК MuRF-1 [965]. В то же время в работе других авторов [527] показана способность тестостерона, фосфорилируя FoxO, ослаблять экспрессию убиквитинлигаз. Иными словами, если результаты исследований

Yin H.N. и соавт. [965] свидетельствуют в пользу повышения эффективности под действием тестостерона сигнальных путей, активируемых инсулином и ИФР-I, как главного механизма его протективного действия от ГК-индуцированной атрофии, то работа Jones A. и соавт. [527] указывает на подавление под действием тестостерона экспрессии MAFbx и MuRF-1, что ослабляет выраженность ГК-индуцированной атрофии скелетных мышц. Способность тестостерона снижать активность промотора гена, кодирующего MAFbx, в условиях воздействия дексаметазона была подтверждена на миотрубках C2C12 и Zhao W. и соавт. [973].

В экспериментах на крысах линии Sprague-Dawley изучали эффективность дигидроэпиандростерона (0,34 ммоль/кг/день, за 7 дней до начала введения кортикостероидов, ежедневно), применяемого изолированно и в комплексе с физической нагрузкой (бег на беговой дорожке), в компенсации стероидной миопатии. Показано, что в группе, получавшей дигидроэпиандростерон перед введением стероидов, наблюдалось значительное увеличение, по сравнению с группой, получавшей только кортикостероиды, массы тела и массы икроножных мышц. В группе, получавшей кортикостероиды и подвергавшихся физической нагрузке, имело место значительное увеличение, по сравнению с группой, получавшей только кортикостероиды, массы тела, мышц (камбаловидной, икроножной и подошвенной), содержания миофибрилярного белка и площади поперечного сечения волокон типа II камбаловидной, подошвенной и икроножной мышц. Результаты данного исследования показали, что сочетание дигидроэпиандростерона с физической нагрузкой более эффективно в плане ослабления выраженности стероидной миопатии, чем сам дигидроэпиандростерон [336].

В то же время в исследовании на 5-недельных крысах показано, что нортестостерон (1 мг, подкожно, в течение 6 недель) обуславливал меньшую массу тела, более узкий диапазон мышечных волокон IIb типа передней большеберцовой мышцы и большую область распределения мышечных волокон I типа, что указывает в пользу того, что андроген способствует формированию более старого типа скелетных мышц по соотношению и распределению типов мышечных волокон [567]. Подобный эффект половых стероидов может предопределять изменение гистохимического профиля быстрых скелетных мышц и обусловить ухудшение их силовых и скоростных характеристик, что на фоне андрогенизирующих эффектов мужских половых гормонов ставит под сомнение возможность их применения в женском организме с целью компенсации стероидной миопатии.

Недавними исследованиями Yamada T. и соавт. [957] в модельных экспериментах на крысах показана эффективность электрической стимуляции скелетной мышцы (разгибателя пальцев) в предотвращении ее атрофии и ухудшения силовых характеристик, вызванных денервацией и 7-дневным введением дексаметазона. Эта работа, подобно исследованиям по выявлению эффективности физической нагрузки для компенсации стероидной миопатии, также свидетельствует в пользу того, что периодическая активность мышечных волокон частично

защищает их от атрофических изменений. Вместе с тем, в данных исследованиях введение дексаметазона сочеталось с денервацией, которая сама по себе может влиять на гистохимический профиль скелетной мышцы [33, 65] и соответственно проявление эффектов дексаметазона.

В работе van Pelt D.W. и соавт. [915] показана способность белка холодового шока RBM3 предотвращать атрофию мышечных волокон крыс, вызванную введением дексаметазона. В связи с этим факторы, способствующие усилению экспрессии этого белка в мышечных волокнах, могут рассматриваться как потенциальные средства, способные предотвратить ГК-индуцированную атрофию скелетных мышц. Однако, их эффективность и безопасность в условиях *in vivo* пока не изучалась.

В то же время сравнительно недавними исследованиями, проведенными на крысах, у которых моделировали стероидную миопатию путем введения дексаметазона (2 мг/кг, 6 раз в неделю, на протяжении 2-х недель), показано, что тепловая обработка задних конечностей (погружение в воду при $t=42^{\circ}\text{C}$, на 1 час) ослабляет выраженность дистрофических изменений длинного разгибателя пальцев (быстрой мышцы) [678]. В пользу этого свидетельствовали следующие факты: диаметр мышечных волокон, соотношение капилляры / мышечные волокна и уровень белка теплового шока HSP-72 были значительно выше, а уровень экспрессии атрогина-1 был значительно ниже в группе, подвергавшейся введению дексаметазона и тепловому воздействию, в сравнении с группой, получавшей только дексаметазон [678]. В исследованиях на миотрубках C2C12, выявлено, что тепловой стресс ослабляет индуцированную дексаметазоном экспрессию REDD1 и KLF15 в миотрубках и предотвращает ингибирование пути PI-3K – Akt [899]. Вместе с тем, эффективность конкретных белков теплового шока в разных типах скелетных мышц и тем более механизмы их действия в предотвращении стероидной миопатии в этих работах не изучались. Более того, другими специалистами [243] в исследованиях *in vitro* на миотрубках C2C12 показано, что гипертермия (41°C) в гораздо большей степени активировала протеолиз (на 51 %), чем протеосинтез (на 18 %).

В экспериментах на миотрубках *in vitro* выявлена способность как ацетилированного, так и неацетилированного гормона голода грелина ингибировать вызванную дексаметазоном атрофию скелетных мышц и экспрессию атрогена через PI-3K β -, mTORC2- и p38 MAPK опосредованные пути [743]. Эффективность грелина в ослаблении дексаметазон-индуцированной атрофии скелетной мышцы установлена и *in vivo* в исследованиях Saneragi M. и соавт. [314], обнаруживших ослабление экспрессии MuRF-1 в мышечных волокнах *m. vastus lateralis* мышцей и полном предотвращении их атрофии под действием грелина; при этом грелин не оказывал существенного влияния на повышенную под действием дексаметазона экспрессию миостатина. Вместе с тем, оценка функциональных параметров скелетной мышцы у животных, получавших дексаметазон в комплексе с грелином, не проводилась.

В работе некоторых специалистов [687] показано, что частично ослабить степень атрофии скелетных мышц, вызванную дексаметазоном, можно введением ГК в определенное

время суток, соответствующее максимальному уровню собственной продукции. Выявлено, что введение дексаметазона ночным грызунам в начале ночи значительно уменьшало вызванное дексаметазоном истощение икроножной и передней большеберцовой мышц, характеризующихся преобладанием гликолитических мышечных волокон. При этом наблюдалась меньшая степень дексаметазон-индуцированной экспрессии мРНК генов, кодирующих связанные с атрофией убиквитинлигазы E3, в исследуемых мышцах, но при этом все равно отмечалось существенное уменьшение массы селезенки.

В литературе высказываются предположения [162] относительно эффективности витамина D в компенсации стероидной миопатии и остеопороза. Экспериментальное исследование Miyakoshi N. и соавт. [669] выявило эффективность витамина D в компенсации стероидной миопатии у животных: сила и объем мышц в группе, получавшей преднизолон в комплексе с витамином D на протяжении 1 месяца, значимо не отличались от контроля, тогда как у крыс, получавших только преднизолон, эти параметры были снижены. Вместе с тем, оценки электрофизиологических параметров скелетных мышц крыс в этой работе не проводилось. Не известны и механизмы, с помощью которых витамин D предотвращает ГК-индуцированную миопатию. Кроме того, других подобных результатов, подтверждающих эффективность витамина D в компенсации стероидной миопатии, в доступной литературе обнаружить не удалось.

Наряду с витамином D, в модельных экспериментах на животных [335] показана эффективность алендроната, оказывающего ингибиторный эффект на остеокласты и стимулирующего остеогенез, в предотвращении дексаметазон-индуцированной атрофии скелетных мышц посредством усиления экспрессии в мышечных волокнах сиртуина-3, который подавляет активность гена атрогина-1, вызывающего мышечную атрофию. Подобный эффект в условиях *in vitro* проявлял и мириканол (10 мкМ), который путем активации сиртуина-1 обуславливал ослабление экспрессии атрогина-1 в миотрубках C2C12 и через активацию PGC-1 α предопределял усиление митохондриального биогенеза, что обуславливало его эффективность в ослаблении вызванной дексаметазоном атрофии и дисфункции миотрубок C2C12 [831]. Вместе с тем, предотвращение только лишь мышечной атрофии может не обеспечить полной компенсации мышечных расстройств, характерных для гиперкортицизма.

Исходя из того, что гиперкортицизм зачастую сопровождается развитием гипокалиемии, которая рассматривается рядом авторов [69, 70, 162] как причина мышечной слабости, можно предположить некоторую эффективность препаратов калия для компенсации мышечных расстройств, вызванных избытком ГК. Однако подтверждающих эту эффективность исследований до сих пор проведено не было.

Некоторые авторы [809, 958] указывают в пользу возможной эффективности аминокислот и их смесей, как стимуляторов анаболических процессов в клетках, в компенсации стероидной миопатии. И, в частности, показана эффективность аминокислот с разветвленной

цепью (валина, лейцина и изолейцина) в ослаблении дексаметазон-индуцированной атрофии, которая достигалась не за счет пути, активируемого ИФР-I, как предполагали ранее, а через посредство увеличения фосфорилирования p70S6k и снижения индуцированной дексаметазоном экспрессии атрогина-1 и Vnр3 [694].

В литературе имеются сообщения относительно дисбаланса между про- и антиоксидантами в мышечных волокнах под действием терапевтических доз ГК [568], в том числе способности дексаметазона подавлять на геномном уровне антиоксидантную защиту в мышечных волокнах, что предопределяет накопление в них токсических концентраций АФК, ингибирование синтеза белка и усиление протеолиза и апоптоза [707]. В связи с этим антиоксиданты рассматриваются как возможные претенденты среди средств, способных отчасти компенсировать стероидную миопатию. В качестве возможного подтверждения этого предположения выступает недавняя работа Jiao H. и соавт. [520], в которой было установлено, что высококалорийная диета, богатая соевым маслом, уменьшила повреждение мышечных волокон большой грудной мышцы и двуглавой мышцы бедра, вызванное дексаметазоном, у цыплят.

Показана также высокая эффективность витамина Е в предотвращении дексаметазон-индуцированной атрофии скелетных мышц, которая, по мнению авторов, была обусловлена как мощным антиоксидантным действием токоферола, так и ослаблением дексаметазон-индуцированной экспрессии полуканалов коннексина Cx43 / Cx45 [258].

В исследованиях на мышцах установлено, что этанольные экстракты *Fructus Schisandrae* (в дозе 500 мг/кг) благодаря противовоспалительному и антиоксидантному действию на мышечные волокна уменьшали атрофию икроножной и передней большеберцовой мышцы, вызванную дексаметазоном, подобно эффекту стероидного анаболика оксиметолонa (50 мг/кг) [554]. Выявлена также эффективность фукоксантина в ослаблении дексаметазон-индуцированной атрофии скелетных мышц и накопления висцерального жира у мышей, что отчасти достигалось благодаря ослаблению под действием фукоксантина ПОЛ, нормализации экспрессии цитохром с оксидазы и фосфорилирования АМРК [966]. В исследованиях других авторов [976] на миотрубках C2C12, обработанных дексаметазоном (10 мкМ) и фукоксантином (10 мкМ), показана меньшая степень снижения их диаметра, большая экспрессия MyHC, снижение экспрессии атрогина-1 и MuRF-1, активация сиртуина-1, что обуславливало ослабление транскрипционной активности FoxO и уменьшение деградации белка, апоптоза и нормализацию митохондриальной функции, в сравнении с миотрубками, обработанными только дексаметазоном. Аналогичные эффекты обнаружены в исследованиях на мышцах и для внеклеточных полисахаридов *Aureobasidium pullulans SM - 2001 (Polycan)* [598]. В исследованиях *in vitro* на миотрубках C2C12 [330] показана эффективность мощного антиоксидантного флавоноида кверцетина в увеличении жизнеспособности миотрубок, обработанных дексаметазоном, что достигалось благодаря нормализации под влиянием кверцетина потенциала митохондриальной мембраны и ослабления свободнорадикальных процессов, а также

соотношения регуляторов апоптоза Bax / Bcl-2. В работе других специалистов [903] выявлена эффективность мощного антиоксидантного природного флавоноида морина (10мкМ) в ослаблении дексаметазон-индуцированной атрофии миотрубок C2C12 за счет ингибирования экспрессии FoxO3a и предотвращения накопления токсических концентраций АФК. Однако эффективность многих из этих средств *in vivo* не изучалась, также как и их безопасность для организма, особенно в случае длительного применения.

В целом, согласно мнению Schakman O. и соавт. [809], исходя из установленных к настоящему времени механизмов развития мышечной дистрофии при длительном введении ГК, в качестве компенсирующих факторов могут служить: стимуляция продукции факторов роста (в частности, ИФР-I), ингибирование продукции миостатина, применение таурина, креатина и селективного β_2 -адреномиметика кленбутерола, способных предотвращать стероидную миопатию *in vitro*. Между тем, исследований, подтверждающих эффективность этих средств *in vivo* даже на экспериментальных моделях ятрогенного гиперкортицизма у животных, проведено не было. Показана только лишь способность ИФР-I (в концентрации 8 нг/мл) *in vitro* значительно увеличивать силу сокращения модельных мышечных волокон, атрофированных под действием дексаметазона, но при этом отсутствие его существенного влияния на силу сокращения нормальных мышечных волокон [835]. В то же время в литературе имеются сведения относительно способности физической нагрузки стимулировать секрецию ИФР-I мышечными волокнами и повышать уровень общего ИФР-I в плазме крови [363]. ИФР-I, наряду с грелином, рассматривается как один из эффективных факторов в предотвращении атрофии мышц различного генеза [378].

Некоторые авторы [37, 936] допускают, что улучшить состояние скелетных мышц при гиперкортицизме может введение глюкозы, поскольку терапевтические дозы ГК снижают чувствительность периферических тканей к инсулину, а, значит, и эффективность его действия, что может предопределить углеводный дефицит в клетках. И, действительно, в работе Jiang R. и соавт. [519] на миотрубках C2C12 показано, что экстракт горного женьшеня ослаблял повреждения клеток, вызванное обработкой их высокими дозами дексаметазона, за счет улучшения потребления глюкозы через пути AMPK и PI-3K – Akt.

Вместе с тем, как уже рассматривалось выше, данные относительно нарушений углеводного обмена в мышечных волокнах при гиперкортицизме весьма противоречивы, что отчасти обусловлено зависимостью этих изменений от дозы ГК и длительности его применения. Кроме того, учитывая, что при длительном гиперкортицизме возможно развитие гипергликемии и инсулинзависимого СД, дополнительное введение глюкозы может ухудшить метаболический профиль больных.

Наконец, в недавних исследованиях на миотрубках C2C12, а также на мышцах показана эффективность глабридина – пренилированного изофлавона – в предотвращении мышечной атрофии, вызванной дексаметазоном [967]. Вместе с тем, такой эффект глабридина

реализовался за счет связывания его с GR и соответственно блокирования их от взаимодействия с ГК и последующей транслокации гормон-рецепторных комплексов в ядро. При этом наблюдалось ослабление индуцированного дексаметазоном фосфорилирования p38 MAPK и FoxO3a, что обуславливало ослабление индуцированной дексаметазоном экспрессии убиквитинлигаз – MuRF-1 и Cbl-b, но не атрогина-1 [967]. Аналогичные эффекты были обнаружены на миотрубках C2C12 и для убитых нагреванием *Lactobacillus curvatus* CP2998, которые, подобно глабридину, достигались путем блокирования ГК-рецепторов [536]. Несмотря на то, что глабридин и *Lactobacillus curvatus* CP2998 рассматриваются авторами в качестве эффективных средств для предотвращения атрофии скелетных мышц, вызванной ГК, их применение при ГК-терапии у человека вряд ли будет допустимо, поскольку, блокируя GR, они затруднят реализацию и других, в том числе терапевтических, эффектов ГК.

Таким образом, несмотря на разнообразие потенциально эффективных средств для компенсации стероидной миопатии, эффекты многих из них были оценены только *in vitro* и могут существенно отличаться *in vivo*, даже на животных моделях. Отчасти это связано с тем, что стандартные условия культивирования миотрубок *in vitro* не являются физиологическими и могут искажать адаптацию как к катаболическим, так и к анаболическим стимулам, а, значит, препятствовать доклиническим исследованиям механизмов и методов лечения атрофии мышц различного генеза [249]. Кроме того, применение ряда из этих средств в последующем может быть не допустимо для людей в связи с их токсичностью или блокирующим действием на ГК-рецепторы, сводящим к нулю их терапевтические эффекты.

Наконец, в основе ухудшения функции скелетных мышц при гиперкортицизме могут лежать не только дистрофические изменения мышечных волокон, но и определенные их функциональные нарушения, в том числе обусловленные изменением в работе синаптического аппарата [95]. В связи с этим становится очевидным, что определение эффективности различных средств в компенсации стероидной миопатии, наряду с выявлением степени дистрофических изменений мышечных волокон, требует оценки функциональных параметров скелетных мышц *in vivo* с обязательным изучением состояния синаптического звена.

1.5 Обоснование выбора средств для возможной компенсации стероидной миопатии

Исходя из имеющихся в настоящее время представлений относительно ключевой роли в генезе ГК-индуцированной мышечной дистрофии снижения активности пути ИФР-I – PI-3K – Akt – mTOR [325, 431, 550, 791], активации протеолиза мышечных белков под действием протеосомных убиквитинлигаз, аутофагии, индуцированной лизосомальными ферментами [319, 574, 584, 825], нарушения активности антиоксидантной системы в мышечных волокнах [568,

707] и повреждения митохондрий [520, 542, 897] потенциально эффективными средствами для компенсации стероидной миопатии могут оказаться факторы, воздействующие на один или несколько из этих процессов.

В качестве рабочей гипотезы в настоящей работе было высказано предположение относительно вероятной эффективности альфакальцидола, антиоксидантов (таурина и α -липоевой кислоты), селективного β_2 -адреноагониста формотерола, аргинина и умеренной физической нагрузки, применяемых по отдельности и в комплексе, в компенсации функциональных нарушений в скелетных мышцах при длительном введении терапевтических доз ГК.

Выбор именно этих средств был обусловлен следующими обстоятельствами (схематическое представление некоторых механизмов индукции дистрофических изменений мышечных волокон под действием терапевтических доз ГК и точек приложения компенсаторного действия выбранных нами факторов представлены на рисунке 1.1).

Обоснование выбора альфакальцидола. Частично активированная форма витамина D_3 – альфакальцидол – может оказаться полезным в условиях длительной ГК-терапии, сопровождающейся развитием признаков дефицита витамина D в организме по причине снижения активности 25α -гидроксилазы печени и соответственно нарушения образования кальцидиола и кальцитриола даже при достаточном экзогенном поступлении витамина D [25, 133], а также снижения чувствительности тканей к кальцитриолу из-за ослабления экспрессии витамин D-рецепторов [222]. Дефицит же кальцитриола в организме может служить непосредственной причиной уменьшения мышечной массы, силы и дистрофических изменений особенно мышечных волокон II типа [281, 942].

Альфакальцидол является частично активированной формой витамина D_3 [49]. Он превращается в кальцитриол в результате однократного гидроксилирования под действием 1α -гидроксилазы в печени, костной ткани и многих других структурах организма [107, 136], в отличие от витаминов D_2 и D_3 , для активации которых необходимо последовательное гидроксилирование сначала в печени, а затем в почках. В то же время в отличие от более активной формы – кальцитриола – альфакальцидол более безопасен в плане возможного развития гиперкальциемии [107, 187]. В связи с этим введение альфакальцидола при ГК-терапии должно обеспечить более эффективную компенсацию недостаточности витамина D в организме, в сравнении с витамином D_3 .

Известно, что терапевтические дозы ГК вызывают гиперлипидемию, обусловленную усилением липолиза в жировой ткани [379] и инсулинорезистентностью печени и жировой ткани [926], что приводит к повышению уровня СЖК и триглицеридов в плазме крови [926] и печени [711] и предопределяет более быстрое прогрессирование атеросклероза и повышение вероятности сердечно-сосудистых расстройств [8]. Кальцитриол через активацию PPAR α вызывает снижение внутриклеточной концентрации жирных кислот и уменьшение содержания липопротеинов очень

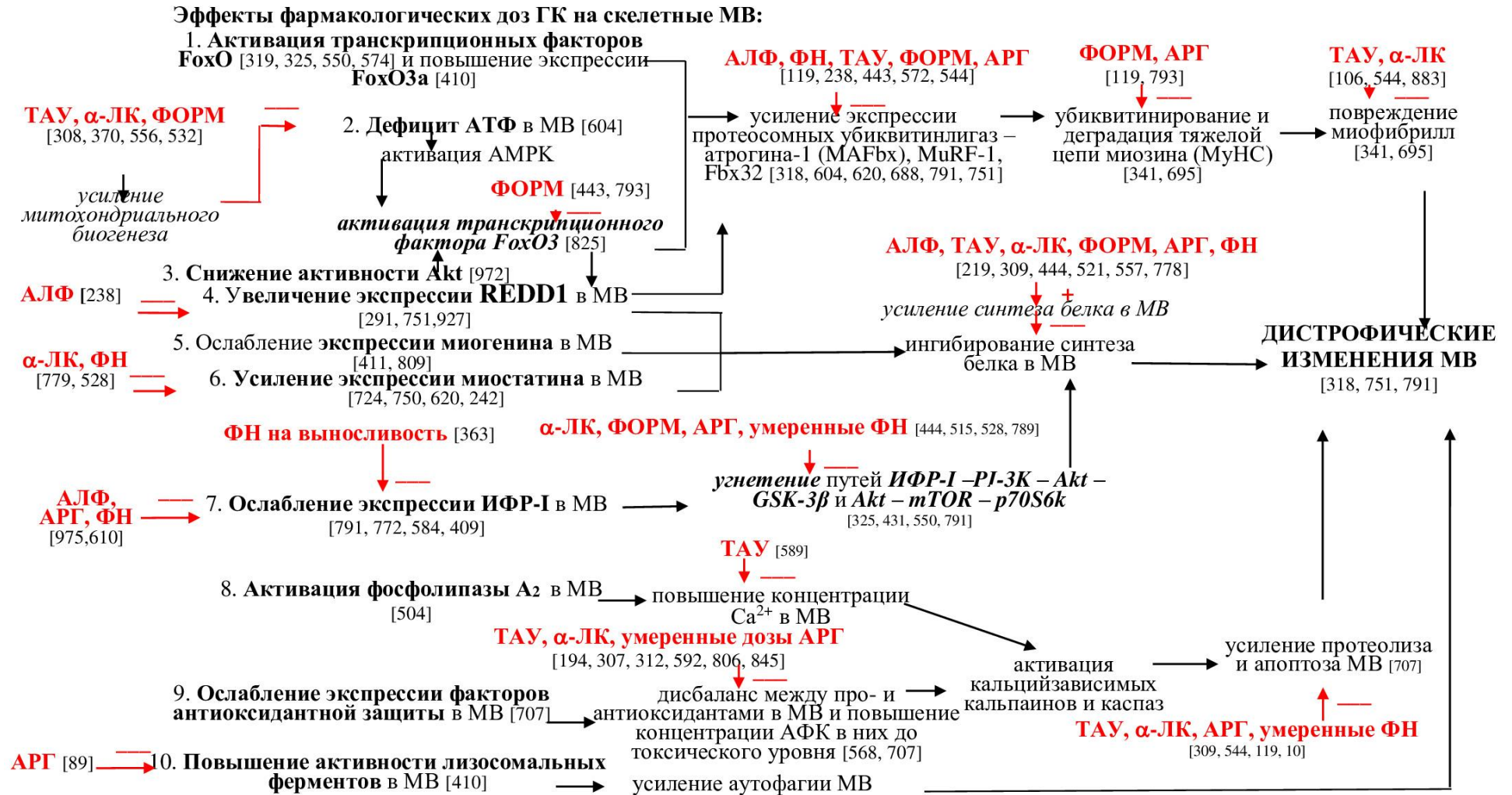


Рисунок 1.1 – Схематическое представление (согласно литературным данным) некоторых механизмов индукции терапевтическими дозами ГК дистрофических изменений мышечных волокон и точек приложения компенсаторного действия используемых нами факторов, предопределяющего ослабление под их влиянием ГК-индуцированной дистрофии скелетной мышцы

Примечания – АЛФ – альфакальцидол, α-ЛК – α-липоевая кислота, АРГ – аргинин, МВ – мышечные волокна, СМ – скелетная мышца; ТАУ – таурин, ФН – физическая нагрузка, ФОРМ – формотерол

низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов в плазме крови [398], что предопределяет его способность замедлять развитие атеросклероза. И, действительно, в некоторых работах [475, 624] экспериментально подтверждена способность кальцитриола ослаблять выраженность таких побочных явлений ГК-терапии, как гиперлипемия и гипергликемия.

Известно также, что терапевтические дозы ГК понижают чувствительность периферических тканей к инсулину, что предопределяет развитие гипергликемии, компенсаторной гиперинсулинемии и может явиться причиной СД II типа [151, 674, 715, 787]. В то же время, установлена способность кальцитриола повышать чувствительность клеток периферических тканей к инсулину [908] и ослаблять выраженность воспаления в островках Лангерганса поджелудочной железы при СД II типа [239], что может оказаться полезным при длительной ГК-терапии.

Установлено, что ГК ослабляют абсорбцию кальция из кишечного содержимого [580, 642] и стимулируют экскрецию кальция в канальцах почек, тем самым обуславливая резко отрицательный баланс кальция, что предопределяет мышечные спазмы в сочетании с гиперкальциурией, гипокальциемией и вторичным гиперпаратиреозом при отсутствии гипомагниемии [561]. Дефицит кальция в организме, в свою очередь, может послужить причиной уменьшения мышечной массы, силы и дистрофических изменений особенно мышечных волокон II типа [281, 942]. Кроме того, гипокальциемия и собственно ГК вызывают повышение секреции паратиринина и снижение уровня ИФР-I [804], что обуславливает развитие остеопении и остеопороза, а также нарушение анаболического действия ИФР-I на костную, хрящевую, мышечную и другие ткани [98] и служит одним из патогенетических факторов развития стероидной миопатии [501, 629, 656, 724].

Альфакальцидол в такой ситуации является весьма эффективным средством для предотвращения витамин D-дефицита и частичной компенсации гипокальциемии, остеопении и остеопороза в связи с его способностью повышать всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте [270] и обратную реабсорбцию кальция в канальцах почек [487], уменьшать резорбцию кальция из костной ткани [879], стимулировать экспрессию ИФР-I в различных тканях организма [975] и повышать экспрессию рецепторов к ИФР-I [124].

В работах некоторых авторов [561, 575] показана высокая эффективность альфакальцидола в нормализации уровня кальция в сыворотке крови и предотвращении потери костной массы за счет ослабления вторичного гиперпаратиреоза и стимуляции образования кости у пациентов, получавших ГК-терапию. В то же время ряд специалистов [488, 614, 884] считают гораздо более эффективными для компенсации ГК-индуцированного остеопороза бисфосфонаты, а не альфакальцидол. Вместе с тем, несмотря на большую эффективность бисфосфонатов, в сравнении с альфакальцидолом, в ослаблении выраженности ГК-индуцированного остеопороза, некоторые авторы [512, 588] рекомендуют прием, особенно пременопаузным женщинам и детям, менее эффективного для ослабления остеопороза альфакальцидола, как более безопасного препарата.

Длительный прием ГК предопределяет дистрофические изменения мышечных волокон II типа [409, 474, 809], тогда как кальцитриол способен модулировать активность генов,

регулирующих рост и дифференцировку мышечных волокон, особенно II типа [453]. В связи с этим становится очевидным, что введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном должно хотя бы отчасти предотвращать дистрофические изменения скелетных мышц и в связи с этим может оказаться полезным для компенсации стероидной миопатии.

И, действительно, в исследованиях на 6-месячных крысах-самках, получавших в течение 4-х недель преднизолон изолированно и в комплексе с альфакальцидолом, установлено, что альфакальцидол предотвратил уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон в передней большеберцовой мышце, снижение максимальной силы сокращения и индекса снижения силы, а также повышенную утомляемость икроножной мышцы, типичные для изолированного применения преднизолона [669]. Вместе с тем, позитивные эффекты альфакальцидола на мышечный аппарат признаются далеко не всеми специалистами [889, 922], а оценка состояния синаптического аппарата в работе Miyakoshi N. и соавт. [669] не проводилась.

Обоснование выбора таурина и α -липоевой кислоты. Выбор таурина и α -липоевой кислоты для возможной компенсации стероидной миопатии был обусловлен, прежде всего, их антиоксидантными свойствами [158, 194, 308, 312, 399, 845], а также некоторыми другими полезными эффектами.

Так, известно, что таурин, как одна из самых распространенных аминокислот в организме млекопитающих [300] и условно незаменимая аминокислота в организме человека [612], не только включается в обменные процессы в клетках, но и участвует в регуляции осмотического давления, катионного гомеостаза, активности ферментов, рецепторов, развития клеток и передачи сигналов между ними [806], а также выступает модулятором многих патофизиологических процессов в организме [14].

Установлено, что в животном организме после экзогенного введения таурин накапливается в наибольших количествах в миокарде, сетчатке, скелетных мышцах, ткани мозга, лейкоцитах [128], и наиболее высокие его концентрации в организме характерны для возбудимых тканей [822], он является самой распространенной свободной аминокислотой в мозге, сердце и скелетных мышцах [932]. В связи с этим именно на эти структуры он оказывает наиболее выраженные эффекты, одним из которых является антиоксидантный, отчасти обусловленный его мембраностабилизирующим действием [806], а отчасти – способностью связывать и нейтрализовать свободные радикалы [148]. Кроме того, таурин уменьшает окислительное повреждение митохондрий [592] и регулирует скорость генерации ими АФК [808], ингибирует вызванное гомоцистеином образование перекисей и надпероксидного аниона и нормализует ингибирующий эффект гипергомоцистеинемии на активность кальциевого насоса и экспрессию супероксиддисмутазы (СОД) [326], повышает активность каталазы [81], что также предопределяет его антиоксидантный эффект. Причем антиоксидантная активность таурина и обусловленное ей антиапоптотическое его действие подтверждены и в скелетных мышцах как *in vitro* [308], так и

in vivo [845]. Кроме того, выявлена способность таурина увеличивать содержание в мышечных клетках C2C12 факторов, стимулирующих биогенез митохондрий, что отчасти предопределяет цитопротекторное его действие [308].

Наряду с антиоксидантным действием, таурин, являясь осмолитом, регулирует объем клеток, взаимодействует с ионными каналами, стабилизирует мембраны, что также очень важно для возбудимых структур, в том числе скелетных мышечных волокон [822], поскольку предопределяет их защиту от кальциевой перегрузки [589] и соответственно активации μ -кальпаин-зависимых механизмов протеолиза.

Вместе с тем, эндогенный синтез таурина происходит преимущественно в печени, а способность многих других структур, в том числе сердца и скелетных мышц, к эндогенному его синтезу весьма ограничена [863]. В связи с этим концентрация таурина в клетках многих органов во многом зависит от его поглощения из внеклеточного пространства с помощью специального транспортера для таурина, осуществляющего активный его транспорт, зависимый от ионов натрия и хлорида [900]. Установлено, что нокаут гена, кодирующего этот транспортер, у мышей приводит к потере массы тела, уменьшению массы сердца, скелетных мышц и головного мозга, нарушению сердечной функции и снижению переносимости физической нагрузки из-за истощения тканевого таурина [507]. Все эти данные свидетельствуют о важности таурина для нормального функционирования скелетных мышц.

α -Липоевая кислота – условно незаменимая кислота жирного ряда, которая образуется в организме естественным путем, но с возрастом и при различных патологических состояниях синтез ее снижается [42]. Первоначально была установлена способность α -липоевой кислоты выступать кофактором для митохондриальных ферментов (дигидролипоилацетилтрансферазы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и декарбоксилазы α -кетокислот с разветвленной цепью) и оказывать влияние на активность других ферментов энергетического обмена [123]. Позднее были обнаружены мощные антиоксидантные ее свойства благодаря наличию двух тиоловых групп и способности связывать радикалы и свободные ионы железа [158, 312], а также взаимодействию с другими антиоксидантами, участием в рециклировании глутатиона, витаминов Е и С, что обеспечивает участие α -липоевой кислоты в поддержании водного и липидного антиоксидантного статуса клеток [194].

Являясь антиоксидантами, таурин и α -липоевая кислота оказывают гепатопротекторное и дезинтоксикационное действие [6, 202, 223], что имеет позитивное значение при длительном лечении различными лекарственными препаратами (не только стероидными гормонами).

Установлена способность и таурина, и α -липоевой кислоты улучшать энергообмен в клетках. Так, таурин, стимулируя энергообмен в тканях [938], предотвращает развитие энергодефицитных состояний и тем самым оказывает антигипоксическое действие [135], усиливает восполнение запасов гликогена в скелетных мышцах в фазе восстановления после тренировки

[822]. α -Липоевая кислота повышает утилизацию углеводов периферическими тканями и способствует усилению энергообмена в них, ослабляет глюконео- и кетогенез [40, 158], усиливая окислительное фосфорилирование в тканях, проявляет энергосберегающую активность [123]. Через активацию АМПК в мышечных волокнах α -липовая кислота способствует поддержанию нормального биогенеза в митохондриях в условиях энергодифицита, ускорению окисления жирных кислот [123], стимулирует образование новых митохондрий [532].

Отмеченные эффекты α -липоевой кислоты и таурина на энергообмен могут оказаться весьма полезными при ГК-терапии, сопровождающейся, по данным некоторых авторов [50, 529], развитием энергодифицита в мышечной ткани.

Установлено, что таурин и α -липовая кислота облегчают реализацию эффектов инсулина на периферические ткани. Так, таурин способен стимулировать синтез инсулина β -клетками островков Лангерганса [183], защищать их от гибели в условиях оксидативного стресса [468, 705], повышать чувствительность периферических тканей к инсулину за счет регулирования экспрессии IRS и GLUT4 [971], а также оказывать некоторые инсулиноподобные эффекты [67]. Кроме того, таурин может стимулировать инсулиннезависимое поглощение глюкозы скелетными мышцами [334].

α -Липоевая кислота также обладает способностью повышать чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину [272] и усиливает эффекты инсулина на скелетные мышечные волокна через улучшение IRS-1-зависимой передачи сигналов инсулина и, как следствие, повышает утилизацию глюкозы скелетными мышцами [168, 481]. Отмеченные механизмы действия таурина и α -липоевой кислоты на углеводный обмен особенно важны при длительном лечении ГК, снижающими чувствительность тканей к инсулину и оказывающими диабетогенное действие [427].

Выявлено анаболическое действие таурина и α -липоевой кислоты на многие структуры организма, в том числе, и на скелетные мышечные волокна. В частности, таурин, как и другие аминокислоты и их смеси, оказывает неспецифическое анаболическое действие [219] и ингибирует протеолиз при любых катаболических состояниях [266, 403, 418]. В экспериментах с разгрузкой мышц показана способность таурина несколько ослаблять экспрессию атрогина-1 и MuRF-1, инициирующих протеолиз мышечных белков [278, 544]. Такой эффект таурина может предопределять защитное его действие от атрофии мышечных волокон, в том числе индуцированной ГК, усиливающими экспрессию этих убиквитинлигаз [791].

Не исключается и способность α -липоевой кислоты выступать в роли ростового фактора [129, 202], экспериментально подтверждены ее анаболические эффекты на скелетные мышечные волокна [521, 778]. На крысах линии OLETF выявлена способность α -липоевой кислоты ингибировать экспрессию миогенина и миостатина в икроножной мышце, значительно увеличивать концентрацию фосфорилированной протеинкиназы Akt, АМПК, mTOR и

коактиватора PGC-1 α в мышечных волокнах крыс с СД II типа, что указывает в пользу активации под действием α -липоевой кислоты различных сигнальных путей с участием данных молекул [528].

Показана эффективность α -липоевой кислоты в компенсации мышечных патологий различного генеза: митохондриальных дисфункций и вызванного этой патологией синдрома повышенной утомляемости [693, 844], мышечной атрофии, вызванной 3-недельной разгрузкой задних конечностей [605], предотвращения снижения мышечной массы и площади поперечного сечения мышечных волокон при СД II типа [490], а также дистрофических изменений как быстрых, так и медленных мышц при стрептозоциновой модели СД [528]. В модельных экспериментах на крысах с ишемией-реперфузией задних конечностей показана способность α -липоевой кислоты снижать продукцию фактора некроза опухоли α в мышечных волокнах и повышать их устойчивость к ишемическому повреждению [252].

Аналогичные позитивные эффекты при мышечных патологиях различного генеза обнаружены и для таурина. В частности, существует немало доказательств как *in vivo*, так и *in vitro*, что таурин, благодаря своей способности контролировать возбудимость сарколеммы и сократимость мышц, может оказывать благотворное влияние на многие мышечные дисфункции, в том числе, вызванные гипервозбудимостью мышечных волокон и миотонией [345]. В исследованиях на мышах с модельной формой мышечной дистрофии Дюшенна (линия mdx) показано, что таурин гораздо эффективнее, чем креатин и ИФР-I нейтрализовал мышечную слабость, вызванную физической нагрузкой [371], способствовал улучшению их физической работоспособности [961] и уменьшению воспаления в скелетных мышцах [888]. В исследованиях с ишемией-реперфузией скелетных мышц крыс показано, что таурин оказался эффективен в защите электрофизиологической функции скелетных мышц как от раннего, так и от позднего ишемического реперфузионного повреждения [652]. В модельных экспериментах на животных доказана эффективность таурина в ослаблении возрастной саркопении [819], что может быть обусловлено активацией под его влиянием АМПК и соответственно изменением активности PGC-1 α , сукцинатдегидрогеназы, цитохрома с, миоцитстимулирующего фактора-2 (MEF2A), GLUT4 и миоглобина [619]. В исследованиях на мышах с диспластической атрофией скелетной мышцы показано, что таурин противодействует атрофии, восстанавливая обычный микротрубочковый аппарат и митохондрии, а также уменьшая перегрузку и локализацию аутофаголизосом [860].

Выявлена эффективность α -липоевой кислоты и таурина в снижении активности каспаз 3 и 8 в скелетных мышцах [106, 544, 883], что может обусловить защиту мышечных волокон от апоптоза и протеолиза миофибриллярных белков. Подобные эффекты α -липоевой кислоты и таурина на мышечные волокна могут оказаться весьма полезными при ГК-терапии, поскольку известно, что одним из механизмов повреждения мышечных волокон под влиянием ГК может служить активация каспаз 3 и 8, вызывающих протеолиз миофибриллярных белков [261, 582].

Являясь антиоксидантами, α -липоевая кислота и таурин могут оказаться весьма полезными и для повышения резистентности скелетных мышц к физической нагрузке. В частности, обнаружена способность α -липоевой кислоты повышать уровень физической работоспособности [229], уменьшать окислительное повреждение в митохондриях, вызванное физической нагрузкой [871]. Таурин также может повышать физическую выносливость [256], обуславливает снижение содержания маркеров оксидативного стресса в скелетных мышцах после их активности [372], уменьшает повреждение мышечной ДНК, вероятно, за счет подавления индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и последующего уменьшения нитрозативного воспаления [867].

Вместе с тем, не все авторы признают способность α -липоевой кислоты и таурина улучшать функциональные параметры скелетной мускулатуры. Так, в литературе встречаются сообщения [777], согласно которым прием антиоксидантного коктейля, включающего α -липоевую кислоту, обусловил снижение содержания свободных радикалов в крови больных хронической обструктивной болезнью легких только у людей с исходно высоким их содержанием, но это снижение содержания свободных радикалов существенно не влияло на выносливость и утомляемость четырехглавой мышцы бедра. В других исследованиях на молодых и пожилых добровольцах [949] установлено, что α -липоевая кислота, вводимая в комплексе с витаминами С и Е, обуславливала улучшение перфузии голени и окислительной способности мышц во время упражнений только у пожилых людей с нарушенным окислительным потенциалом и не оказывала существенного влияния на гемодинамику у молодых.

Аналогично дискуссионным остается вопрос относительно эрготропной эффективности таурина. Так, в исследованиях на триатлонистах, получавших добавку таурина (3 г/сутки, в течение 8 недель), наблюдалось значительное увеличение уровней таурина и КФК в плазме крови, но концентрация лактатдегидрогеназы, параметры физической работоспособности, анаэробный порог, переносимость нагрузки и концентрация интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α существенно не изменялись [423].

Между тем, в ряде работ установлена способность α -липоевой кислоты ослаблять некоторые негативные эффекты ГК на организм. Так, в исследованиях на курах-бройлерах показана эффективность α -липоевой кислоты (500 мг/кг, в течение 28 дней) в ослаблении оксидативного стресса, вызванного введением дексаметазона, путем подавления экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов [399], что защищает клетки от повреждений. В модельных экспериментах на крысах обнаружено, что α -липоевая кислота (в дозе 100 мг/кг/сутки) предотвращала снижение экспрессии генов IRS-1, PGC-1 α , вызванное введением дексаметазона, и таким образом нивелировала развитие таких метаболических расстройств, вызванных дексаметазоном, как гипергликемия и гиперлипемия [672].

Антиатерогенное действие и способность улучшать липидный профиль крови выявлены и у таурина [683, 971, 981], однако данных относительно его эффективности в ослаблении ГК-индуцированных атеросклероза и гиперлипидемии в доступной нам литературе не найдено.

Положительное влияние таурина при гиперкортицизме может быть обусловлено его способностью выступать в роли естественного осморегулятора в клетках [696, 817, 858], препятствовать их кальциевой перегрузке [500, 589] и потере ими калия [137] при различных патологических состояниях. В частности, известно, что ГК оказывают слабое минералокортикоидное действие [29, 427, 756], обуславливающее потерю организмом калия, но при этом задержку натрия и воды в тканях, а гипокалиемия рассматривается рядом авторов [69, 70, 162] в качестве одного из патогенетических факторов генеза мышечной слабости при экзогенном введении ГК. В этих условиях таурин, способный нивелировать электролитные нарушения, может обеспечить частичную компенсацию стероидной миопатии. Существует немало доказательств как *in vitro*, так и *in vivo*, что таурин, благодаря своей способности контролировать возбудимость сарколеммы и сократимость мышц, может оказывать благотворное влияние на многие мышечные дисфункции, в том числе унаследованные или приобретенные патологии, характеризующиеся метаболическими нарушениями и изменением гомеостаза кальция [345].

Вместе с тем, эффективность таурина в ослаблении индуцированной дексаметазоном атрофии мышечных волокон подтверждена только в исследованиях *in vitro* на миотрубках C2C12 [905], а в настоящее время в медицинской практике он применяется преимущественно для лечения некоторых сердечно-сосудистых патологий [144], заболеваний печени и интоксикаций различного генеза [166, 333], патологий центральной нервной системы [177], в офтальмологии [159], а также при метаболическом синдроме [11] и СД [13, 134], тогда как его эффективность при мышечных патологиях продемонстрирована в основном на животных моделях [345, 371, 652, 845] и носит дискуссионный характер в отношении мышц людей [859]. В то же время, успешные клинические испытания таурина на людях с различными патологиями, такими как диабет, сердечно-сосудистые и неврологические расстройства, могут служить руководством для разработки конкретных исследований и у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями.

Важность экзогенного введения таурина при длительной ГК-терапии обусловлена еще и тем, что ГК оказывают ингибирующее действие на реабсорбцию таурина в канальцах нефронов почек, что приводит к гипотауринемии [407], которая, в свою очередь, может оказывать долгосрочное негативное влияние на сердечно-сосудистую, нервную и мышечную систему. В частности, известно, что дефицит таурина, особенно в быстрых мышцах, обуславливает мышечную слабость и худшую переносимость физической нагрузки [507, 905], ускоряет старение скелетных мышц за счет большего повреждения мышечных волокон и приводит к ранней смерти мышей [506], обуславливает дистрофические изменения мышечных волокон, вплоть до появления некротических очагов [507].

Все выше перечисленные факты предопределили необходимость изучения эффективности таурина и α -липоевой кислоты в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на нервно-мышечный аппарат. Немаловажно также то, что каких-либо вредных

побочных эффектов при введении таурина в организм в терапевтических дозах не обнаружено [18], при нормальном метаболизме эта аминокислота не обладает ни защитным, ни токсическим действием, но при различных патологических состояниях начинает оказывать положительные эффекты [12]. Относительно безвредными для организма считаются и терапевтические дозы α -липоевой кислоты [52, 182, 483].

Обоснование выбора формотерола. Уже достаточно давно установлены положительные эффекты катехоламинов на скелетную мускулатуру: их способность через активацию адренорецепторов мышечных волокон стимулировать энергообмен в них, облегчать синаптическую передачу, повышать эффективность электромеханического сопряжения [30, 53, 405, 720, 850]. При этом выявлено, что преобладающим типом адренорецепторов в скелетных мышцах человека и других млекопитающих являются β_2 -адренорецепторы [493, 670, 904], принимающие участие в регуляции дифференцировки мышечных волокон [931], метаболической активности мышц, в том числе метаболизме гликогена, поглощения глюкозы, липолиза и роста мышц [557], митохондриальном гомеостазе и биогенезе [556, 815, 816]. Кроме того, обнаружено наличие β_2 -адренорецепторов на пресинаптических нервных окончаниях мотонейронов и показано, что их прямая стимуляция симпатомиметиками вызывает существенное облегчение синаптической передачи в двигательных единицах скелетных мышц [547].

Сравнительно недавними исследованиями доказаны мощные анаболические эффекты β_2 -адреноагонистов на скелетные мышцы как быстрого, так и медленного типа [443, 444, 470, 515, 557, 569, 786], реализующиеся вследствие активации различных внутриклеточных путей. Так, в литературе имеются сведения относительно способности β_2 -адреноагонистов подавлять экспрессию атрогенов в мышечных волокнах [443, 515], активировать пути ИФР-I – PI-3K – Akt [444, 569], ERK 1/2 [522, 557], а также ослаблять протеолиз за счет цАМФзависимого ингибирования активности убиквитинзависимой протеолитической системы [243, 793]. В исследованиях на мышцах показано, что как после острого (спустя 1-24 часа), так и после хронического (спустя 28 дней введения) действия формотерола в передней большеберцовой мышце наблюдалось значительное изменение экспрессии генов, связанных с ее гипертрофией, дифференцировкой миобластов, метаболизмом, циркадным ритмом, транскрипцией, гистонами и окислительно-восстановительным статусом, а также ослабление передачи сигналов миостатина [719].

В связи с отмеченными позитивными эффектами β_2 -адреноагонистов на скелетную мускулатуру, их участием в механизмах, контролирующих гистохимический тип, синтез и деградацию белков в мышечных волокнах, β -адренергический сигнальный путь в настоящее время рассматривается в качестве новой терапевтической мишени для лечения истощения и слабости скелетных мышц различного генеза, включая саркопению, раковую кахексию, неиспользование и бездействие, разгрузку или микрогравитацию, эндотоксин-индуцированное воспаление,

травматические повреждения скелетных мышц, сепсис и другие метаболические нарушения, денервацию, ожоги, ВИЧ-СПИД, хроническую почечную или сердечную недостаточность, нервно-мышечные заболевания [305, 306, 347, 421, 430, 634, 782, 783, 785, 816, 896].

В работах ряда специалистов [497, 515, 722, 904] показана эффективность β_2 -адреноагонистов в ослаблении атрофии скелетных мышц, вызванных ГК-терапией. Так, в исследованиях Pellegrino M.A. и соавт. [722] на мышцах, получавших кленбутерол (1,5 мг/кг/день, в питьевой воде) и дексаметазон (5,7 мг/кг/день, подкожно), показано, что кленбутерол сам по себе стимулировал переход тяжелых цепей миозина от медленных к быстрым, повышение активности гликолитических ферментов, увеличение мышечной массы и площади поперечного сечения мышечных волокон исследуемых мышц (диафрагмальной, парастернальных, передней большеберцовой и камбаловидной). Дексаметазон вызывал противоположное изменение распределения изоформ тяжелой цепи миозина, уменьшение мышечной массы и площади поперечного сечения волокон и в некоторых случаях – увеличение активности окислительного фермента цитратсинтазы. При комбинированном лечении (дексаметазон + кленбутерол) изменения, вызванные только дексаметазоном или кленбутеролом, были, как правило, минимизированы, при этом в диафрагме эффекты дексаметазона преобладали над эффектами кленбутерола, но кленбутерол ослабил выраженность эффектов дексаметазона [722]. Аналогичные результаты получены и в экспериментах Umeki D. и соавт. [904], обнаруживших, что кленбутерол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, подавлял индуцированную дексаметазоном атрофию жевательных мышц у крыс, одновременно ингибируя переход изоформ тяжелой цепи миозина от быстрой к медленной. Кроме того, кленбутерол ослаблял ингибирование дексаметазоном пути Akt – mTOR в жевательной мышце и экспрессии ИФР-I, но при этом не влиял на активацию пути Akt – FoxO [904]. Подобные результаты получены и Jesinkey S.R. и соавт. [515] в экспериментах на мышцах, в которых показана эффективность формотерола (0,3 мг/кг) в ослаблении дексаметазон-индуцированной атрофии икроножной мышцы. При этом выявлено, что протективное действие формотерола достигалось благодаря его способности активировать путь PGC-1 α -4 – ИФР-I – Akt – mTOR – p70S6 и увеличивать инактивацию FoxO3a уже через 8 часов после введения препаратов, одновременно подавляя экспрессию миостатина через 16 часов от начала введения дексаметазона с формотеролом.

Установлены позитивные эффекты β_2 -адреноагонистов на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата: облегчающее их действие на синаптическую передачу в периферических синапсах нервно-мышечной системы [547], увеличение под влиянием формотерола (54 мкг, ингаляционно, однократно, перед спринтом) скорости гликогенолиза и гликолиза в четырехглавой мышце бедра людей, пиковой, средней и конечной мощности, пиковой силы сокращения [531], способность минимизировать снижение силы скелетных мышц после травмы спинного мозга или самих мышц [347, 783], инотропный эффект на диафрагму в комплексе с синтетическим ГК будесонидом [839].

Вместе с тем, в литературе имеются и данные относительно отсутствия выраженного эргогенного эффекта у некоторых β_2 -адреноагонистов, в частности, кленбутерола [616, 931], несмотря на их способность индуцировать увеличение мышечной массы, которое достигалось не столько путем модуляции маркеров гипертрофии скелетных мышц, сколько дозозависимым подавлением генов атрофии мышечных волокон (атрогин-1, MuRF-1 и катепсин L). Более того, в работе Аво Т. и соавт. [232] показана зависимость характера анаболического эффекта кленбутерола на скелетную мышцу от длительности его введения. В частности, выявлено, что в первую неделю введения кленбутерол стимулировал гипертрофию мышечных волокон жевательной мышцы крысы через активацию путем фосфорилирования протеинкиназы Akt и рецептора к ИФР-I, тогда как спустя 21 день введения – напротив, тормозил дальнейший рост мышцы путем увеличения экспрессии миостатина [232]. Эти данные указывают в пользу незначительного терапевтического эффекта кленбутерола на функциональные свойства скелетных мышц, к тому же зависимо от длительности его применения.

Наряду с некоторой противоречивостью литературных данных относительно эргогенных эффектов разных β_2 -адреноагонистов, ситуация при комплексном их применении с ГК осложняется еще и тем, что ГК могут модулировать чувствительность тканей-мишеней, в том числе скелетных мышечных волокон, к катехоламинам, а, значит, модифицировать характер их влияния на скелетные мышцы, особенно в случае длительного применения [276, 497, 539]. Между тем, в клинической практике достаточно широко при лечении ряда бронхолегочных заболеваний используют комплексное введение β_2 -адреноагонистов пролонгированного действия и ГК для достижения максимального терапевтического эффекта [114, 564, 776].

В то же время, оценка эффективности β_2 -адреноагонистов в компенсации стероидной миопатии проводилась другими исследователями [515, 497, 722, 904] только на основании изучения степени дистрофических изменений мышечных волокон и биохимических перестроек без учета функциональных параметров скелетных мышц.

Обоснование выбора аргинина и умеренной физической нагрузки. Аргинин для млекопитающих – полунезаменимая у взрослых и незаменимая у новорожденных основная алифатическая α -аминокислота широкого спектра действия, участвующая в пластическом и энергетическом обмене [10, 117], образовании мочевины, креатина, цитруллина, орнитина, оксида азота (NO), полиаминов (спермина и спермидина), агматина и таких аминокислот, как пролин, глутамат и глютамин [51, 952]. В последние десятилетия накоплено немало сведений относительно полифункциональности аргинина и его биологически активных метаболитов – NO, агматина, орнитина, глутамата, креатина, полиаминов [51]. Доказано их участие в регуляции метаболических процессов и функциональных отправлениях самых различных структур организма, в том числе скелетной мускулатуры [51, 292].

Выявлено, что биологической активностью обладают не только метаболиты аргинина, но и сама эта аминокислота [51]. В исследованиях на животных показана эффективность аргинина

в повышении резистентности организма при различных состояниях – гипотермии, гипоксии, интенсивных физических нагрузках [10, 154].

Несмотря на то, что у взрослых существуют пути биосинтеза аргинина в организме, при некоторых функциональных состояниях эндогенный запас этой аминокислоты может оказаться недостаточным для удовлетворения физиологических потребностей [717]. Одним из таких состояний выступает гиперкортицизм [77, 111], что оправдывает целесообразность дополнительного применения аргинина, как донатора NO, при ГК-терапии.

Кроме того, некоторые эффекты аргинина и его биологически активных метаболитов могут оказаться особенно полезными при гиперкортицизме. В частности, установлено, что L-аргинин стимулирует экскрецию гормона роста, ИФР-I и инсулина соответствующими эндокринными клетками [690, 951], а также повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и адипонектину [613], оказывает гиполипидемическое действие [66, 172, 461], способствует эндотелийзависимой дилатации сосудов у людей с гиперхолестеринемией [280], улучшению кровотока в костях и ослаблению остеопороза [59, 754], стимулирует синтез белков во многих тканях [154].

Наряду с аргинином, многообразные эффекты на организм оказывают и его биологически активные метаболиты. Так, доказано участие полиаминов (спермина и спермидина) в процессе регенерации нервов после их повреждения [323], эффективность агматина в нейропротекции при различных состояниях [434, 636], а также в предотвращении ГК-индуцированного апоптоза нейронов гиппокампа [927, 977], способность глутамата стимулировать синаптогенез и регулировать рост аксонов [126], эффективность орнитина, участвующего в обезвреживании аммиака, в повышении работоспособности при длительном действии физической нагрузки [152].

Несмотря на то, что в ходе метаболизма аргинина образуются различные биологически активные молекулы, наиболее важным его метаболитом является полифункциональная молекула NO-радикал [10, 165]. При этом L-аргинин служит не только донатором NO, но и стимулирует активность NO-синтаз (NOS), что способствует синтезу оксида азота во многих периферических тканях [154].

Многочисленными исследованиями установлено, что оксид азота необходим для поддержания нормального функционального состояния эндотелия сосудов [204], кардиомиоцитов [22, 351, 937], гепатоцитов [64], иммунокомпетентных [204, 219] и нервных [19] клеток, регуляции апоптоза [296] и защиты клеток от окислительного повреждения [192, 941]. Небольшие количества NO, образующиеся под действием кальцийзависимых конститутивных NO-синтаз в нервной ткани, необходимы для нормальной работы синапсов и поддержания электрической активности нервных клеток [34].

В экспериментах на крысах с гипоэстрогенным статусом показана эффективность аргинина в улучшении кровотока в костях и уменьшении остеопороза [59, 754], что может быть

полезно и при ГК-терапии. Кроме того, дополнительное введение аргинина при ГК-терапии, сопровождающейся накоплением кардиоваскулярных факторов риска [295], может оказаться полезным в связи со способностью аргинина и его активных метаболитов оказывать кардиопротекторное, антиатерогенное, гипохолестеринемическое, антиагрегационное и вазодилататорное действие [189, 280, 282, 437].

Доказаны положительные эффекты L-аргинина и его активных метаболитов (оксида азота, орнитина, агматина, глутамата) на нервно-мышечную систему. В частности, установлена способность аргинина и его метаболита NO повышать мышечный кровоток [277] и толерантность к физической нагрузке [188], стимулировать ангиогенез в ишемизированных скелетных мышцах и улучшать их перфузию [125, 132], повышать доступность кислорода и субстратов окисления для мышечных волокон [795], усиливать энергетический обмен в мышечных волокнах, регулировать содержание глюкозы в крови во время выполнения мышечных нагрузок и уменьшать молочнокислый ацидоз [280], ослаблять окислительную модификацию мышечных белков [15], понижать активность лизосомальных ферментов и стабилизировать мембраны лизосом в мышечных волокнах [16, 89], стимулировать синтез белков в скелетных мышцах [119, 120, 154]. Кроме того, выявлена способность NO активировать размножение миосаттелитов, что должно обеспечивать улучшение условий регенерации мышечных волокон в скелетных мышцах [244, 245], и снижать убиквитин- и μ -кальпаинзависимый протеолиз в мышечных волокнах [119, 566], что предопределяет участие NO в защите скелетных мышечных волокон от дистрофических изменений. Доказана эффективность аргинина в предотвращении усиления экспрессии в мышечных волокнах убиквитинлигаз – атрогина-1 и MuRF-1 – при эксцентрической нагрузке [119] и ослаблении активности пути Akt – mTOR – p70S6k в мышечных волокнах при функциональной разгрузке [121], что способствует защите мышечных волокон от разрушения цитоскелетных белков и мышечной дистрофии. Все эти эффекты аргинина могут оказаться весьма полезным при ГК-терапии.

Выбор физической нагрузки для возможной компенсации некоторых проявлений гиперкортицизма, в том числе стероидной миопатии, был обусловлен следующими обстоятельствами. В ряде работ установлены позитивные эффекты физической нагрузки на нервную систему и мышечный аппарат. В частности, известна способность физической нагрузки стимулировать нейрогенез, синаптогенез, ангиогенез и секрецию нейротрофинов, опосредующих полезные когнитивные эффекты физических упражнений [86, 373, 494, 530, 610]. Установлены позитивные эффекты физической нагрузки в компенсации митохондриальной дисфункции, вызванной старением, и соответственно в ослаблении выраженности саркопении [730], эффективность физической нагрузки в ослаблении ГК-индуцированного остеопороза [685] путем нормализации экспрессии лубрицина и каспазы-3 в хондроцитах, что предотвращает их гибель.

Подобно аргинину и его активным метаболитам, умеренные физические нагрузки уменьшают окислительное повреждение в эндотелии сосудов, модифицируют липидный

профиль, ингибируют выработку макрофагами и моноцитами провоспалительного цитокина TNF α [907], повышают чувствительность скелетных мышц к инсулину [227], защищают организм от сосудистых факторов риска, благоприятствуют мозговому кровотоку, ангиогенезу и улучшению сосудистых заболеваний [248].

Физические нагрузки, подобно системе «аргинин – оксид азота», способны ослаблять распад и стимулировать синтез белков в скелетных мышцах [309], оказывают стимулирующее влияние на ось «СТГ – ИФР-I» [610], активация которой и, в частности, увеличение локальной секреции ИФР-I под действием СТГ в скелетных мышцах, приводит к усилению синтеза белка, что предопределяет ослабление мышечной дистрофии любого генеза [390, 391]. При этом наиболее эффективными в предотвращении атрофии скелетных мышц служат физические нагрузки аэробного характера, что отчасти обусловлено накоплением в мышцах при их выполнении α -кетоглутарата [309].

Выявлено, что мышечные волокна при физической нагрузке повышают экспрессию ростового фактора PGC-1 α 4, который стимулирует экспрессию ИФР-I и репрессирует экспрессию миостатина, что приводит к снижению мышечной атрофии и даже к гипертрофии мышц [779]. Кроме того, известна способность физических нагрузок усиливать локальные эффекты половых гормонов на скелетные мышцы [510], что также должно предопределять усиление анаболизма в них.

Установлено также, что физические нагрузки через повышение концентрации АФК в мышечных волокнах вызывают активацию митогенно активных протеинкиназ (АМПК и p38 МАРК), что приводит к увеличению экспрессии PGC-1 α в мышечных волокнах [503, 789], усиливающего синтез митохондриальных белков и процессы окислительного фосфорилирования, генез новых митохондрий [600]. Кроме того, выявлено, что умеренное повышение уровня АФК и белков теплового шока, а также активности антиоксидантных ферментов в мышечных волокнах под действием физической нагрузки вызывают активацию ряда транскрипционных факторов (ядерный фактор NF- κ B, activator protein-1) [918], что обуславливает запуск таких процессов, как гипертрофия мышечных волокон, митохондриальный биогенез и ангиогенез [62]. В частности, известно, что умеренные концентрации АФК через активацию NF- κ B и МАРК модулируют процессы рекрутирования стволовых клеток и дифференцировки миобластов [509] и участвуют в развитии гипертрофии мышечных волокон [814]. В литературе высказывается мнение, согласно которому именно умеренные, не повреждающие, концентрации АФК являются адаптивными модуляторами активности многих генов мышечных волокон [517] и клеточных сигнальных путей [509].

В то же время, интенсивные физические нагрузки, особенно длительные, согласно большинству исследований, оказывают негативное влияние на опорно-двигательный аппарат, обуславливая преобладание катаболизма над анаболизмом, фрагментацию митохондриальных

ферментов [74], повреждение мышечных волокон в связи с развитием гипоксии в них, образованием свободных радикалов и повышением лизосомальной активности [412]. При этом некоторые авторы [316] отмечают большую степень повреждения быстрых мышечных волокон, в сравнении с медленными, при физической нагрузке высокой интенсивности, тогда как другие [157], напротив, указывают в пользу лучшей способности к адаптации быстрых мышечных волокон, в сравнении с медленными, при физической нагрузке аэробного характера.

В целом, в настоящее время принято считать, что регулярные умеренные физические нагрузки могут активировать эндогенные антиоксиданты и уменьшить окислительное повреждение, тогда как интенсивные физические нагрузки приводят к нарушению окислительно-восстановительного статуса мышечных волокон [891]. Умеренные физические нагрузки уменьшают окислительное повреждение в эндотелии сосудов, модифицируют липидный профиль, ингибируют выработку макрофагами и моноцитами провоспалительного цитокина TNF α [907]. Кроме того, в сравнительно недавних исследованиях [197] установлено, что регулярные физические нагрузки средней интенсивности в гораздо большей степени, чем физические нагрузки высокой интенсивности, приводили к увеличению экспрессии фактора роста фибробластов FGF21 [548], способствующего усилению липолиза, понижению содержания СЖК и триглицеридов в крови и печени, повышению чувствительности клеток к действию инсулина, увеличению расхода энергии и похудению [415].

Таким образом, в исследованиях многих авторов выявлены позитивные эффекты умеренных физических нагрузок на нервную систему, опорно-двигательный аппарат, липидный профиль крови, секрецию анаболических гормонов и чувствительность периферических тканей к инсулину, которые могут оказаться весьма полезными при длительной ГК-терапии. При этом отмеченные благоприятные эффекты на организм проявляют преимущественно нагрузки аэробного характера и умеренной интенсивности.

В работах некоторых авторов установлено, что как силовые, так и аэробные физические нагрузки предотвращают развитие или ослабляют тяжесть стероидной миопатии [872] и уменьшают выраженность дистрофических изменений в быстрых скелетных мышцах [703]. В то же время в некоторых работах [901] установлено, что физические нагрузки высокой интенсивности через 5 недель после инъекции триамцинолона вызвали атрофию как быстрых, так и медленных скелетных мышц.

При этом уменьшить степень окислительного повреждения скелетных мышц при интенсивных физических нагрузках, по мнению некоторых авторов [61, 141, 713], можно с помощью антиоксидантов, в том числе метаболита аргинина – NO, который в умеренных дозах выступает в роли гасителя свободных радикалов [946] и повышает активность и интенсивность экспрессии антиоксидантных ферментов [307]. Все эти эффекты аргинина и его активных метаболитов должны определять лучшую переносимость и более эффективную адаптацию организма к физической нагрузке.

При этом сами физические нагрузки, сопровождающиеся периодическим повышением концентрации кальция в мышечных волокнах, обуславливают увеличение активности nNOS и, как следствие, усиление образования NO в них [119, 404, 647, 748, 898]. Выявлена связь между активацией nNOS, уровнем NO в скелетных мышечных волокнах и синтезом цитоскелетных и сократительных белков [120]. Установлено, что добавление L-аргинина оказывает дополнительный стимулирующий эффект на индуцированный физической нагрузкой ангиогенез в сердце и скелетных мышцах крыс [874]. Кроме того, L-аргинин, как источник орнитина в цикле мочевины, обеспечивает быстрое обезвреживание аммиака и способствует повышению физической работоспособности организма [741]. Все это подтверждает важную роль оксидазотной регуляции в функционировании скелетных мышц.

Выявлены и некоторые другие полезные эффекты системы «аргинин – NO» для адаптации организма к физической нагрузке: способность L-аргинина через усиление синтеза креатина и орнитина обеспечивать быстрый ресинтез АТФ в мышечных волокнах и компенсацию гипераммониемии при интенсивных физических нагрузках [603, 741]. Кроме того, L-аргинин при физической нагрузке обуславливает перенаправление дезаминирования АМФ в сторону его дефосфорилирования, что предопределяет образование аденозина и может увеличивать регенерацию АТФ за счет активации пути AMPK [495].

Вместе с тем, позитивные эффекты аргинина и его посредника NO на организм также, как и точка зрения относительно эффективности антиоксидантов для повышения устойчивости скелетных мышц к окислительному повреждению и лучшей адаптации при физической нагрузке признаются не всеми специалистами [35, 41, 46, 442, 638, 646, 657, 675, 744]. Носит дискуссионный характер и антиоксидантная эффективность системы «аргинин – оксид азота» [35]. Кроме того, вероятно, существует зависимость эффектов системы «аргинин – оксид азота» от функционального состояния организма и наличия определенных сопутствующих патологий [171, 940], типа ткани и возраста животных [212], а также дозы препарата [72, 73]. Наконец, учитывая сложные и многообразные эффекты метаболитов аргинина, некоторые авторы [646, 657] оспаривают полную безопасность терапии аргинином различных патологических состояний, несмотря на ее привлекательность в плане усиления секреции инсулина и вазодилатации.

Исследований, посвященных изучению эффективности аргинина в компенсации стероидной миопатии, в доступной нам литературе не обнаружено, тогда как эффективность физической нагрузки в компенсации нервно-мышечных расстройств при гиперкортицизме носит дискуссионный характер. Вместе с тем, учитывая способность аргинина и умеренных физических нагрузок оказывать на некоторые внутриклеточные сигнальные пути в мышечных волокнах эффекты, противоположные таковым терапевтических доз ГК, можно предположить их определенную эффективность в компенсации стероидной миопатии, в том числе и при комплексном применении с ГК комбинации «физическая нагрузка + аргинин».

Таким образом, выбранные нами средства для возможной компенсации повреждающих эффектов ГК на нервно-мышечный аппарат отвечали, как минимум, трем требованиям. Во-первых, они, согласно установленным механизмам их действия, потенциально способны воздействовать на несколько патогенетических звеньев стероидной миопатии. Во-вторых, доказаны их положительные функциональные эффекты на нервно-мышечный аппарат. В-третьих, все эти средства относительно безвредны для организма человека.

1.6 Подведение итогов обзора литературы

На основании анализа имеющихся в литературе сведений относительно характера и генеза мышечных расстройств при эндогенном или ятрогенном гиперкортицизме, а также функциональных изменений при инкубации нервно-мышечных препаратов *in vitro* с добавлением ГК можно заключить, что основные закономерности их влияния на скелетную мускулатуру раскрыты. В частности, установлено, что терапевтические дозы ГК, особенно длительно вводимые, вызывают нарушения энергообмена в мышечных волокнах [102, 379, 417, 514, 529, 711, 936], ослабление белкового синтеза и усиление протеолиза [75, 420, 578, 768, 769, 801, 808, 862], что приводит к дистрофическим изменениям мышечных волокон. Имеются и указания в пользу электрофизиологических изменений мышечных волокон под влиянием терапевтических доз ГК: изменения МП мышечных волокон, снижения их возбудимости и скорости проведения возбуждения [206, 456, 664, 665]. Вместе с тем, эти патологические изменения подтверждаются не всеми исследователями. Некоторые специалисты [664], напротив, наблюдали улучшение силовых характеристик мышцы даже на фоне некоторого снижения возбудимости ее волокон после недельного приема дексаметазона в терапевтической дозе (8 мг/сутки). Ряд авторов [91, 771, 801, 809, 838] указывают в пользу зависимости выраженности функциональных и морфологических нарушений в скелетных мышцах от их гистохимического профиля и возраста животных.

Причины нервно-мышечных расстройств при гиперкортицизме являются предметом дискуссии: если одни авторы [44, 361, 368, 514, 667] указывают на собственно миогенный характер нервно-мышечных патологий, то другие [3, 4, 88, 147, 186] – наблюдали изменения и в нервно-мышечных синапсах и собственно мотонейронах, что не исключает нейрогенной природы функциональных изменений нервно-мышечной системы в условиях избытка ГК. Кроме того, до сих пор в литературе отсутствует однозначное мнение относительно влияния терапевтических доз ГК на состояние синаптической передачи. В частности, встречается немало работ [47, 146, 160, 269, 286, 543, 916], в которых получены факты облегчающего действия физиологических и терапевтических доз ГК на синаптическую передачу. Вместе с тем, имеются и сообщения [206, 381, 384, 385, 723] относительно негативного влияния ГК на пре- или постсинаптический полюс нервно-

мышечных синапсов. Рядом авторов получены факты, свидетельствующие в пользу зависимости электрофизиологических изменений в нервно-мышечных синапсах под влиянием ГК от их дозы [53, 945] или длительности введения в организм [47, 48, 436, 978].

Носят дискуссионный характер и признаки манифестации стероидной миопатии. Так, если одни авторы [5, 147, 186, 273] указывают в пользу первичности электрофизиологических расстройств мышечных волокон, возникающих еще до существенных изменений мышечной силы, то другие [90, 199, 469, 944] наблюдали выраженные функциональные нарушения в определенных мышцах больных ятрогенным гиперкортицизмом без существенных изменений электрофизиологических их параметров.

Несмотря на отмеченную противоречивость литературных данных относительно влияния ГК на нервно-мышечный аппарат, все же к настоящему времени определено, что наибольшим нарушениям при стероидной миопатии как эндогенного, так и ятрогенного характера подвергаются системы энергообеспечения мышечных волокон, миофибрилярный аппарат, СР и нервно-мышечные синапсы. Большинство авторов сходятся во мнении, что наиболее выраженные патологические изменения возникают в мышечных волокнах II типа, и степень их выраженности во многом зависит от длительности, типа и дозы используемого ГК.

Вместе с тем, механизмы развития нервно-мышечных расстройств при гиперкортицизме окончательно не ясны. Если одни авторы [75, 91, 440, 501, 529, 629, 768, 809] во главу угла ставят усиление катаболизма белков в мышечных волокнах и обусловленную этим их дистрофию, что приводит к ухудшению функциональных параметров скелетных мышц, то работами других [95] – показано, что причиной снижения силы мышцы могут быть быстро реализующиеся вследствие негеномных эффектов ГК изменения синаптической передачи. Обнаружена способность ГК вызывать апоптоз мышечных волокон путем прямого негеномного действия на сарколемму не только в быстрых, но и в медленных скелетных мышцах [582], что отчасти подтверждает справедливость результатов исследований Decramer M. и соавт. [364], показавших, что атрофия мышечных волокон при терапии триамцинолоном, вопреки общепринятому мнению, не ограничивается только лишь волокнами типа IIb. Кроме того, исходя из разнообразия внутриклеточных сигнальных путей ГК и зависимости реализации определенных из них от типа клетки-мишени, а также от дозы гормона, становится отчасти понятным существующее противоречие данных литературы относительно генеза мышечных расстройств при гиперкортицизме.

В связи со сложностью генеза стероидной миопатии в разных типах скелетных мышц, зависимого также и от типа и длительности применяемого стероида, а также определенной ролью функциональных нарушений в нервно-мышечном аппарате, в том числе обусловленных негеномными эффектами ГК, становится понятным, что предотвращение только лишь мышечной атрофии может быть недостаточным для полноценной коррекции этой патологии. Более того,

некоторые исследователи [620] предполагают, что мышечная атрофия, вызванная ГК, представляет собой динамический процесс, который со временем включает разные сигнальные факторы. В частности, для быстрых скелетных мышц (передней большеберцовой и длинного разгибателя пальцев) миостатин может запускать катаболический процесс, а другие катаболические факторы, в том числе, MuRF-1 могут способствовать поддержанию дальнейшей мышечной атрофии [620]. Если такое предположение верно, то оно обуславливает большую сложность коррекции стероидной миопатии в случае длительного введения терапевтических доз ГК в организм и требует оценки эффективности корректирующих средств в динамике введения ГК.

В качестве потенциально эффективных средств для компенсации стероидной миопатии нами были выбраны частично активированная форма витамина D₃ альфакальцидол, таурин, аргинин, β_2 -адреноагонист пролонгированного действия формотерол и применяемые по отдельности и в комплексе аргинин и умеренная физическая нагрузка динамического характера. Эти средства, согласно установленным механизмам их действия на мышечную ткань, потенциально способны воздействовать на несколько патогенетических звеньев стероидной миопатии и активировать, как минимум, несколько внутриклеточных сигнальных путей для предотвращения миодистрофий любого генеза, что позволяет предположить их высокую потенциальную эффективность в компенсации стероидной миопатии. Кроме того, все выбранные средства, согласно литературным данным, характеризуются и другими, полезными с функциональной точки зрения, эффектами на нервно-мышечный аппарат и являются относительно безвредными для животного организма.

При этом в связи с имеющейся в литературе точкой зрения относительно разных причин мышечной атрофии на разных этапах развития гиперкортицизма в связи с активацией разных сигнальных факторов [620], представляет научно-практический интерес изучение эффективности выбранных нами средств в динамике развития дексаметазон-индуцированного гиперкортицизма с обязательной оценкой не только массы мышцы и количества активируемых ДЕ, косвенно отражающих степень дистрофических изменений мышечных волокон, но и функциональных параметров.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Организация исследований

Все эксперименты выполнены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85-23, США) и «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [169]. Животные содержались в помещении кафедры физиологии человека и животных с температурой воздуха 20-22°C и 12-часовым циклом свет/темнота, имели свободный доступ к воде (ГОСТ Р 51232-98) и пище (ГОСТ 34566-2019). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (директива 86/609/ЕЕС), принципами биоэтики, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), приказом МЗиСР от 23.08.2010 №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Все манипуляции с животными проводили согласно с правилами асептики и антисептики в соответствии с Федеральным законом РФ «О ветеринарии» (№ 4979-1 от 14.05.1993) и ГОСТ 33044-2014 (2019). Протокол исследования одобрен этическим комитетом по биоэтике Донецкого национального университета (протокол №2 от 24 июня 2011 г.).

Исследования проводились на 640 половозрелых молодых крысах-самках (виварий Республиканского лабораторного центра санитарно-эпидемиологической службы, г. Донецк) с исходной массой тела 195-205 г (возраст 18 недель на момент начала экспериментальных воздействий).

Выбор крысы в качестве подопытного животного был обусловлен следующими обстоятельствами. Во-первых, общие закономерности организации и функционирования нервно-мышечной системы крысы существенно не отличаются от таковых других представителей высших млекопитающих, что делает возможным интерпретацию и сопоставление полученных нами результатов с данными специалистов, использовавших в качестве объекта исследований других млекопитающих. Во-вторых, крысы довольно часто используются в разнообразных экспериментах по изучению морфо-функционального состояния нервно-мышечного аппарата, в том числе собственно скелетных мышц и нервно-мышечных синапсов, что позволяет трактовать полученные в нашей работе результаты, опираясь на результаты других исследований. В-третьих, использование в качестве подопытного животного крысы позволило сделать наши исследования достаточно массовыми, а, следовательно, репрезентативными.

Выбор в качестве объекта исследований особей женского пола был связан с большей чувствительностью их скелетных мышц к катаболическому действию ГК, в сравнении с особями мужского пола [801]. При этом оценку состояния нервно-мышечного аппарата

проводили на основании изучения электрофизиологических, эргометрических и энергетических параметров передней большеберцовой мышцы, относящейся, как и большинство мышц млекопитающих к смешанному типу, но с преобладанием быстрых гликолитических волокон (у крыс они составляют от 76 до 80 % от общего количества волокон мышцы) [428], характеризующихся более высокой, в сравнении с медленными окислительными волокнами, чувствительностью к катаболическому действию ГК [801, 809].

В эксперимент отбирали животных, у которых отсутствовали возможные внешние проявления дисфункции эндокринных желез и нервно-мышечной системы, такие как тремор тела, спонтанные движения по кругу, расстройства локомоции (в частности, раскачивание туловища при движении, попеременное подтягивание задних лап при ходьбе), отсутствие реакции на обстановку, видимая атрофия мышц туловища и конечностей, диарея, дистрофические изменения, нетипичная для здоровых пребывающих в состоянии покоя крыс ректальная температура (ниже 37°C и выше 39°C), вялость и медлительность движений или, напротив, повышенная возбудимость и агрессивность, излишняя складчатость кожи, излишние очаговые жировые отложения, видимые изменения шерсти (выпадение, взъерошенность) и кожных покровов (в частности, их гиперемия), экзофтальм.

При этом в связи с имеющимися в литературе данными [215] относительно преобладания в популяции крыс особей со средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью, группы животных формировали именно из таких особей (тестирование по методике «открытое поле»), что позволило получить однородные выборки крыс со сходными особенностями конституции и характером реагирования на действие различных факторов [205]. Эксперименты проводили через 2 недели после предварительного отбора животных и формирования однородных групп.

Для решения поставленных задач эксперименты были проведены в 8 этапов (дизайн эксперимента представлен на рисунках 2.1-2.4).

На *первом этапе* оценивали эффекты однократных доз гидрокортизона и дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечной системы. Эксперименты были проведены на 50 половозрелых крысах-самках с исходной массой 200-205 г, разделенных на 5 групп (n=10 в каждой) – контрольную и 4 опытных. Животным I и II опытных групп вводили внутривенно синтетический аналог ГК дексаметазон в дозе 2 мг/кг за 1 час (ДМ-группа, 1h) и за 24 часа (ДМ-группа, 24h) до острого опыта соответственно. Крысам III и IV опытных групп вводили внутривенно природный ГК гидрокортизон в дозе 50 мг/кг за 1 час (Г-группа, 1h) и за 24 часа (Г-группа, 24h) до острого опыта соответственно.

На *втором этапе* изучали эффекты длительно вводимого гидрокортизона на электрофизиологические, сократительные и энергетические параметры *m. tibialis anterior*. Для этого из половозрелых крыс-самок с исходной массой 200-205 г были сформированы 2 группы:

1. Оценка срочных и долговременных эффектов естественного ГК гидрокортизона и синтетического ГК дексаметазона на функциональное состояние периферического звена нервно-мышечного аппарата крыс



Рисунок 2.1 – Дизайн эксперимента: этапы I-III (оценка срочных и долговременных эффектов дексаметазона и гидрокортизона на функциональное состояние периферического звена нервно-мышечного аппарата крыс)

2. Исследование характера функциональных изменений в периферическом звене нервно-мышечного аппарата крыс в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма (этап IV)

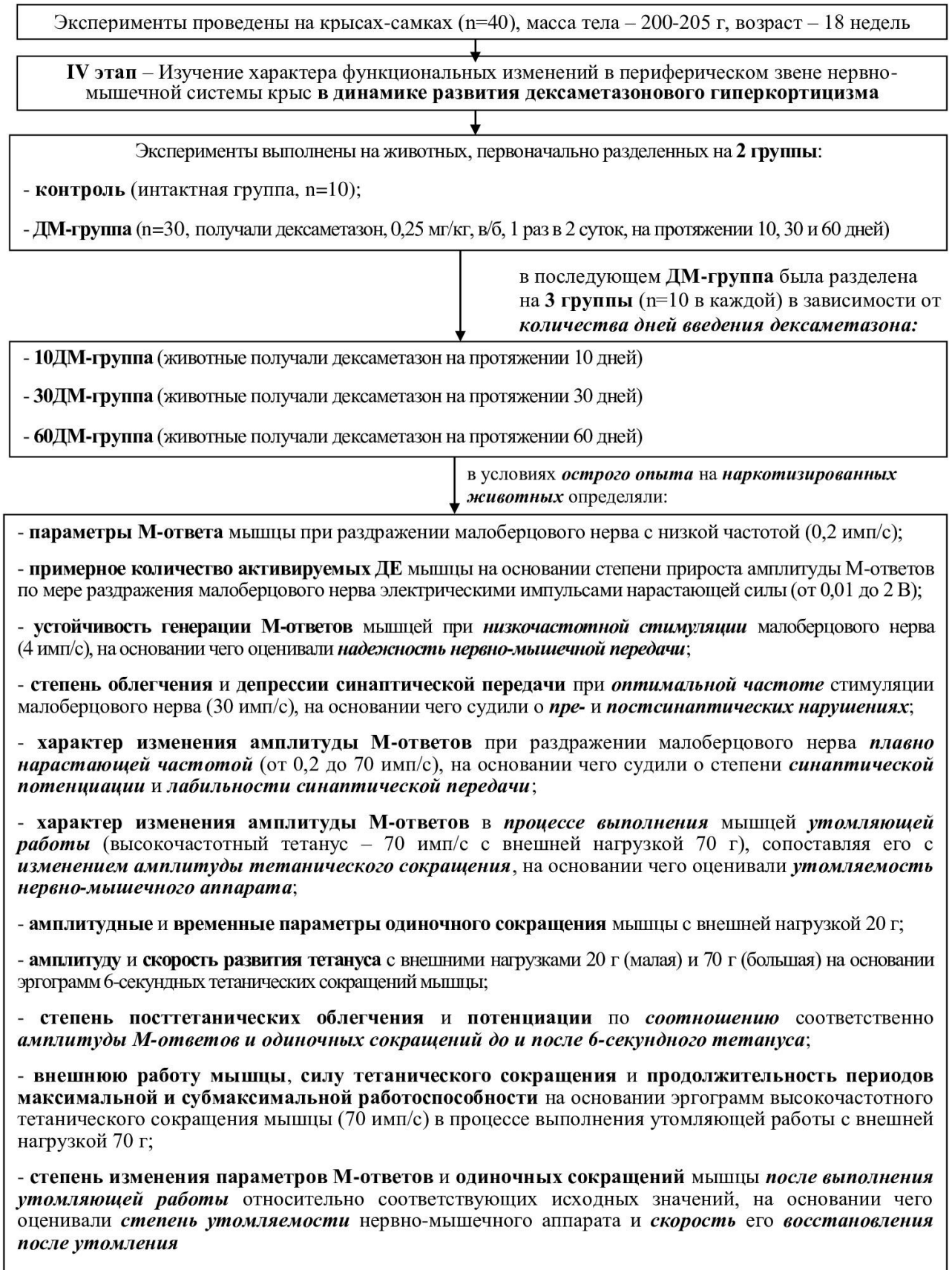


Рисунок 2.2 – Дизайн эксперимента: этап IV (исследование функционального состояния периферического звена нервно-мышечного аппарата в динамике развития гиперкортицизма)

3. Оценка эффективности различных средств в компенсации повреждающих эффектов ГК на нервно-мышечный аппарат крыс в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма (этапы V – VIII)



Рисунок 2.3 – Дизайн эксперимента: этапы V – VIII (оценка эффективности различных средств в компенсации повреждающих эффектов ГК на нервно-мышечный аппарат в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма)

контрольная (n=10) и опытная (n=10), животные которой подвергались введению гидрокортизона в дозе 3 мг/кг/сутки, на протяжении 30 дней (30Г-группа).

На *третьем этапе* исследовали влияние дексаметазона на энергетические параметры *m. tibialis anterior* в динамике 2-месячного периода его введения в организм. Для этого из половозрелых крыс-самок с исходной массой 200-205 г были первоначально сформированы 2 группы: контрольная (n=10) и опытная (n=60), подвергавшаяся введению дексаметазона на протяжении от 10 до 60 дней (ДМ-группа). При этом для длительного введения дексаметазон применяли в дозе 0,25 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, 1 раз в 2-е суток. В последующем в пределах ДМ-группы были сформированы 6 подгрупп животных (n=10 в каждой), получавших синтетический ГК на протяжении различных интервалов времени: 10 дней (10ДМ-группа), 20 дней (20ДМ-группа), 30 дней (30ДМ-группа), 40 дней (40ДМ-группа), 50 дней (50ДМ-группа) и 60 дней (60ДМ-группа).

На *четвертом этапе* изучали характер функциональных изменений в *m. tibialis anterior* крыс-самок в динамике развития ятрогенного гиперкортицизма, моделируемого введением дексаметазона. Для этого 40 крыс-самок 4-5-месячного возраста (с исходной массой тела 195-205 г) первоначально разделили на две группы: контрольную (интактную, n=10, К-группа) и опытную (n=30), животные которой получали дексаметазон (ДМ-группа). Дексаметазон, как и на третьем этапе, вводили в дозе, эквивалентной умеренной терапевтической для человека, – 0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток, внутривнутрибрюшинно, на протяжении от 10 до 60 дней.

В последующем ДМ-группа была разделена на три подгруппы (n=10 в каждой) в зависимости от продолжительности введения дексаметазона: 10ДМ-, 30ДМ- и 60ДМ-группы, особи которых получали дексаметазон на протяжении соответственно 10, 30 и 60 дней. Такой подход позволил нам проследить динамику изменений нервно-мышечного аппарата в процессе насыщения организма синтетическим ГК дексаметазоном и оценить срочные эффекты ГК (спустя первые 5 инъекций, вводимых на протяжении 10 дней), долговременные его эффекты (спустя 1-2 месяца применения), а также возможность адаптации нервно-мышечного аппарата к длительному введению препарата в постоянной дозе (спустя 2 месяца введения).

На *последующих (пятом – восьмом) этапах* оценивали эффективность различных средств в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на нервно-мышечный аппарат. Для воспроизведения гиперкортицизма была использована такая же доза дексаметазона, как и на предыдущих III-IV этапах для длительного введения – 0,25 мг/кг, 1 раз в 2 суток, внутривнутрибрюшинно.

При этом, на *пятом этапе* проводилось изучение эффективности частично активированной формы витамина D₃ – альфакальцидола – в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на *m. tibialis anterior*. Для этого из 70 крыс-самок (4-5-месячного возраста с исходной массой тела 195-205 г) первоначально были сформированы три группы: контрольная (интактная, n=10), I опытная (n=30, получали дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом, ДМ+АЛФ-группа) и

II опытная (n=30, получали альфакальцидол, АЛФ-группа). В последующем каждая опытная группа была разделена на три группы (n=10 в каждой) в зависимости от количества дней введения препаратов: 10, 30 и 60. В частности, в пределах ДМ+АЛФ-группы было выделено три группы: 10ДМ+АЛФ, 30ДМ+АЛФ и 60ДМ+АЛФ. Аналогично для изучения влияния изолированного применения альфакальцидола на нервно-мышечный аппарат в динамике насыщения им животного организма в пределах АЛФ-группы были выделены 10АЛФ-, 30АЛФ- и 60АЛФ-группы, особи которых получали альфакальцидол на протяжении 10, 30 и 60 дней. Альфакальцидол (торговая марка «Альфа D3-Тева» производства фирмы Catalent Germany Eberbach GmbH, Германия) вводили ежедневно, перорально, в дозе 0,06 мкг/кг.

На *шестом этапе* проводилась оценка эффективности антиоксидантов (таурина и α -липоевой кислоты) в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на нервно-мышечный аппарат. Исследования были выполнены на 130 белых крысах-самках такого же возраста и массы тела, как и в предыдущих сериях (4-5 месяцев, 195-205 г). Животные были первоначально разделены на 4 группы: контрольную (интактную, n=10), I опытную, крысы которой получали таурин (ТАУ-группа, n=30), II опытную, особи которой получали дексаметазон в комплексе с таурином (ДМ+ТАУ-группа, n=30), III опытную, крысы которой получали α -липоевую кислоту (α -ЛК-группа, n=30), и IV опытную, животные которой подвергались комплексному воздействию дексаметазона и α -липоевой кислоты (ДМ+ α -ЛК-группа, n=30).

Препараты, как и в предыдущих (четвертой – пятой) сериях, вводили на протяжении 10, 30 и 60 дней. Соответственно каждая опытная группа в последующем была разделена на 3 группы (по 10 особей в каждой) в зависимости от количества дней введения препаратов. Таурин (торговая марка «Таурин-АКОС» фирмы «Синтез ОАО», Россия) вводили ежедневно в дозе 60 мг/кг, подкожно, в виде водного раствора, α -липоевую кислоту (торговая марка «Берлитион 600» производства фирмы BERLIN-CHEMIE, Германия) инъецировали в дозе 35 мг/кг, ежедневно, подкожно.

На *седьмом этапе* эксперимента для изучения эффективности β_2 -адреноагониста формотерола в компенсации негативных эффектов дексаметазона на *m. tibialis anterior* из 70 крыс-самок (возраст – 4-5 месяцев, масса тела – 195-205 г) были сформированы 3 группы: контрольная (интактная, n=10), I опытная (n=30), животные которой получали дексаметазон в комплексе с формотеролом (ДМ+ФОРМ-группа) и II опытная (n=30), крысы которой подвергались изолированному применению формотерола (ФОРМ-группа). Формотерол (торговая марка «Форадил», «Novartis», Швейцария) вводили в виде водного раствора формотерола фумарата дигидрата, ежедневно, подкожно, в дозе 1,5 мкг/кг. Как и в предыдущих сериях, препараты вводили на протяжении 10, 30 и 60 дней. Соответственно каждая опытная группа была в последующем разделена на три группы (по 10 особей в каждой) в зависимости от количества дней введения препаратов.

На заключительном, восьмом, этапе эксперимента в исследованиях на 190 крысах-самках такого же возраста и массы тела, что и в предыдущих сериях (4-5 месяцев, 195-205 г), изучали эффективность аргинина и умеренных физических нагрузок, применяемых изолированно и в комплексе, в компенсации негативных эффектов дексаметазона на функциональное состояние *m. tibialis anterior*. С этой целью животных первоначально случайным образом разделили на 7 групп: контрольную (интактная, n=10) и шесть опытных:

- I опытную (n=30, получали аргинин, АРГ-группа),
- II опытную (n=30, подвергались ежедневным физическим нагрузкам, моделируемым путем плавания, ПЛАВ-группа),
- III опытную (n=30, подвергались комплексному воздействию плавания и введению аргинина, ПЛАВ+АРГ-группа),
- IV опытную (n=30, получали дексаметазон в комплексе с аргинином, ДМ+АРГ-группа),
- V опытную (n=30, получали дексаметазон и подвергались ежедневному плаванию, ДМ+ПЛАВ-группа),
- VI опытную (n=30, получали дексаметазон в комплексе с аргинином и подвергались плаванию, ДМ+АРГ+ПЛАВ-группа).

Аргинин (торговая марка «Кардиоаргинин», «Здоровье», Украина) вводили в виде водного раствора, ежесуточно, подкожно, в дозе 100 мг/кг. Физической нагрузке животных ПЛАВ-, АРГ+ПЛАВ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп начинали подвергать с 1-го дня введения препаратов, ежедневно до окончания периодов их введения. Препараты (дексаметазон и/или аргинин) вводили на протяжении 10, 30 и 60 дней. Таким образом, каждая опытная группа была в последующем разделена на три группы (n=10 в каждой), каждая из которых получала препараты, комбинируемые или не комбинируемые с физической нагрузкой, на протяжении разных интервалов времени (10, 30 и 60 дней).

Физическую нагрузку моделировали путем плавания в цилиндрической емкости с гладкой поверхностью (диаметр емкости 100 см, глубина 150 см) при температуре воды $37\pm 1^\circ\text{C}$ без дополнительного отягощения. Плавание начинали с 5 минут в день. Первые 5 дней крысы плавали в мелкой воде (емкости диаметром 50 см и глубиной 50 см), после чего их переводили в более глубокую емкость (диаметр 100 см, глубина 150 см), в которой они плавали вплоть до окончания периода эксперимента. Ежедневно продолжительность плавания увеличивали на 5 минут, таким образом, что на 6-й день эксперимента животные плавали уже 30 минут, на 10-й – 50 минут, а на 12-й – 1 час. После достижения 1-часового периода плавания (т.е. спустя 12 дней эксперимента) его уже не удлиняли, соответственно в оставшиеся дни плавания (до окончания 2-месячного периода) животные плавали ежедневно на протяжении 60 минут в день.

В связи с необходимостью моделирования у животных умеренной физической нагрузки, мы не применяли при плавании дополнительных грузов для отягощения и не заставляли

животных совершать в воде постоянные движения: достаточным было чередование периодов плавания с периодами удержания на воде, что наиболее приближено к естественным передвижениям животных на суше, при которых они развивают высокую скорость лишь на короткое время. Продолжительность физической нагрузки удлиняли постепенно от 5 до 60 минут в сутки на протяжении первых 12 дней. Постепенное увеличение продолжительности плавания и применение физической нагрузки с интервалом в 24 часа было обусловлено тем, что, согласно литературным данным, регулярные физические нагрузки с постепенным увеличением интенсивности и интервалами в 24-72 ч рассматриваются как наиболее безопасные в отношении развития оксидативного стресса и связанной с ним нестабильности ДНК [359]. В целом, в настоящее время принято считать, что регулярные умеренные физические нагрузки могут активировать эндогенные антиоксиданты и уменьшить окислительное повреждение, тогда как интенсивные физические нагрузки нарушают окислительно-восстановительный статус мышечных волокон за счет увеличения содержания АФК до токсического уровня [891].

Физическая нагрузка выполнялась животными с произвольной скоростью и не представляла для них большой координационной сложности, поскольку выполняемые ими движения в воде были во многом аналогичны их естественным движениям на суше. Все животные успешно переносили физическую нагрузку: у них не отмечалось аномальных изменений поведения, снижения употребления пищи и воды, не было зарегистрировано ни одного летального случая в процессе или после выполнения физической нагрузки, не развивалось полного утомления, критерием которого является опускание на дно бассейна с последующими тремя безуспешными попытками всплыть на поверхность или полный отказ от таких попыток.

Известно, что одним из критериев интенсивности физической нагрузки служит степень отягощения тела животного при ее выполнении. В частности, при плавании животных с грузом 0-5 % от массы тела не наблюдается увеличения уровня лактата в крови, тогда как при отягощении до 6,5 % от массы тела отмечается повышение уровня лактата в крови и усиление катаболизма белков в камбаловидной мышце, а плавание с грузом 10-13 % от массы тела является анаэробной нагрузкой [924]. Таким образом, выбранное нами принудительное плавание крыс без дополнительного отягощения представляет собой модель аэробной нагрузки небольшой интенсивности.

Дексаметазон и гидрокортизон на соответствующих этапах эксперимента, где предполагалось их применение, вводили внутривентриально, дексаметазон – в виде водного раствора дексаметазона натрия фосфата (производство фирмы KRKA, Словения), гидрокортизон – в виде гидрокортизона ацетата (суспензия для инъекций, «Фармак», Украина).

С целью нивелирования влияния сезонных факторов на гормональный фон и соответственно состояние нервно-мышечной системы все восемь серий эксперимента были выполнены в разные годы, но в одно и то же время года – апрель – июль. При проведении всех

этапов эксперимента препараты вводили в одно и то же время суток – после 17.00, поскольку, согласно литературным данным [687], у крыс, как у ночных животных, пик собственной секреции ГК приходится на вечернее время суток. На протяжении всего 2-месячного подготовительного периода на всех этапах эксперимента перед введением препаратов животных ежедневно взвешивали.

По окончании сроков экспериментальных воздействий животных наркотизировали (тиопентал натрия, 100 мг/кг) и проводили острый опыт, в ходе которого в условиях *in situ* оценивали электрофизиологические, эргометрические, миотермические и сократительные параметры *m. tibialis anterior*.

При этом для оценки функционального состояния периферического звена нервно-мышечного аппарата на различных этапах эксперимента применялись следующие методические подходы (рисунки 2.1-2.3). При исследовании срочных эффектов дексаметазона и гидрокортизона на *m. tibialis anterior* в условиях острого опыта (I этап) определяли:

- хронаксию мышцы при непрямой ее электрической стимуляции, на основании чего судили о возбудимости нервно-мышечного аппарата;

- некоторые параметры М-ответа мышцы при раздражении малоберцового нерва с низкой частотой (0,2 имп/с);

- степень облегчения и депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции малоберцового нерва (30 имп/с);

- ряд энергетических параметров мышцы (внешнюю работу, мощность, температурный эффект мышечного сокращения и температурную стоимость мышечной работы (ТСМР)) на основании эрго- и термограммы 6-секундного тетанического сокращения мышцы с внешней нагрузкой 80 г;

- некоторые параметры тетанического сокращения мышцы (амплитуду, скорость его развития, продолжительность периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы) по эргограммам высокочастотного тетануса (70 имп/с) в процессе выполнения утомляющей работы с внешней нагрузкой 80 г, на основании чего судили об устойчивости мышцы к утомлению.

При изучении эффектов длительно вводимого гидрокортизона на возбудимость нервно-мышечного аппарата и устойчивость генерации М-ответа мышцей при разных режимах ее стимуляции, а также сократительные и энергетические параметры мышечного сокращения (II этап) были определены следующие подходы:

- оценить хронаксию мышцы в условиях непрямой ее электрической стимуляции, на основании чего определить возбудимость нервно-мышечного аппарата;

- определить некоторые параметры М-ответа мышцы при раздражении малоберцового нерва с низкой частотой (0,2 имп/с);

- оценить устойчивость генерации М-ответов мышц при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с), на основании чего судить о надежности нервно-мышечной передачи;

- для определения амплитудно-частотной зависимости М-ответа оценить характер изменения его амплитуды при непрямой стимуляции мышцы в течение 6 с серией импульсов с плавно нарастающей частотой от 4 до 72 имп/с;

- оценить параметры одиночного сокращения мышцы (с внешней нагрузкой 20 г), энергетические ее показатели (при выполнении 6-секундных тетанусов с внешней нагрузкой 80 г) и работоспособность при выполнении высокочастотной утомляющей работы (70 имп/с, с внешней нагрузкой 70 г, вплоть до полного расслабления на фоне продолжающейся электрической стимуляции).

Для исследования эффектов длительно вводимых доз дексаметазона на энергетику мышечного сокращения (III этап) на основании 6-секундных гладких тетанусов определяли энергетические параметры мышцы – внешнюю работу, температурный эффект мышечного сокращения и ТСМР – до, в динамике и после выполнения утомляющей работы. Утомляющую работу моделировали путем 3-кратных 6-секундных гладких тетанусов с нагрузкой 80 г. В частности, эрго- и термограммы мышцы при выполнении ею 6-секундных тетанических сокращений регистрировали 4 раза по следующему алгоритму: 1-й тетанус (период «До работы», исходные значения), 2-й тетанус (после первых трех 6-секундных тетанических сокращений), 3-й тетанус (после следующих трех 6-секундных сокращений) и 4-й тетанус (после последних трех 6-секундных сокращений – период «После работы»).

При оценке функционального состояния периферического звена нервно-мышечного аппарата крыс в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма, сочетаемого и не сочетаемого с применением факторов, предположительно способных компенсировать повреждающие эффекты ГК на нервно-мышечный аппарат, были определены следующие подходы (этапы IV-VIII):

- оценить некоторые параметры М-ответа *m. tibialis anterior* при раздражении малоберцового нерва с низкой частотой (0,2 имп/с);

- определить степень прироста амплитуды М-ответов по мере раздражения малоберцового нерва электрическими импульсами нарастающей силы (от 0,01 до 2 В), на основании чего оценить примерное количество активируемых ДЕ мышцы (методика Galea V. [424]);

- оценить устойчивость генерации М-ответов мышц при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с), на основании чего можно судить о надежности нервно-мышечной передачи (методика Гехта Б.М. [45]);

- при оптимальной частоте стимуляции малоберцового нерва (30 имп/с) оценить степень облегчения и депрессии синаптической передачи, на основании чего сделать заключение о возможном наличии пре- и постсинаптических расстройств [45, 623];

- исследовать характер изменения амплитуды М-ответов при раздражении малоберцового нерва плавно нарастающей частотой (от 0,2 до 70 имп/с), на основании чего судить о степени синаптической потенциации и лабильности синаптической передачи;

- исследовать характер изменения амплитуды М-ответов в процессе выполнения мышцей утомляющей тетанической работы, индуцированной стимуляцией нервно-мышечного аппарата с высокой частотой (70 имп/с), и сопоставить изменение амплитуды М-волны с изменением амплитуды тетанического сокращения, на основании чего оценить утомляемость нервно-мышечного аппарата;

- на основании эргограмм одиночных сокращений мышцы с внешней нагрузкой 20 г (при частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата 4 имп/с) оценить амплитудные и временные параметры одиночного сокращения;

- на основании эргограмм 6-секундных тетанических сокращений мышцы с внешними нагрузками 20 г (малая) и 70 г (большая) определить амплитуду и скорость развития тетануса, а по соотношению амплитуды одиночных М-ответов и сокращений мышцы до и после 6-секундного тетануса оценить соответственно степень посттетанического облегчения и посттетанической потенциации в мышце [623];

- на основании эргограмм высокочастотного тетанического сокращения мышцы (70 имп/с) в процессе выполнения утомляющей работы с внешней нагрузкой 70 г определить величину внешней работы мышцы, силу тетанического сокращения и продолжительность периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности;

- изучить характер изменения параметров М-ответов и одиночных сокращений мышцы после выполнения утомляющей работы относительно соответствующих исходных значений, на основании чего оценить степень утомляемости и скорость восстановления после утомления нервно-мышечного аппарата;

- кроме того, для оценки эффективности компенсирующих средств в ослаблении степени функциональных нарушений в периферическом звене нервно-мышечного аппарата, вызванных введением дексаметазона, для некоторых параметров определяли коэффициент эффективности (КЭ) по формуле: $КЭ = (ДМ+Х - ДМ)/ДМ$, где ДМ – значение показателей, зарегистрированных у животных, получавших дексаметазон изолированно, а ДМ+Х – значения показателей, зарегистрированных у крыс при введении дексаметазона в комбинации с определенным компенсирующим фактором.

По завершении острого опыта наркотизированных животных умерщвляли путем введения летальной дозы (300 мг/кг) тиопентала натрия и в брюшном положении измеряли окружность живота в самой большой зоне брюшной полости с использованием пластиковой измерительной ленты (Rollfix, Hoechstmass®, Германия) с точностью 0,1 см. После этого иссекали переднюю большеберцовую мышцу, вскрывали и препарировали некоторые внутренние органы – сердце,

печень, почки, надпочечники, щитовидную железу – и взвешивали их на аналитических весах, а также визуально оценивали выраженность жировых отложений в области брюшной полости. Оценка степени висцерального ожирения у крыс на основании окружности живота была обусловлена тем, что данный параметр у тучных крыс гораздо лучше коррелирует со степенью висцерального ожирения, оцениваемой на основании двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, считающейся лучшим методом непрямой оценки уровня висцерального жира у грызунов [865], чем масса околопочечной и периепидидимальной жировой ткани [432], и данный параметр является лучшим предиктором толщины внутрибрюшного жира и степени центрального ожирения [775], особенно у тучных животных.

2.2 Обоснование доз и способов введения препаратов лабораторным животным

Определение доз всех выбранных препаратов для крыс осуществляли на основании данных клинического их применения на человеке, а также опыта использования этих препаратов в доклинических исследованиях на грызунах другими специалистами. При этом, исходя из умеренных и максимальных суточных доз каждого препарата для человека, рассчитывали эквивалентную дозу для крысы, используя тактику межвидового переноса доз с применением коэффициентов, учитывающих различия в удельной площади поверхности тела, определяющей уровень основного обмена, по следующей формуле [207]:

$$\text{Доза (мг/кг) для крысы} = \frac{\text{Доза } \left(\frac{\text{мг}}{\text{кг}}\right) \text{ для человека} \times K \text{ (для человека)}}{K \text{ (для крысы)}} \quad (1)$$

Обоснование выбранных форм и доз глюкокортикоидов. Выбор в качестве ГК гидрокортизона и дексаметазона был обусловлен следующими обстоятельствами. Гидрокортизон – это самый активный естественный ГК в организме человека, характеризующийся наиболее высоким уровнем секреции корой надпочечников, в сравнении с другими ГК: уровень его суточной секреции у человека составляет 15-20 мг, а нормальная концентрация в крови – 0,12 мг/л [68]. При этом, подобно другим естественным ГК, он обладает и минералокортикоидной активностью, сравнимой с таковой других естественных ГК. Как и все естественные ГК, гидрокортизон характеризуется более кратковременным эффектом, в сравнении с синтетическими, особенно галогенизированными, ГК в связи с более быстрой инактивацией в печени. В то же время, несмотря на относительно низкую, в сравнении с синтетическими ГК, активность, гидрокортизон является препаратом выбора в клинической практике при острой и хронической надпочечниковой недостаточности, поскольку обеспечивает естественную компенсацию дефицита собственных ГК [538]. При этом, в настоящее время в клинической практике из естественных ГК применяется преимущественно гидрокортизон, поскольку его прекурсор кортизон отличается в 1,5 раза более низкой активностью и плохой переносимостью [68].

В качестве синтетического аналога ГК был выбран широко используемый в клинической практике фторсодержащий препарат – дексаметазон, характеризующийся в 30 раз более высокой ГК-активностью, по сравнению с гидрокортизоном, но при этом в 20 раз меньшей минералокортикоидной активностью, что немаловажно при длительном его применении [29]. Кроме того, для дексаметазона характерен достаточно продолжительный период биологической «полужизни» (36-54 часа) и в связи с этим и весьма пролонгированный эффект, в сравнении не только с естественными, но и другими синтетическими ГК, что делает возможным применение его в клинической практике 1 раз в 2-е суток и проведение длительной поддерживающей терапии в относительно невысоких дозах [538].

Гидрокортизон и дексаметазон, как разновидности естественного и синтетического ГК, часто используются в экспериментальных исследованиях на животных при изучении системных эффектов и молекулярных механизмов действия ГК на организм, в том числе нервно-мышечный аппарат [240, 253, 260, 291, 314, 335, 409, 515, 554, 584, 678, 687, 694, 791, 810, 957, 967 и др.].

При этом нами для введения животным были выбраны парентеральные формы ГК. Связано это с тем, что естественные ГК, в том числе гидрокортизон, применяются в клинической практике либо парентерально, либо местно (топически, в виде мазей) и фактически не используются перорально из-за низкой биодоступности [68]. Дексаметазон применяется в клинике и парентерально, и перорально, но при парентеральном введении его биодоступность в 2-3 раза выше, чем при пероральном [538]. Кроме того, парентеральное введение препаратов позволяет обеспечить высокую точность дозирования и нивелировать индивидуальные особенности их всасывания в желудочно-кишечном тракте, которые могут существенно снизить однородность опытных групп.

При выборе дозы гидрокортизона и дексаметазона для однократного и длительного введения исходили из следующих обстоятельств. Известно, что естественные ГК проявляют более низкую глюкокортикоидную, но при этом более высокую минералокортикоидную активность, по сравнению с синтетическими ГК [29]. При этом синтетические фторсодержащие ГК характеризуются наиболее высокой противовоспалительной, но при этом минимальной минералокортикоидной активностью [538]. Так, преднизолон в 4-5 раз активнее гидрокортизона, а дексаметазон – в 26-30 раз активнее гидрокортизона и в 6-7 раз активнее преднизолона [68]. Кроме того, для синтетических, особенно фторсодержащих, ГК характерна самая низкая, в сравнении с другими ГК, скорость метаболизма в печени и в связи с этим самый продолжительный эффект [29]. В частности, период биологического полудействия для гидрокортизона составляет 8-12 ч, тогда как для дексаметазона – до 3 суток, в связи с чем возможно применение дексаметазона 1 раз в 2-е суток.

Установлено, что низкой суточной дозой ГК, применяемой для поддерживающего лечения, считается доза в 15 мг для преднизолона, что эквивалентно дозе в 2-2,5 мг для

дексаметазона и 60 мг для гидрокортизона. Суточные дозы преднизолонa 5 мг, эквивалентные 20 мг гидрокортизона в сутки, оказывают клинический эффект только при ГК-недостаточности и поэтому рассматриваются как близкие к нормальной суточной продукции ГК у человека и используются при заместительной терапии. Средними суточными дозами ГК для человека считают дозы в 20-40 мг для преднизолонa, что эквивалентно дозе дексаметазона 3-6 мг/сутки, гидрокортизона – 80-160 мг/сутки. Доза преднизолонa более 40 мг/сутки, что эквивалентно более 5 мг/сутки для дексаметазона и 160 мг/сутки для гидрокортизона, считается высокой. При этом условной границей между средними и высокими дозами ГК служит доза в 0,5 мг/кг/сутки для преднизолонa, что эквивалентно 5-6 мг/сутки для дексаметазона и 149 мг/сутки для гидрокортизона [68]. Максимальная суточная доза дексаметазона и гидрокортизона для человека при парентеральном введении на протяжении первых 1-4 дней лечения составляет соответственно 20-30 мг и 600-960 мг [538].

В соответствии с этими дозами для человека нами были определены следующие дозы естественного и синтетического ГК для однократного и длительного введения лабораторным животным:

- эквивалентная максимальной терапевтической дозе для человека доза на 1 кг массы тела крысы составляет 2 мг для дексаметазона и 50 мг для гидрокортизона, эти дозы использовались для однократного введения животным за 1 час и 24 часа до острого опыта,

- эквивалентная умеренной терапевтической дозе для человека доза на 1 кг массы тела крысы составляет 0,25 мг для дексаметазона и 3 мг для гидрокортизона, эти дозы использовались для длительного (на протяжении 1-2 месяцев) введения лабораторным животным.

При этом для индукции системных эффектов нами были выбраны парентеральные формы ГК в связи с более высокой их биодоступностью для организма, в сравнении с пероральными формами [538], и определен внутрибрюшинный способ их введения в связи с меньшим болевым воздействием и локальным повреждающим эффектом на скелетную мышцу, типичными для внутримышечного введения. Внутрибрюшинный способ введения парентеральных форм ГК достаточно часто используется в экспериментальных исследованиях на грызунах [58, 91, 101, 240, 260, 435, 584, 957].

Дозы естественного и синтетического ГК, подобные рассчитанным нами для однократного введения, встречаются и в экспериментальных исследованиях других специалистов [91, 101, 103, 253, 409, 584, 678], использовавших их не только для однократного, но и для длительного (10-21 дней) введения крысам. Дозы дексаметазона и гидрокортизона, сопоставимые с применяемыми нами для длительного введения лабораторным животным, использовались на грызунах и другими исследователями [21, 91, 112, 240, 810]. Необходимо отметить, что в экспериментальных работах на грызунах некоторыми специалистами для длительного введения использовались и гораздо более высокие, в сравнении с выбранными нами, дозы гидрокортизона и дексаметазона: 2-5 мг/кг для дексаметазона [91, 103, 253, 409, 584, 678, 957] и 10-59 мг/кг для гидрокортизона [146], но при этом они применялись в течение гораздо более коротких интервалов времени (7-21 день).

В случае длительного введения ГК суточную их дозу вводили однократно в течение суток, после 17.00, поскольку, согласно литературным данным [687], у крыс, как у ночных животных, пик собственной секреции ГК приходится на вечернее время суток. Такой подход позволял минимизировать ингибирующее влияние экзогенно вводимых ГК на собственную гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, в сравнении с делением суточной дозы на несколько приемов через равные промежутки времени [68].

Обоснование выбора альфакальцидола и его дозы. Альфакальцидол животным АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп вводили в дозе 0,06 мкг/кг, ежесуточно, в растворе рафинированного подсолнечного масла, перорально. Пероральное введение препарата было обусловлено тем, что и в клинической практике его используют перорально, поскольку использование парентеральных форм (для внутримышечного введения) не оправдало себя из-за низкой биодоступности [573]. При этом нами был выбран режим ежедневного перорального приема альфакальцидола как более эффективный для компенсации витамин D-дефицита в сравнении с еженедельным или ежемесячным в гораздо более высоких дозах [78, 329].

Выбор именно альфакальцидола (активированной формы витамина D₃), а не холикальциферола (витамина D₃) или эргокальциферола (витамина D₂) или кальцитриола (собственно активного витамин-D-гормона), был обусловлен следующими обстоятельствами.

Альфакальцидол является частично активированной формой витамина D₃ [49] и превращается в кальцитриол в результате однократного гидроксирования под действием 1 α -гидроксилазы в печени, костной ткани и многих других структурах организма [107, 136], в отличие от витаминов D₂ и D₃, для активации которых необходимо последовательное гидроксирование сначала в печени, а затем в почках.

Альфакальцидол более эффективен, в сравнении с витамином D₃, в лечении остеопороза различного генеза [765], в том числе ГК-индуцированного [150, 187, 225, 375, 561, 575, 762, 766, 767, 812], улучшения функционального состояния мышечной ткани [315], компенсации витамин D-дефицита в пожилом возрасте [697, 763, 764, 812] и при длительном введении терапевтических доз ГК, понижающих активность 25 α -гидроксилазы в печени и тем самым предопределяющих нарушение метаболизма витамина D в активные формы [133], а также ослабляющих экспрессию витамин D-рецепторов в периферических тканях [222]. При этом альфакальцидол более безопасен, в сравнении с более активной формой – кальцитриолом, в плане возможного развития гиперкальциемии [107, 187]. В то же время витамин D₂ оказался абсолютно не эффективным в плане улучшения мышечной силы у людей [342, 734].

Исходя из выше перечисленных литературных данных, нами для компенсации негативных эффектов длительно вводимого дексаметазона на организм и нервно-мышечный аппарат был выбран именно альфакальцидол, как более безопасный препарат, в сравнении с кальцитриолом, но при этом и более эффективный, в сравнении с витамином D.

При определении дозы альфакальцидола для крыс, прежде всего, исходили из того, что терапевтической его дозой для человека для длительного приема считается доза в 0,5-1 мкг/сутки, что приблизительно соответствует 0,007-0,01 мкг/кг. Такая доза, согласно литературным данным [387, 594, 671, 803], хорошо переносится пациентами, не вызывает серьезных побочных реакций и гиперкальциемии и оказывается эффективной в плане компенсации дефицита витамина D, особенно у пожилых людей с почечной недостаточностью, улучшении метаболизма костной ткани, ослаблении остеопороза, ряда метаболических расстройств, а также улучшения функционального состояния мышечного аппарата, в том числе повышения мышечной силы и способности удерживать равновесие. В ряде исследований [375, 561, 762, 766, 767, 805] показана эффективность альфакальцидола в дозе 1 мкг/сутки в компенсации некоторых обменных и электролитных нарушений, вызванных длительным введением ГК, в том числе компенсации гипокальциемии и остеопороза.

Исходя из оптимальной суточной дозы альфакальцидола для человека в 0,5-1 мкг/сутки, с помощью тактики межвидового переноса доз была определена эквивалентная доза для крыс, составившая 0,06 мкг/кг/сутки.

Подобные дозы использовались для длительного введения мелким лабораторным животным (крысам) в модельных экспериментах и других исследователей: для ослабления воспаления в стенке артерий и миокарде, вызванного введением липополисахарида (в дозе 0,05 мкг/кг, 5 раз в неделю) [829], снижения минеральной плотности кости в позвонках и прочности на сжатие поясничного отдела позвоночника, вызванного овариоэктомией (в дозе 0,1 мкг/кг, в течение 12 недель) [841], улучшения анаболизма губчатой костной ткани (в дозе 0,1 мкг/кг, через день, в течение 12 недель) [892], компенсации некоторых осложнений СД, в том числе предотвращения миодистрофии (в дозе 0,1 мкг/кг/сутки, в течение 6 недель) [238], ослабления нарушений механических свойств кости и потери губчатой костной ткани, вызванных введением ГК (в дозе 0,08-0,1 мкг/кг/сутки, в течение 4 недель) [508, 790].

В работах некоторых авторов [327] применялись и гораздо более высокие дозы альфакальцидола для введения мелким лабораторным животным. Так, в исследованиях на гипофизэктомированных крысах показана способность альфакальцидола в дозе 0,25 мкг/сутки увеличивать минеральное содержание и минеральную плотность кости, подавлять эндокортикальную эрозию на поверхности кости без значительного влияния на скорость образования кости на ее поверхности, ослаблять резорбцию трабекулярной кости [327].

В то же время в исследованиях Testerink J. и соавт. [889, 890] установлено, что слишком высокие дозы витамина D вызывают значительное сокращение массы тела и мышц, а не улучшение мышечной функции. В литературе имеются и сообщения относительно способности избыточных концентраций витамина D и его метаболита кальцитриола вызывать гиперкальциемию и сосудистый кальциноз, усугубляющие дальнейшее течение сердечно-сосудистых заболеваний [441, 660]. Некоторые авторы [549] наблюдали развитие застойной сердечной недостаточности и

аксонной полинейропатии у молодой пациентки с системной красной волчанкой, получавшей альфакальцидол для ослабления выраженности ГК-индуцированного остеопороза. Данные факты указывают в пользу недопущения длительного приема высоких доз альфакальцидола в связи с возможными негативными побочными эффектами.

В связи с тем, что в ряде модельных экспериментов на мелких лабораторных животных, проводимых другими исследователями, для улучшения механической прочности костей, ослабления осложнений СД, воспалений в стенке артерий и миокарде, остеопении, вызванной ГК-терапией, использовались умеренные дозы альфакальцидола – 0,05-0,1 мкг/кг, оказавшиеся эффективными и при этом не проявившими токсических эффектов, мы посчитали необходимым использовать подобную дозу (0,06 мкг/кг) для длительного введения животным ДМ+АЛФ- и АЛФ-групп.

Обоснование выбора дозы таурина. Таурин животным ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп вводили ежедневно в дозе 60 мг/кг, подкожно, в виде водного раствора. При этом используемое нами парентеральное введение стерильного водного раствора таурина было обусловлено лучшей его усвояемостью, по сравнению с внутрижелудочным [149]. Подкожное введение таурина было предпочтительнее внутривенного в связи с медленным всасыванием препарата в кровь и соответственно более медленной его инактивацией в организме и более пролонгированным эффектом.

При определении дозы таурина исходили из того, что суточная потребность взрослого человека в этой аминокислоте составляет 3 г [100], а терапевтическая его доза для человека, необходимая для проявления метаболических эффектов, в том числе кардиопротекторного действия, – не менее 1 г в сутки [670], максимальная его клинически испытанная доза, не оказавшая токсического действия, составляет 15 г/сутки [14]. Установлено, что при остром и хроническом введении даже очень высоких доз таурина (до 1 г/кг) не происходило гибели экспериментальных животных, что свидетельствует в пользу низкой его токсичности [14], отчасти обусловленной эффективным его метаболизмом кишечной микрофлорой и экскрецией из организма. Доза таурина в 1 г/кг (на протяжении 2-3 месяцев ежедневно, перорально) применялась для ослабления выраженности изменений в скелетных мышцах крыс, вызванных старением, и не только не оказала токсического действия на организм, а даже обусловила позитивные изменения электрофизиологических и сократительных параметров мышц [733].

Вместе с тем, в литературе высказывается точка зрения, согласно которой внутримышечная концентрация таурина строго регулируется, и высокий его уровень в плазме крови, обусловленный приемом слишком высоких доз таурина, может фактически работать на снижение активности транспортера таурина с целью поддержания постоянного уровня этой аминокислоты в скелетных мышцах [425]. Кроме того, уровень таурина в плазме крови также жестко регулируются путем изменения экспрессии транспортера таурина в почках [859, 885], и при длительном введении слишком высоких его доз возрастает его экскреция с мочой. В связи с

этим длительный прием таурина в слишком высоких дозах может быть нецелесообразным, поскольку не только не приведет к увеличению его содержания в скелетных мышцах, а даже обусловит ослабление его активного транспорта внутрь мышечных волокон. Учитывая эти представления, при определении дозы таурина для длительного введения крысам мы исходили из умеренной терапевтической дозы для человека – 1 г/сутки.

Тактика межвидового переноса доз позволила установить, что доза таурина для крыс, эквивалентная умеренной терапевтической для человека, составляет 60 мг/кг (приблизительно 12 мг на 1 животное). Данная доза не является токсической, поскольку в исследованиях других авторов применялись и более высокие дозы этого препарата для крыс: 500 мг/кг (для однократного введения) [219], 100 мг/кг для длительного введения [670]. В то же время в исследованиях на крысах оказались эффективными и более низкие дозы таурина, даже в случае его относительно кратковременного введения. В частности, показана эффективность таурина, вводимого в дозе 10 мг/кг на протяжении 7 дней, в предотвращении эндотоксининдуцированных нарушений кислородтранспортной функции крови, прооксидантно-антиоксидантного статуса, вазоактивных свойств эндотелия у беременных крыс в период плацентации [140]. Близкая к используемой нами дозе (50 мг/кг) применялась исследователями при изучении модулирующего влияния таурина на развитие психоэмоционального стресса у крыс [1].

Таурин вводили ежедневно, поскольку, согласно литературным данным [221], период полужизни его быстромобилизуемого пула не превышает 24 часа, и в клинической практике данный препарат вводят ежесуточно.

Обоснование выбора дозы α -липоевой кислоты. α -Липоевую кислоту животным α -ЛЖК- и ДМ+ α -ЛЖК-групп ввели в дозе 35 мг/кг, ежесуточно, подкожно. Подкожное введение α -липоевой кислоты было предпочтительнее внутрибрюшинного с целью более медленного всасывания препарата в кровь и соответственно более медленной его инактивации в организме и более пролонгированного эффекта.

При определении дозы α -липоевой кислоты исходили из следующих соображений. Во-первых, установлено, что суточная потребность взрослого человека в α -липоевой кислоте составляет до 300-1200 мг в сутки, а минимальная доза для здорового человека – 30 мг/сутки [483]. Дозы α -липоевой кислоты от 500 до 1000 мг для однократного введения взрослому человеку считаются относительно безвредными и хорошо переносятся без побочных эффектов [52, 182].

Во-вторых, на основании многочисленных клинических наблюдений на людях, получавших α -липоевую кислоту с целью терапии диабетических нейропатий, нейропатий, вызванных заболеваниями позвоночника, алкогольной нейропатии, патологий печени, установлено, что оптимальной клинически эффективной дозой с минимальным риском развития побочных эффектов является доза в 600 мг в сутки для длительного применения. Вместе с тем, при выраженном болевом синдроме дозу препарата целесообразно повысить до 1800 мг/сутки, а продолжительность

курса сократить до четырех недель, при менее выраженном – предпочтителен более длительный курс лечения (до 3-х месяцев) с меньшей суточной дозой (600 мг/сутки) [216].

В связи с тем, что с целью компенсации гиперкортицизма, моделируемого длительным введением дексаметазона (до 2-х месяцев), мы использовали длительный курс введения α -липоевой кислоты, нами была определена доза этого препарата для крыс, исходя из суточной дозы для человека в 600 мг (6-8,5 мг/кг). Исходя из этой дозы, эквивалентная терапевтической для человека доза α -липоевой кислоты для мелких грызунов составила 30-35 мг/кг. Такие дозы применялись для мелких грызунов (мышей, крыс) при длительном введении и в исследованиях других авторов [106, 457, 545, 788], тогда как для кратковременного введения (до 5-10 дней) возможно использование и более высоких доз α -липоевой кислоты (до 100 мг/кг) [324, 490, 668].

Обоснование выбора формотерола и его дозы. Выбор среди β_2 -адреноагонистов именно формотерола для компенсации стероидной миопатии был обусловлен следующими обстоятельствами. Во-первых, формотерол характеризуется пролонгированным действием, сохраняющимся на протяжении, как минимум 12-24 часов [38], что важно для более выраженных его анаболических эффектов на скелетные мышцы.

Во-вторых, несмотря на то, что в исследованиях некоторых авторов подтверждены эргогенные эффекты не для всех β_2 -адреноагонистов [931], способность формотерола подавлять протеолиз и усиливать синтез белка, тем самым вызывая гипертрофию скелетных мышц, доказана как *in vitro* [243], так и *in vivo* [470], в том числе через активацию различных анаболических сигнальных путей в скелетных мышцах: PI-3K – Akt [569], Akt – mTOR и ERK 1/2 [444, 522], а также за счет подавления генов, связанных с атрофией (MAFbx / атрогин-1), и главных регуляторов атрофии (FoxOs) [444, 522].

В-третьих, выявлена эффективность формотерола в ослаблении мышечной дистрофии при различных патологиях: раковой кахексии [793], модельной формы миодистрофии Дюшенна [430], нейрогенной миопатии [313]. При этом в этих исследованиях показана способность формотерола ослаблять активность сигнальных путей атрофии, уменьшать содержание протеасом, убиквитинирование белков, аутофагию и экспрессию миостатина, а также повышать регенеративные и метаболические маркеры (MyoD, mTOR, Akt, и PGC-1 α) в быстрых скелетных мышцах [793]. Установлена эффективность относительно низких доз формотерола (2 мкг/кг/сутки) в процессе регенерации скелетных мышц после травмы за счет увеличения синтеза белка через активацию mTOR и его способность сводить к минимуму снижение тетанической силы мышцы [347]. Показано, что низкие дозы формотерола (1 мкг/кг/сутки) предотвращают повышение уровня цитотоксического белка и ухудшение сократительной способности скелетных мышц при нейрогенной миопатии [313].

В-четвертых, учитывая возможные митохондриальные нарушения и дисбаланс окислительно-восстановительного статуса мышечных волокон, как патогенетические звенья стероидной миопатии [568, 604], для ослабления ее выраженности весьма желательна

стимуляция митохондриального биогенеза в скелетных мышцах, подтвержденная в различных исследованиях для формотерола [311, 816] и предопределяющая его потенциал для устранения комплексной дисфункции митохондрий и органов.

В-пятых, в исследованиях на мышцах доказана эффективность формотерола (0,3 мг/кг) в предотвращении атрофии икроножной мышцы, вызванной введением дексаметазона. При этом выявлено, что протективное действие формотерола достигалось благодаря его способности активировать путь PGC-1 α -4 – ИФР-I – Akt – mTOR – p70S6 и ослаблять активацию FoxO3a уже через 8 часов после введения препаратов, одновременно подавляя экспрессию миостатина через 16 часов от начала введения дексаметазона с формотеролом [515].

В-шестых, применение именно формотерола для возможной компенсации стероидной миопатии было обусловлено тем, что, согласно данным других авторов [470, 782], у крыс и мышей бета-агонисты нового поколения (такие как формотерол) могут вызывать анаболический ответ в скелетных мышцах даже в очень низких дозах, с меньшим воздействием на сердце и сердечно-сосудистую систему, по сравнению с бета-агонистами старого поколения (такими как фенотерол и кленбутерол) [782].

Наконец, в-седьмых, согласно данным клинических исследований [38], формотерол в терапевтических дозах (до 108 мкг/сутки) безопасен и хорошо переносится даже детьми, поэтому в дальнейшем его применение с целью компенсации стероидной миопатии может быть относительно безвредным для пациентов, не имеющих абсолютных противопоказаний к приему β_2 -адреноагонистов.

Дозу формотерола для крыс, эквивалентную минимальной суточной терапевтической для человека, рассчитывали, используя тактику межвидового переноса доз. В частности, исходили из того, что минимальная терапевтическая доза формотерола для длительного применения человеком (до 12 недель), способная оказать бронходилататорный эффект, составляет 24 мкг/сутки (или 0,3 мкг/кг для человека) для ингаляционного введения, при котором около 65-80 % этой дозы поступает в желудочно-кишечный тракт и всасывается в кровь. Соответственно этой минимальной терапевтической дозе для человека, эквивалентная доза формотерола на 1 кг массы тела крыс составила 1,5 мкг/кг (или около 0,3 мкг на 1 животное).

Следует отметить, что в работах других специалистов встречаются весьма отличающиеся дозы формотерола для кратковременного и длительного введения грызунам. Так, в исследованиях Narcourt L.J. и соавт. [470] на крысах показано, что формотерол вызывал мышечную гипертрофию даже в микромолярной дозе (25 мкг/кг/сутки, в течение 4 недель). В экспериментах Ryall J.G. и соавт. [785] по изучению эффективности формотерола в ослаблении выраженности возрастной саркопении препарат крысам разного возраста также вводили в дозе 25 мкг/кг/сутки, внутривентриально, на протяжении 4 недель [785]. В этих исследованиях показано, что длительное (на протяжении 1 месяца) введение формотерола в такой дозе увеличивало мышечную массу длинного разгибателя пальцев и способность наращивать силу

для длинного разгибателя пальцев и камбаловидной мышцы без одновременного увеличения массы сердца у взрослых и старых крыс [785].

В исследованиях на мышцах с травмой спинного мозга формотерол вводили в гораздо более высокой дозе, чем в предыдущих работах (0,3 мг/кг и 1 мг/кг, через 8 ч после травмы и далее на протяжении 21 дня) [815]. При этом обнаружили, что формотерол восстанавливал массу тела и мышечную массу независимо от дозы. Вместе с тем, улучшение показателей восстановления опорно-двигательного аппарата и уменьшение объема поражения наблюдались только у мышцей-самцов, получавших формотерол в меньшей дозе – 0,3 мг/кг. Кроме того, именно меньшая доза (0,3 мг/кг) индуцировала митохондриальный биогенез в икроножной мышце и поврежденном спинном мозге [815].

В исследованиях на крысах с моделью раковой кахексии, в которых изучалась эффективность формотерола в предотвращении потери мышечной массы, формотерол, подобно работе Scholpa N.E. и соавт. [815], вводили в дозе 0,3 мг/кг/сутки, но на протяжении всего лишь 7 дней, подкожно [793]. В этой работе выявлено, что формотерол, применяемый в такой дозе, ослаблял активность сигнальных путей атрофии, обуславливал уменьшение содержания протеасом, убиквитинирования белков, аутофагии и миостатина как в дыхательных мышцах, так и в мышцах конечностей (в диафрагме и икроножной мышце), и предопределял повышение регенеративных и метаболических маркеров (MyoD, mTOR, Akt, и PGC-1 α) [793].

Аналогичные результаты были получены в исследованиях других авторов на мышцах с моделью опухолевой кахексии, в которых показано, что введение формотерола (0,3 мг/кг) значительно снижало потери мышечной массы, увеличило безжировую массу тела и содержание воды в организме, но не повлияло на массу сердца, напротив, некоторые функциональные параметры сердца улучшались [895].

В то же время в исследованиях Ryall J.G. и соавт. [784] на крысах, подвергавшихся хронической адренергической стимуляции, моделируемой введением формотерола в гораздо более низкой дозе (25 мкг/кг/сутки, в течение 4-х недель), показано ухудшение диастолического расслабления сердца в связи с 50 % снижением уровня экспрессии SERCA, обусловленного влиянием на этот процесс киназы-3бета гликогенсинтазы (GSK-3beta), активируемой формотеролом [784]. Данная работа указывает в пользу возможного негативного влияния длительно вводимого формотерола даже в микромолярной дозе (25 мкг/кг) на диастолическую функцию сердца у крыс, что ставит под сомнение безопасность длительного введения такой дозы препарата. Подобные результаты получены другими авторами на крысах, подвергавшихся воздействию кленбутеролом [303]. В этой работе показано, что самая низкая доза кленбутерола для индукции апоптоза кардиомиоцитов составляла 1 мкг/кг, тогда как пик апоптоза имел место при введении 5 мкг/кг; в камбаловидной мышце пик апоптоза отмечался при введении дозы кленбутерола в 10 мкг/кг и вызывался активацией кленбутеролом β_2 -адренорецепторов [303].

Данные результаты подтверждают опасность относительно высоких доз β_2 -адреноагонистов не только для сердца, но и для скелетных мышц.

Важно отметить, что в литературе встречаются и сообщения относительно эффективности и гораздо более низких доз формотерола для компенсации различных нервно-мышечных патологий. Так, в исследованиях на молодых и старых крысах, в которых изучали эффективность формотерола в процессе регенерации скелетной мышцы после травмы, препарат вводили подкожно, в дозе 2 мкг/кг/сутки, на протяжении 10 и 21 дней после повреждения камбаловидной мышцы [347]. В этих исследованиях выявлено, что такая низкая доза формотерола оказалась достаточной для улучшения структурной и функциональной регенеративной способности скелетных мышц старых крыс за счет увеличения синтеза белка через мишень mTOR; кроме того, в мышце животных, получавших формотерол, показано уменьшение воспаления и соединительной ткани; формотерол сводил к минимуму снижение тетанической силы регенерирующей мышцы [347]. В работе других специалистов [313] на мышцах показано, что устойчивая активация β_2 -адренорецепторов формотеролом в наномолярной дозе (1 мкг/кг/сутки) предотвращает развитие нейрогенной миопатии, способствует улучшению сократительной способности скелетных мышц, но не вызывает увеличения площади поперечного сечения мышечных волокон, в отличие от более высокой дозы препарата (10 мкг/кг/сутки). Результаты данных работ свидетельствуют в пользу эффективности очень низких доз формотерола (1-2 мкг/кг/сутки) в случае длительного их введения (на протяжении 2-3-х недель) в компенсации нервно-мышечных патологий.

В связи с выявленной другими авторами эффективностью очень низких доз формотерола (1-2 мкг/кг/сутки) в компенсации нарушений нервно-мышечной системы различного генеза [313, 347], а также общеизвестными фактами относительно десенситизации адренорецепторов в условиях их длительной или слишком сильной стимуляции [32], в том числе и ослабления экспрессии β_2 -адренорецепторов в скелетных мышцах при длительном введении адреноагонистов [800], а также возможного модулирующего влияния ГК на экспрессию β -адренорецепторов в тканях, а, значит, и их чувствительность к адреноагонистам [32, 276], нами для длительного (на протяжении от 10 дней до 2-х месяцев) введения крысам была выбрана доза, эквивалентная терапевтической для человека, – 1,5 мкг/кг/сутки. При этом формотерол крысам вводили подкожно для более медленного его всасывания в кровь и соответственно более медленной инактивации в организме, а, значит, более пролонгированного действия, чем можно было бы ожидать при внутрибрюшинном введении.

Обоснование выбора дозы аргинина. При выборе дозы аргинина исходили из следующих обстоятельств. Безопасная суточная доза аргинина для человека при экзогенном пероральном его введении для долгосрочного приема составляет 20 г [654]. В то же время известно, что при энтеральном введении концентрация L-аргинина в плазме относительно низкая, в пределах физиологической, и в связи с этим эффекты, не связанные с NO, не наблюдаются, тогда как при парентеральном введении, чем выше доза внутривенно введенного L-аргинина, тем более

выражено его влияние на гормональный статус и осмолярность плазмы [203]. В некоторых работах установлено, что аргинин хорошо переносится пациентами в дозах менее 30 г как при внутривенном, так и при пероральном введении [277]. Для человека принято считать, что дозы аргинина 3-8 г/сутки безопасны и не вызывают острых фармакологических эффектов [279].

Малые дозы L-аргинина (20-100 мг/кг) способствуют умеренному повышению содержания NO в организме, высокие – 1000 мг/кг и более – оказывают токсическое действие, поскольку могут сопровождаться активацией iNOS и образованием токсических концентраций оксида азота [96, 220].

В связи с этим становится понятным, что относительно безвредными для организма в случае длительного парентерального введения будут невысокие дозы аргинина, меньшие рекомендуемых для перорального приема (3-8 г/сутки [204, 279]), поскольку при пероральном приеме в кровоток всасывается не более 60 % от принятой дозы [952].

Учитывая, что рекомендуемая доза аргинина для человека при парентеральном введении составляет 20 мг/кг, эквивалентная терапевтической для человека, доза аргинина для крысы составляет 100 мг/кг.

Данная доза аргинина не является токсической, поскольку в исследованиях других авторов применялись и более высокие дозы этого препарата для крыс – 200 мг/кг (при внутрибрюшинном введении) [132], 500 мг/кг при пероральном или внутрижелудочном введении [15, 82, 89] или при относительно кратковременном (на протяжении 7-10 дней) внутрибрюшинном введении [164, 218]. В некоторых работах для длительного внутрижелудочного введения (на протяжении 8 недель) использовались и более низкие дозы аргинина – 200 мг/кг [79]. Ряд специалистов как для относительно кратковременного введения (на протяжении 10 дней), так и для более продолжительного (в течение месяца) использовали еще более низкие дозы аргинина: 50 мг/кг для оценки эффективности аргинина в предотвращении метаболического синдрома у кроликов [172], 10 мг/кг в исследовании эффективности антибактериального действия аргинина, как донатора NO, в лечении экспериментального туберкулеза у морских свинок [171]. При этом во всех этих работах не было выявлено токсических эффектов экзогенно вводимого аргинина.

В работе по изучению влияния L-аргинина на интенсивность образования NO в различных тканях белых крыс L-аргинин вводили в дозах 20, 100, 200, 500 и 1000 мг/кг, внутрижелудочно, однократно [96]. При этом установлено, что малые дозы L-аргинина (20-50 мг/кг) способствуют увеличению образования оксида азота в тканях и соответственно повышению его содержания в плазме крови, тогда как большие (1000 мг/кг) оказывают противоположный эффект [96]. В связи с этим, а также учитывая возможный дефицит NO при ГК-терапии [77, 111], выбранная нами доза L-аргинина – 100 мг/кг для длительного (до 2-х месяцев) парентерального приема – является оптимальной для проявления позитивных его эффектов на организм.

Аргинин животным АРГ-, ДМ+АРГ-, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп вводили ежедневно (в виде водного раствора), поскольку и в клинической практике данный препарат

вводят ежедневно. При этом нами был выбран подкожный способ введения препарата, который, с одной стороны, предопределяет лучшую биодоступность для организма, в сравнении с пероральным, а, с другой – обуславливает более медленное, чем внутрибрюшинный способ введения, всасывание в кровь и соответственно большую продолжительность полужизни и меньшую скорость инактивации препарата.

2.3 Характер изменения массы тела и некоторых глюкокортикоидчувствительных органов в динамике гиперкортицизма, сочетаемого и не сочетаемого с введением компенсирующих факторов

С целью воспроизведения в модельных экспериментах на животных ятрогенного гиперкортицизма применялся широко распространенный в физиологии метод экзогенного насыщения животного организма синтетическими аналогами ГК. В качестве такого аналога мы использовали широко распространенный в клинической практике фторсодержащий препарат – дексаметазон, характеризующийся в 30 раз более высокой ГК-активностью, по сравнению с самым активным естественным ГК гидрокортизоном, но при этом в 20 раз меньшей минералокортикоидной активностью, что немаловажно при длительном его применении [29]. Дексаметазон вводили внутрибрюшинно, в дозе 0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток, что обусловлено более продолжительным периодом его «полужизни» в организме (до 32-72 часов), по сравнению с естественными ГК, в связи с более низкой скоростью инактивации ферментными системами печени и тканей. Необходимо отметить, что и в клинической практике при необходимости длительной терапии дексаметазоном его также нередко вводят 1 раз в 2-е суток.

Для оценки развития гиперкортицизма у животных опытных групп, получавших дексаметазон изолированно или в комплексе с компенсирующими факторами, изучали характер изменения массы тела в динамике введения препаратов, их внешнего вида, а по окончании срока введения препаратов, после проведения острого опыта и умерщвления животных, определяли окружность живота (в самой большой его зоне), массу ГК-чувствительных органов – печени, сердца, почек, щитовидной железы, скелетной мышцы (с преобладанием волокон гликолитического типа – передней большеберцовой) – и визуально оценивали объем висцерального жира после вскрытия брюшной полости. Кроме того, важным критерием повышения концентрации ГК в крови, создаваемого путем экзогенного их введения, служит изменение массы надпочечников, функциональная активность коркового вещества которых угнетается по принципу отрицательной обратной связи при избыточном содержании ГК в организме [200].

Определение абсолютной массы органов и массового их коэффициента, рассчитанного с учетом массы тела, является информативным методом при определении токсических эффектов препаратов в доклинических исследованиях на животных [122, 169]. При этом для оценки

влияния дексаметазона, применяемого изолированно или в комбинации с компенсирующими факторами, на массу ГК-чувствительных органов нами учитывалась абсолютная масса органов, а не массовый их коэффициент, в связи с ГК-индуцированным изменением нормальной динамики массы тела у животных, обусловленным уменьшением массы мышечной и костной ткани на фоне существенного увеличения массы жировой ткани.

Анализ изменения массы тела и ГК-чувствительных органов в динамике введения дексаметазона показал следующее. Масса тела крыс ДМ-группы на протяжении всего периода введения препарата (от 10 до 60 дней), прирастала в значительно меньшей степени, чем у контрольных животных ($p < 0,05$, таблица 2.1, рисунок 2.4). Данный факт, по всей видимости, связан с катаболическим эффектом ГК и их синтетических аналогов на опорно-двигательный аппарат, а также угнетением ростовых процессов в организме, обусловленным ослаблением секреции СТГ аденогипофизом и катаболическим действием ГК на костную и мышечную ткани [427]. В пользу возможной частичной атрофии мышечной ткани у крыс ДМ-группы свидетельствует уменьшение массы передней большеберцовой мышцы, которое имело место уже спустя первые 10 дней введения дексаметазона ($p < 0,05$ относительно контроля) и сохранялось вплоть до окончания 2-месячного периода введения фторсодержащего ГК (см. таблица 2.2).

Таблица 2.1 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы тела и окружности живота крыс контрольной и ДМ-групп в динамике 2-месячного экспериментального периода

Группа животных	Исходные значения		Через 10 дней		Через 30 дней		Через 60 дней	
	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см
К	202,0± 2,24	15,8± 0,53	222,5± 2,98●	16,1± 0,56	260,0± 4,21●	17,3± 0,60	303,0± 5,28●	18,3± 0,65
ДМ-группа	200,6± 2,61	15,7± 0,52	193,6± 2,15*	15,4± 0,53	213,1± 2,70*●	18,9± 0,72●	249,3± 5,70*●	26,6± 1,03*●

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения параметра соответствующей группы

Дексаметазон на начальных этапах введения (спустя первые 10 дней) вызывал снижение аппетита у животных, тогда как в дальнейшем (спустя 30-60 дней введения), напротив, – наблюдались повышенный аппетит и гиперфагия, обусловленные, по-видимому, стимулирующим влиянием ГК на пищевой центр [427]. Как следствие, гиперфагии и дексаметазон-индуцированных изменений жирового обмена у животных 30ДМ-группы отмечалось значимое относительно исходного значения ($p < 0,05$) увеличение окружности живота, а у крыс 60ДМ-группы этот параметр не только значимо превосходил исходное значение ($p < 0,05$), но и превышал уровень контроля

($p < 0,05$), несмотря на то, что прирост их массы тела за 2-месячный период оказался на 26 % меньше такового животных контрольной группы ($p < 0,05$, таблица 2.1, рисунок 2.4). Кроме того, у крыс 30ДМ- и 60ДМ-групп после вскрытия отмечались излишние жировые отложения в области брюшной полости и значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение массы печени (см. таблица 2.2).

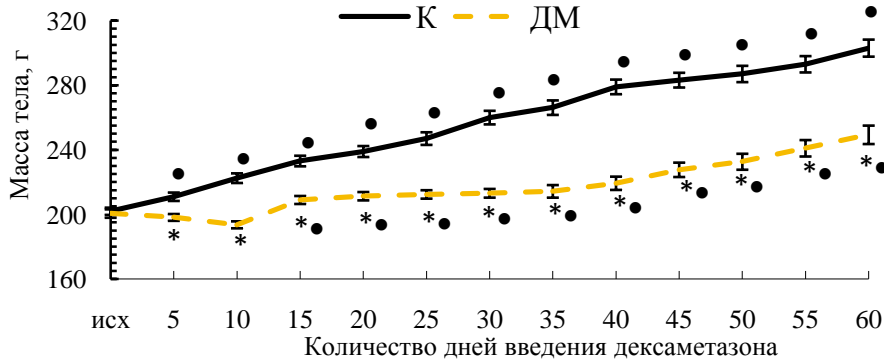


Рисунок 2.4 – Характер изменения массы тела у интактных крыс (контроль, К) и животных, получавших дексаметазон (0,25 мг/кг, 1 раз в 2 дня, ДМ-группа), в течение 2-месячного периода

Примечания – ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходных значений соответствующей группы; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы

Таблица 2.2 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы некоторых органов крыс контрольной и ДМ-групп

Группа животных	Масса органов					
	надпочечники, мг	щитовидная железа, мг	печень, г	почки, мг	сердце, мг	передняя большеберцовая мышца, мг
К	24,9±1,34	24,1±0,96	8,9±0,21	837,6±19,37	789,9±15,92	399,8±6,81
10ДМ	20,6±1,13*	22,3±1,23	8,6±0,20	842,8±20,60	745,3±17,24	365,5±8,77*
30ДМ	20,5±1,09*	19,5±1,08*	9,8±0,23*	773,6±18,32*	706,4±14,04*	363,9±8,50*
60ДМ	19,6±1,05*	20,2±1,05*	10,1±0,29*	830,6±19,78	778,0±22,36	366,3±10,54*

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы

Длительное инъекционное введение дексаметазона в организм обуславливало и определенные изменения массы ГК-чувствительных органов, что служило еще одним доказательством в пользу развития ятрогенного гиперкортицизма у животных. Так, у крыс ДМ-группы уже спустя первые 10 дней введения препарата наблюдалось значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), уменьшение массы надпочечников, которое сохранялось и по окончании 2-месячного периода введения ГК (таблица 2.2).

Наряду с изменением массы надпочечников, у животных ДМ-группы отмечалось и уменьшение массы щитовидной железы спустя 30-60 дней введения препарата ($p < 0,01$ относительно контроля, таблица 2.2), что, по всей видимости, обусловлено непосредственным

тормозным влиянием избытка ГК на продукцию тиреолиберина гипоталамусом и снижением чувствительности тиреотропинпродуцирующих клеток аденогипофиза к тиреолиберину [200, 427].

Длительное применение дексаметазона обуславливало уменьшение массы почек и сердца спустя первый месяц введения (т.е. у животных 30ДМ-группы, $p < 0,01$ относительно контроля, таблица 2.2), тогда как к окончанию 2-го месяца инъектирования синтетического ГК масса этих органов нормализовалась. Первоначальное (спустя 1 месяц введения дексаметазона) уменьшение массы сердца и почек, вероятнее всего, вызвано катаболическим действием избытка ГК на эти органы, а также задержкой под влиянием ГК ростовых процессов в организме. Кроме того, одной из причин уменьшения массы сердца у животных 30ДМ-группы может служить кардиомиопатия [50, 284], патогенез которой при гиперкортицизме до конца не ясен.

Нормализация массы сердца и почек к окончанию 2-месячного периода введения дексаметазона отражает некоторую адаптацию организма к экзогенному введению препарата в постоянной дозе. Вместе с тем, у животных 60ДМ-группы масса надпочечников, щитовидной железы и передней большеберцовой мышцы оставались уменьшенными, а масса печени – увеличенной. Кроме того, отмечались избыточные жировые отложения в области брюшной полости и значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), увеличение окружности живота, указывающие в пользу развития метаболического синдрома.

Эффективность используемых средств в предотвращении некоторых проявлений гиперкортицизма. Эффекты альфакальцидола. Длительное изолированное применение альфакальцидола (у животных АЛФ-группы) сопровождалось таким же приростом массы тела (на 55 %) за 2-месячный период введения препарата, как и у контрольных особей (на 50 %, таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы тела и окружности живота крыс контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп в динамике 2-месячного экспериментального периода

Группа животных	Исходные значения		Через 10 дней		Через 30 дней		Через 60 дней	
	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см
К	203,0± 2,52	15,9± 0,52	223,2± 3,02●	16,2± 0,53	265,3± 4,79●	17,5± 0,63	305,0± 5,38●	18,4± 0,66
ДМ+АЛФ-группа	197,0± 3,34	15,7± 0,51	186,7± 3,40*	15,4± 0,53	193,5± 5,71*	15,4± 0,55	219,2± 5,18●*	16,1± 0,58
АЛФ-группа	203,0± 3,05	15,9± 0,52	214,3± 3,27*●	15,7± 0,53	249,0± 4,68*●	16,2± 0,56	315,0± 4,91●	17,7± 0,61

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения параметра соответствующей группы

Вместе с тем, введение на протяжении первых 30 дней альфакальцидиола ослабляло, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), прирост массы тела у животных (таблица 2.3), что может быть отчасти связано с гиполипидемическим действием кальцитриола. Так, установлена способность кальцитриола через активацию PPAR α вызывать снижение внутриклеточной концентрации жирных кислот и уменьшать содержание ЛПОНП и триглицеридов в плазме крови [398], что предопределяет его способность замедлять развитие атеросклероза, препятствовать развитию ожирения и ослаблять тяжесть метаболического синдрома.

Выявлена корреляция между уровнем витамина D и метаболическим синдромом: дефицит витамина D увеличивает вероятность развития метаболического синдрома и абдоминального ожирения [337, 650]. В некоторых работах установлена связь между концентрацией кальцидиола в крови и содержанием холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [735], показано, что ежедневный прием больными ишемической болезнью сердца 400 МЕ холекальциферола и 1200 мг кальция приводит к снижению уровня общего холестерина в плазме крови [625], годичный прием витамина D обуславливает снижение концентрации триглицеридов в плазме крови у молодых людей с ожирением [979]. Обнаружена способность альфакальцидиола значительно улучшать гомеостаз глюкозы и параметры липидного профиля с нейтральным влиянием на уровни кальция и фосфора в крови крыс с модельной формой СД [231]. Кроме того, альфакальцидол обуславливал значительное подавление экспрессии гена транскрипционного фактора, регулирующего липидный обмен, – белка-1с (SREBP-1с) – в печени, клетках белой и бурой жировой ткани [231], что должно препятствовать развитию ожирения. В исследованиях на пациентах с ожирением, получавших в течение 8 недель альфакальцидол (1 мкг/сутки), показано уменьшение концентрации паратиринина, содержания глюкозы в крови натощак и процентного содержания жира, а также повышение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности и кальцидиола в плазме крови [666]. Кроме того, альфакальцидол обусловил повышение относительной экспрессии генов витамин D-рецепторов, PGC-1 α и PPAR γ у пациентов с ожирением [666]. В то же время повышение экспрессии PGC-1 α у людей с ожирением предопределяет уменьшение степени инсулинорезистентности и отложения липидных капель в мышечных волокнах и других депо [570]. Все эти факты указывают в пользу способности активного метаболита альфакальцидиола – кальцитриола – уменьшать отложение жира в жировых депо организма, а, значит, ослаблять повышение массы тела за счет жировых отложений.

Вместе с тем, необходимо отметить, что не все специалисты признают способность кальцитриола замедлять развитие атеросклероза и уменьшать выраженность метаболического синдрома и ожирения. Так, анализ более 4 млн. результатов лабораторных обследований у людей с дислипидемией показал, что, несмотря на то, что после месячного приема витамина D у пациентов наблюдалось умеренное повышение концентрации кальцидиола в плазме крови, но при этом у них не отмечалось значительного снижения концентрации общего холестерина и ЛПНП в крови [740]. В исследованиях других авторов [486] показана положительная корреляция между частотой метаболического синдрома и повышенным уровнем паратгормона

в крови, но при этом не выявлено прямой связи между ожирением и концентрацией в крови витамина D и его активных форм, что ставит под сомнение существующие данные о связи между дефицитом витамина D и ожирением.

Наблюдаемое нами замедление в приросте массы тела у животных АЛФ-группы на протяжении первых 30 дней введения препарата, скорее всего, связано с гиполипидемическим действием активного метаболита альфакальцидола – кальцитриола. В то же время, окружность живота у особей АЛФ-групп значимо не отличалась от контроля (таблица 2.3), что, вероятнее всего, связано с тем, что животные АЛФ-групп изначально имели нормальную массу тела и не характеризовались наличием ожирения.

В связи с тем, что прирост массы тела крыс АЛФ-группы за 2-месячный период значимо не отличался от контрольного, можно констатировать отсутствие выраженного анаболического действия альфакальцидола на кости, а, значит, умеренность применяемой нами дозы альфакальцидола (0,06 мкг/кг), не вызвавшей увеличения массы костей и минеральной их плотности у животных, поскольку этот эффект альфакальцидола другие авторы [607] наблюдали на нормальных животных только под действием высоких доз препарата. Так, в исследованиях на взрослых крысах-самках показано, что доза альфакальцидола в 1 мкг/кг, вводимая животным на протяжении 3 месяцев, оказывала анаболическое действие на костную ткань, о чем свидетельствовало увеличение массы губчатой кости и улучшение трабекулярной архитектуры, тогда как применение более низких доз препарата не давало значимого эффекта [607].

Еще одним доказательством того, что применяемая нами доза альфакальцидола не была слишком высокой, служит отсутствие значимого относительно контроля уменьшения массы тела у животных АЛФ-группы, так как под действием слишком высоких доз альфакальцидола может наблюдаться уменьшение аппетита, атрофия мышечной ткани и общее уменьшение массы тела. В пользу такого заключения свидетельствует работа Testerink J. и соавт. [890], показавших, что введение в организм самок крыс линии Fischer Brown Norway F1 высоких доз альфакальцидола на протяжении от 1 до 6 недель сопровождается повышением уровня кальцидиола в сыворотке крови, обуславливающим гиперкальциемию и снижение массы тела в связи с уменьшением потребления пищи. Кроме того, эти же авторы указывают в пользу атрофии скелетной мышцы, затрагивающей преимущественно мышечные волокна Pb, у старых животных (27,5 месяцев) под действием высоких доз альфакальцидола [889], что было вызвано повышенной экспрессией MuRF-1 без сопутствующего изменения экспрессии ИФР-I, миостатина и интерлейкина 6 [890].

Применяемая нами доза альфакальцидола (0,06 мкг/кг, на протяжении от 10 до 60 дней) не вызвала уменьшения массы *m. tibialis anterior* в сравнении с контролем (таблица 2.4). Напротив, по окончании 2-месячного периода введения альфакальцидола масса передней большеберцовой мышцы превосходила контрольное значение (на 27 %, $p < 0,05$).

Данный факт может быть связан с некоторой гипертрофией мышечных волокон исследуемой передней большеберцовой мышцы, характеризующейся преобладанием

гликолитических мышечных волокон [428], проявляющих более высокую, по сравнению с медленными волокнами, чувствительность к анаболическому действию альфакальцидола [453]. В работах других авторов выявлены анаболические эффекты альфакальцидола на скелетную мускулатуру. В частности, в наблюдениях на людях, длительно (в течение 1 года) принимавших витамин D₃ (в дозе 20 мкг/сутки), обнаружено увеличение мышечной массы, диаметра и процента мышечных волокон II типа [866]. В экспериментах на крысах линии Otsuka Long-Evans Tokushima с СД II типа установлена способность альфакальцидола увеличивать экспрессию MyoD, уменьшать экспрессию мышечных катаболических генов (MuRF-1, атрогина-1 и REDD1) и улучшать площадь поперечного сечения мышечных волокон [238]. Выявлена способность кальцитриола стимулировать метаболизм в мышечных волокнах [805], усиливать через активацию MAPK-каскада миогенную дифференциацию и пролиферацию, рост мышечных волокон [55, 298, 453, 609], увеличивать мышечную массу и силу [813, 866], в том числе за счет усиления экспрессии гена инсулиноподобного фактора роста 1Ес, выступающего в роли паракринного стимулятора мышечного роста и регенерации мышц при травме [467]. Выявлено ингибирующее влияние кальцитриола на активность миостатина – фактора, тормозящего синтез белков в мышечных волокнах [453], что также должно способствовать усилению анаболизма структурных белков в них. И, действительно, некоторые авторы указывают в пользу увеличения мышечной массы и мышечной силы при длительном введении альфакальцидола [813], а также отмечают положительную корреляцию между уровнем кальцидиола в крови и мышечной массой и силой [467].

Таблица 2.4 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы некоторых органов крыс контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп

Группа животных	Масса органов					
	надпочечники, мг	щитовидная железа, мг	печень, г	почки, мг	сердце, мг	передняя большеберцовая мышца, мг
К	24,9±1,34	24,1±0,96	8,9±0,21	837,6±19,37	789,9±15,92	399,8±6,81
10АЛФ	22,5±0,87	23,5±0,87	8,9±0,15	836,0±17,71	739,5±21,07	404,5±9,12
10ДМ+АЛФ	19,6±0,95*	22,4±0,56	8,3±0,27	837,1±25,22	805,4±16,44	383,5±7,99
30АЛФ	26,5±1,18	21,9±0,89	8,7±0,37	826,2±15,39	742,5±20,50	399,0±8,70
30ДМ+АЛФ	17,3±0,31*	21,0±1,10	8,2±0,29	855,9±16,78	768,3±16,91	372,9±10,53
60АЛФ	26,8±1,34	22,3±0,92	10,2±0,77	894,3±19,79	830,3±24,86	509,0±11,31
60ДМ+АЛФ	20,9±0,92*	22,7±0,86	9,5±0,49	862,3±19,50	808,2±20,90	377,2±11,18

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы

Известно также, что уменьшение плотности витамин D-рецепторов с возрастом у человека обуславливает снижение мышечной массы [274, 366, 467]. Дефицит кальцитриола вызывает дегенеративные изменения мышечных волокон [176], уменьшение диаметра мышечных волокон II типа [453] и может быть причиной снижения синтеза мышечных белков,

в том числе актина и тропонина, уменьшения поглощения кальция СР и усиления апоптоза мышечных волокон [322]. Нокаут генов, кодирующих витамин D-рецепторы в мышечных волокнах мышей, приводит к выраженным метаболическим нарушениям – гипокальциемии, гипофосфатемии, сопровождающимся высокой и персистирующей продукцией патологически измененных мышечных белков, таких как миогенный фактор 5, миогенин, E2A, изоформы легких цепей миозина и других [382, 401].

Все эти факты также свидетельствуют в пользу участия кальцитриола в регуляции метаболизма мышечных волокон, в том числе, синтеза структурных белков; причем это действие кальцитриола, как стероидного гормона, может реализоваться через генный аппарат мышечных волокон. В то же время, в литературе имеются сообщения, согласно которым альфакальцидол оказался эффективным в плане увеличения мышечной массы только у больных остеопорозом с исходно сниженной мышечной массой [505].

В целом, наблюдаемое нами отсутствие уменьшения массы передней большеберцовой мышцы в динамике введения альфакальцидола и даже значимое относительно контроля ее увеличение (спустя 60 дней введения препарата) служит одним из подтверждений в пользу того, что применяемая нами доза альфакальцидола (0,06 мкг/кг) не была слишком высокой, поскольку, как уже отмечалось ранее, длительно вводимые (на протяжении 6 недель) высокие дозы альфакальцидола согласно результатам исследований Testerink J. и соавт. [889, 890] вызывали атрофию скелетных мышц.

Масса остальных исследованных органов – сердца, печени и почек – у животных АЛФ-группы значимо не отличалась от соответствующих контрольных значений на протяжении всего периода введения альфакальцидола (таблица 2.4).

Все эти факты указывают в пользу того, что применяемая нами доза альфакальцидола (0,06 мкг/кг) была умеренной и, в отличие от слишком высоких доз, не вызывала снижения массы тела, потребления пищи и атрофии скелетной мышцы.

Введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном сопровождалось еще меньшим приростом массы тела у животных, в сравнении не только с контролем, но и ДМ-группой. Так, прирост массы тела у крыс ДМ+АЛФ-группы за 2-месячный период введения пары препаратов составил всего 11 %, что оказалось значимо ниже ($p < 0,05$) прироста массы тела не только контрольных особей (50 %, таблица 2.3), но и животных ДМ-группы (25 %, $p < 0,05$, рисунок 2.5). При этом масса передней большеберцовой мышцы у животных ДМ+АЛФ-группы имела лишь тенденцию к снижению относительно контроля, не достигавшую значимого уровня ($p > 0,05$, таблица 2.4, рисунок 2.6), тогда как у крыс ДМ-группы она значимо снижалась относительно контроля ($p < 0,05$) уже спустя первые 10 дней введения дексаметазона и оставалась сниженной вплоть до окончания 2-месячного периода введения синтетического ГК (рисунок 2.6). Данный факт указывает в пользу менее выраженных катаболических изменений под действием дексаметазона у животных, получавших пару препаратов.

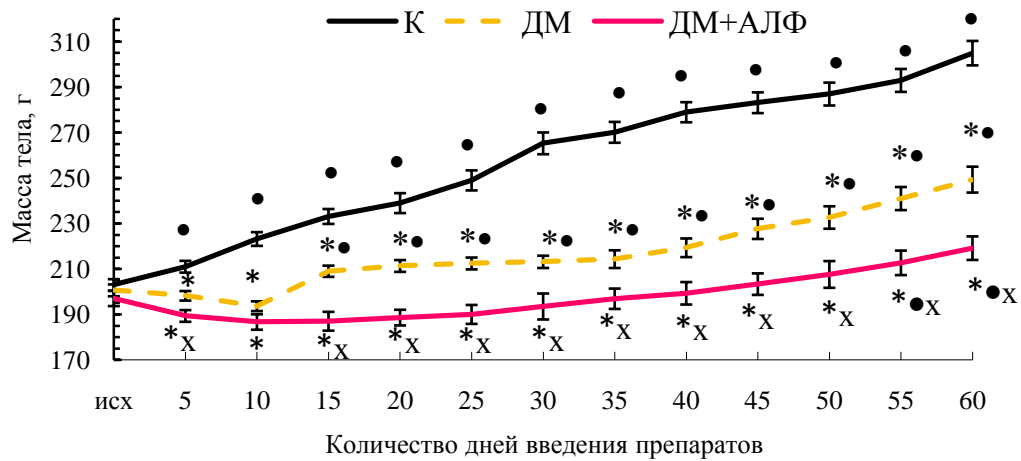


Рисунок 2.5 – Характер изменения массы тела у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп в динамике 2-месячного экспериментального периода

Примечания – • – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходных значений соответствующей группы; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; x – различия массы тела опытной группы, получавшей дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом (ДМ+АЛФ-группы), статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы животных, подвергавшихся изолированному введению дексаметазона (ДМ-группы)

На вскрытии после проведения острого опыта у крыс ДМ+АЛФ-группы не наблюдалось излишних жировых отложений в области туловища, типичных для ДМ-группы. Кроме того, окружность живота в ДМ+АЛФ-группе значимо не отличалась от уровня контроля и спустя 30-60 дней введения пары препаратов оказалась значимо ниже ($p < 0,05$) соответствующих значений ДМ-группы (таблица 2.3, рисунок 2.7). Масса печени у животных ДМ+АЛФ-группы значимо не отличалась от контрольного значения (таблица 2.4, рисунок 2.6). Все эти факты указывают в пользу отсутствия признаков висцерального ожирения у животных, получавших дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом.

В связи с тем, что прирост массы тела у животных ДМ+АЛФ-группы был значимо ниже, чем у крыс ДМ-группы, можно предположить, что причиной этих различий являются не только определенные метаболические эффекты дексаметазона, но и гиполипидемическое действие альфакальцидола. Вместе с тем, альфакальцидол в некоторой степени ослаблял развитие метаболических эффектов дексаметазона, в частности, висцерального ожирения, в результате чего прирост массы тела у животных ДМ+АЛФ-группы и окружность живота оказались существенно ниже таковых ДМ-группы, для которой было характерно избыточное отложение жира в области туловища (спустя 30-60 дней введения дексаметазона) на фоне значимого относительно контроля уменьшения массы передней большеберцовой мышцы (на протяжении всего периода введения дексаметазона).

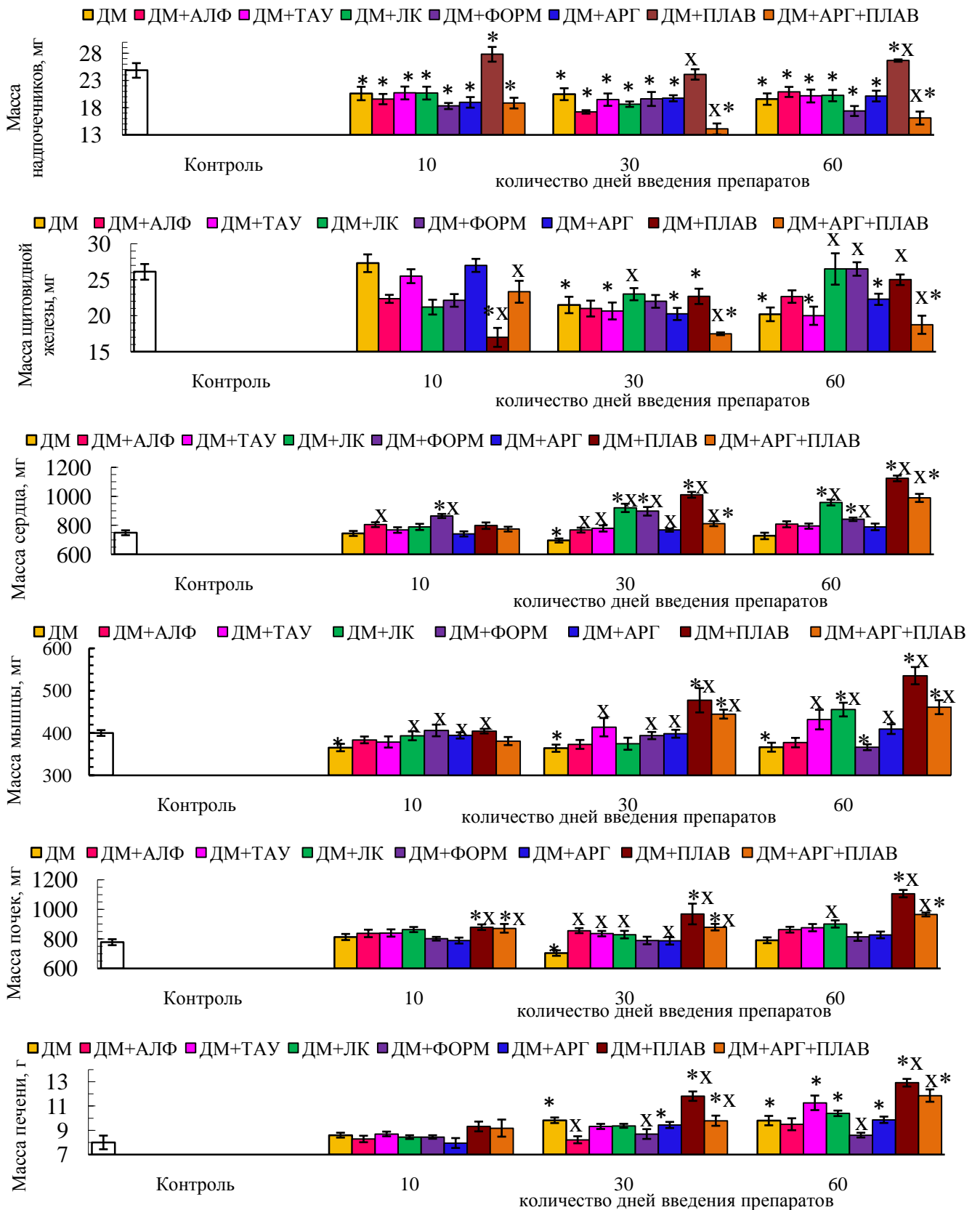


Рисунок 2.6 – Характер изменения массы некоторых органов крыс в динамике введения дексаметазона, применяемого изолированно и в комплексе с компенсирующими средствами
 Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы, x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

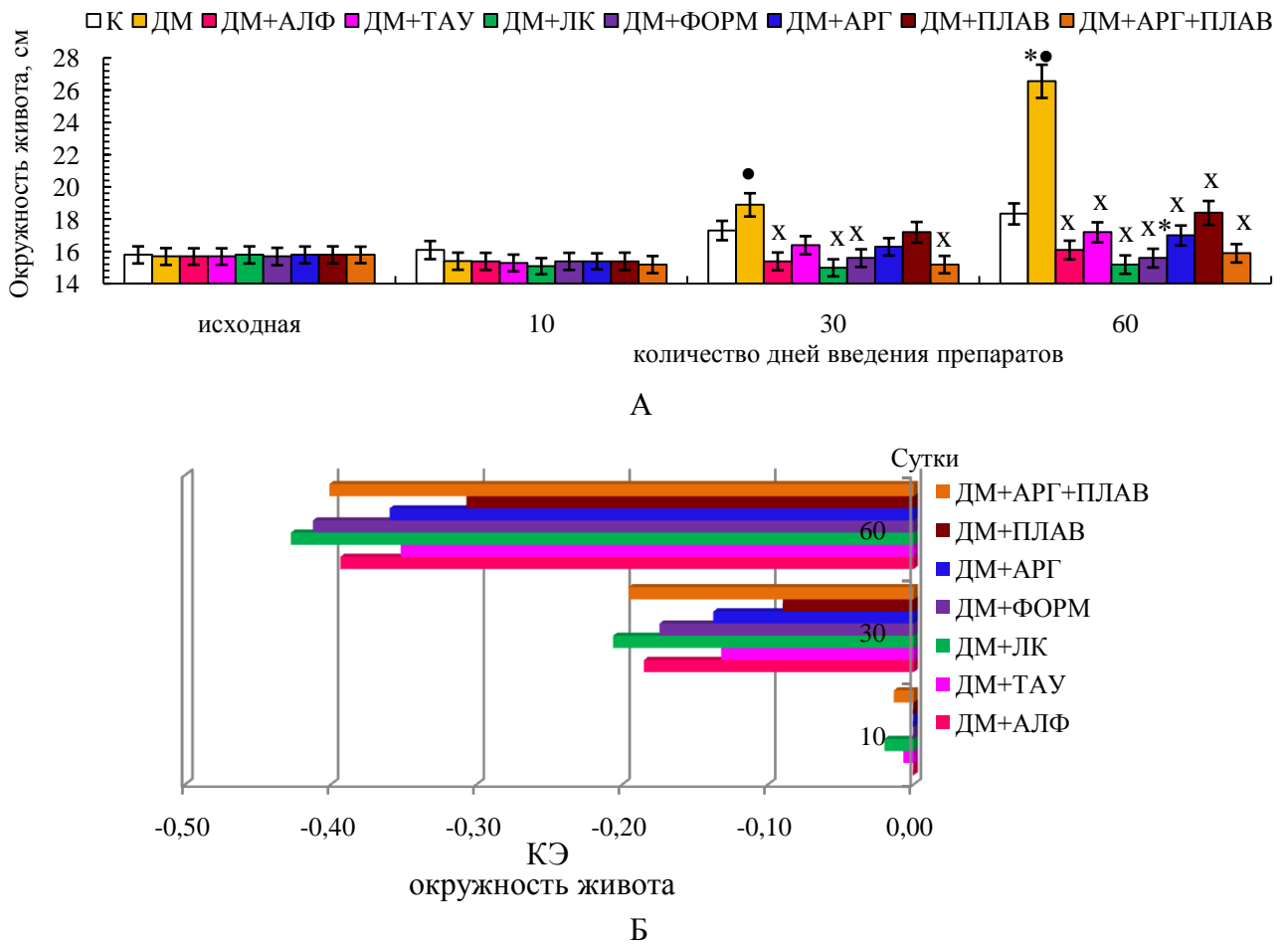


Рисунок 2.7 – Средние значения окружности живота крыс контрольной группы и животных, получавших дексаметазон изолированно и в комплексе с компенсирующими средствами (А) и коэффициент эффективности компенсирующих средств в предотвращении увеличения окружности живота, в сравнении с изолированным применением дексаметазона (Б)
 Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы, х – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы; • – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения соответствующей группы

В пользу способности альфакальцидола ослаблять некоторые метаболические эффекты ГК свидетельствуют и результаты исследований других авторов [475, 624].

Длительное инъекционное введение дексаметазона в комплексе с альфакальцидолом в животный организм обуславливало и определенные изменения массы ГК-чувствительных органов, что служило еще одним доказательством в пользу развития ятрогенного гиперкортицизма у животных и имело некоторые особенности у крыс, получавших дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом, в отличие от ДМ-групп. Комплексное применение дексаметазона с альфакальцидолом сопровождалось таким же снижением массы надпочечников ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 2.4, рисунок 2.6), как и при изолированном введении

дексаметазона, что вполне ожидаемо, учитывая экзогенное введение синтетического ГК в организм. Изолированное применение альфакальцидола не отразилось на массе надпочечников животных (см. таблица 2.4).

Длительное изолированное введение альфакальцидола не повлияло на массу щитовидной железы (таблица 2.4). В то же время комплексное применение дексаметазона и альфакальцидола предопределило отсутствие значимого относительно контроля уменьшения массы щитовидной железы, типичное для 30ДМ- и 60ДМ-групп (таблица 2.4, рисунок 2.6). По всей видимости, способность альфакальцидола повышать эффективность влияний ИФР-I на периферические органы [57, 124, 975], в том числе щитовидную железу, компенсировала некоторое ослабление активирующего влияния на нее гипоталамо-гипофизарной системы, вызванное длительным применением дексаметазона.

Введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном предотвратило снижение массы сердца и почек, типичное для крыс 30ДМ-группы и увеличение массы печени, характерное для животных 30ДМ- и 60ДМ-групп (таблица 2.4, рисунок 2.6).

Все эти факты указывают в пользу способности используемой нами дозы альфакальцидола (0,06 мкг/кг) ослаблять выраженные катаболические процессы во многих структурах организма, индуцированные длительной ГК-терапией и предотвращать развитие висцерального ожирения.

Эффекты таурина. Применение таурина существенно не отразилось на характере прироста массы тела животных за 2-месячный период в сравнении с контролем (таблица 2.5). В случае комплексного применения дексаметазона с таурином прирост массы тела за 2-месячный период у крыс (+38 %) оказался меньше ($p < 0,05$) такового контрольных животных (+50 %), но превышал ($p < 0,05$) аналогичный параметр особей ДМ-группы (+24 %, таблица 2.5, рисунок 2.8).

Кроме того, на вскрытии после острого опыта животных, получавших дексаметазон в комплексе с таурином, не было обнаружено избыточных жировых отложений в области брюшной полости, как у крыс ДМ-группы, а масса передней большеберцовой мышцы и окружность живота у них значимо не отличались от контроля (таблицы 2.5, 2.6, рисунки 2.6, 2.7). При этом спустя 60 дней комплексного применения дексаметазона с таурином окружность живота была меньше ($p < 0,05$) соответствующего значения ДМ-группы (рисунок 2.7). В пользу способности таурина предотвращать излишнее накопление жира в скелетных мышцах посредством активации пути ROS-аутофагии свидетельствуют результаты исследований других авторов [960] на мышцах с индуцированной мышьяком инсулинорезистентностью.

Подобно ДМ-группе, у животных ДМ+ТАУ-группы уже спустя первые 10 дней введения препаратов наблюдалось значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), уменьшение массы надпочечников, которое сохранялось и по окончании 2-месячного периода введения синтетического ГК, тогда как изолированное применение таурина не отразилось на массе надпочечников (таблица 2.6, рисунок 2.6). Уменьшение массы надпочечников у крыс ДМ+ТАУ-

группы служит одним из доказательств развития ятрогенного гиперкортицизма и обусловлено тормозным влиянием экзогенно вводимого дексаметазона на ось «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников».

Таблица 2.5 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы тела и окружности живота крыс контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-группа на протяжении 2-месячного периода экспериментальных воздействий

Группа животных	Исходные значения		Через 10 дней		Через 30 дней		Через 60 дней	
	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см
Контроль	202,0± 2,14	15,8± 0,53	222,5± 2,98●	16,1± 0,54	263,0± 4,61●	17,3± 0,62	303,0± 5,04●	18,3± 0,65
ТАУ-группа	200,5± 2,40	15,8± 0,52	224,6± 2,90●	16,0± 0,53	269,7± 2,38●	17,2± 0,65	305,3± 5,34●	18,1± 0,66
ДМ+ТАУ-группа	199,7± 2,90	15,7± 0,51	200,9± 3,20*	15,3± 0,52	232,2± 4,50*●	16,4± 0,56	273,0± 6,10*●	17,2± 0,62

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения параметра соответствующей группы

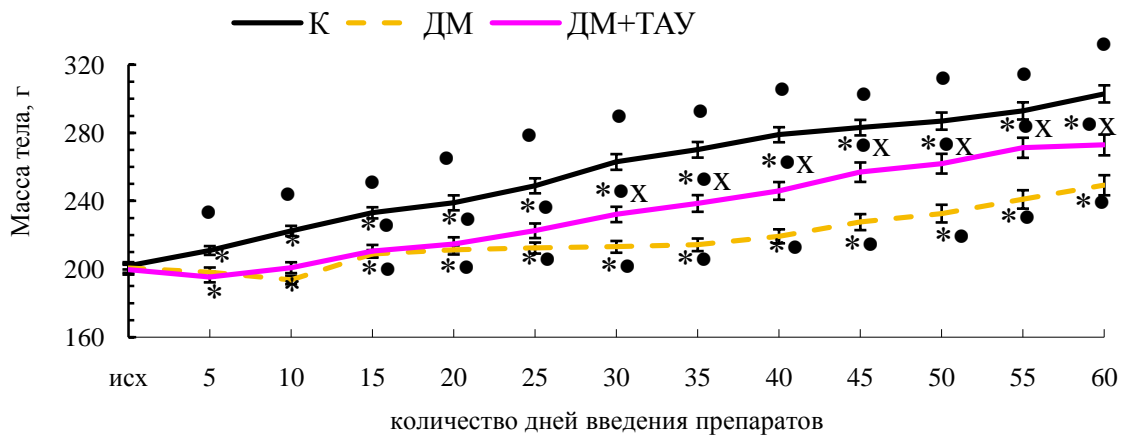


Рисунок 2.8 – Характер изменения массы тела у крыс контрольной, ДМ- и ДМ+ТАУ-групп в динамике 2-месячного периода экспериментальных воздействий

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходных значений соответствующей группы; х – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Наряду с изменением массы надпочечников у животных ДМ+ТАУ-группы, подобно ДМ-группе, наблюдалось уменьшение массы щитовидной железы спустя 30-60 дней введения препаратов ($p < 0,01$ относительно контроля, таблица 2.6, рисунок 2.6). В случае изолированного применения таурина масса щитовидной железы значимо не отличалась от контрольного уровня

($p < 0,01$, см. таблица 2.6). Следовательно, таурин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, не предотвратил уменьшения массы щитовидной железы.

Таблица 2.6 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы некоторых органов крыс контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Масса органов					
	надпочечники, мг	щитовидная железа, мг	печень, г	почки, мг	сердце, мг	передняя большеберцовая мышца, мг
Контроль	24,9±1,34	24,1 ±0,96	8,9±0,21	837,6±19,37	789,9±15,92	399,8±6,81
10ТАУ	25,8±0,91	25,3±1,02	8,8±0,24	842,7±19,78	782,3±13,45	399,7±9,46
10ДМ+ТАУ	20,7±1,18*	25,5±0,97	8,7±0,19	839,9±24,62	768,8±19,08	378,6±13,16
30ТАУ	26,3±1,18	25,7±1,02	8,8±0,26	854,8±21,11	811,0±24,73	431,2±25,16
30ДМ+ТАУ	19,5±1,13*	20,7±1,18*	9,3±0,21	835,7±18,14	779,7±21,32	413,5±21,69
60ТАУ	27,3±1,27	26,8±1,11	8,8±0,22	875,1±20,89	839,3±23,91	491,9±11,55*
60ДМ+ТАУ	20,2±1,18*	20,0±1,26*	11,3±0,60*	876,2±24,56	795,7±17,87	431,5±23,17

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы

Изолированное применение таурина не повлияло на массу почек и сердца животных (таблица 2.6). Вместе с тем, таурин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил уменьшение массы сердца и почек спустя 1 месяц введения препаратов, отмеченное при изолированном применении дексаметазона (таблица 2.6, рисунок 2.6).

Таким образом, таурин сгладил катаболическое действие синтетического ГК на сердце, почки и переднюю большеберцовую мышцу, вероятно, благодаря прямому или косвенному анаболическому действию на организм. И, хотя точные механизмы анаболического действия таурина до сих пор не установлены, но доказана его важность для нормального морфогенеза сердца эмбриона [499], осуществления ростовых процессов в организме [18], инсулиноподобные эффекты [67], способность непосредственно стимулировать секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы [183], а также усиливать энергообмен в различных структурах организма [938] и оказывать кардиопротекторное [14], ренопротекторное [191], антиапоптотическое и цитопротекторное [308, 500, 881] действие. Кроме того, экспериментально подтверждена способность аминокислот или их смесей, в том числе, включающих таурин, стимулировать биосинтез белка в сердце, мышцах и печени и ингибировать протеолиз при любых катаболических состояниях организма [266, 403, 418].

Длительное изолированное применение таурина не оказывало существенного влияния на массу печени (таблица 2.6). В случае комплексного применения дексаметазона с таурином, спустя 60 дней введения пары препаратов, масса печени превышала таковую контрольных животных ($p < 0,05$, таблица 2.6, рисунок 2.6). Но это увеличение массы печени у животных 60ДМ+ТАУ-группы, в отличие от ДМ-групп, отмечалось на фоне отсутствия выраженного висцерального ожирения и нормальной окружности живота.

Эффекты α-липоевой кислоты. Длительное изолированное применение α-липоевой кислоты (у животных α-ЛК-группы) сопровождалось гораздо меньшим (в 2 раза) приростом массы тела на протяжении 2-месячного периода введения препарата в сравнении с контрольными особями ($p < 0,05$, таблица 2.7). Кроме того, окружность живота у животных α-ЛК-группы к окончанию 2-месячного периода введения препарата имела тенденцию к уменьшению относительно соответствующего контрольного значения ($p > 0,05$, таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы тела и окружности живота крыс контрольной, α-ЛК- и ДМ+α-ЛК-групп в динамике 2-месячного периода экспериментальных воздействий

Группа животных	Исходные значения		Через 10 дней		Через 30 дней		Через 60 дней	
	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см
Контроль	202,0± 2,14	15,8± 0,53	222,5± 2,98●	16,1± 0,54	263,0± 4,61●	17,3± 0,62	303,0± 5,04●	18,3± 0,65
α-ЛК-группа	200,0± 2,19	15,8± 0,52	204,6± 2,10*	15,4± 0,53	223,0± 2,63*	15,2± 0,55	248,5± 3,50*●	15,3± 0,56
ДМ+α-ЛК-группа	202,3± 2,36	15,9± 0,53	192,3± 3,13*●	15,1± 0,50	206,6± 3,38*	15,0± 0,53	231,0± 4,01*●	15,2± 0,56

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения параметра соответствующей группы

Отмеченные факты, по всей видимости, связаны с липотропным действием α-липоевой кислоты, обусловленным ее способностью активировать образование коэнзима А, облегчать перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в митохондрии, ускорять окисление жирных кислот [716], снижать экспрессию генов, кодирующих ферменты липогенеза (АТФ-цитратсинтазы, ацетил-коэнзим А-карбоксилазы, синтазы жирных кислот, глицерол-3-фосфат-ацетилтрансферазы) [964], повышать содержание разобщающего окислительное фосфорилирование белка-1 (UCP-1) в адипоцитах бурой жировой ткани [726, 855], что также способствует снижению массы тела. В исследованиях *in vitro* на клетках 3T3-L1 получен тормозный эффект α-липоевой кислоты на дифференцировку адипоцитов и накопление липидов, реализующийся посредством АМПК-зависимой аутофагии [464]. Кроме того, через активацию протеинкиназы АМПК и АМПК-независимых путей α-липоевая кислота способна уменьшать липогенез в печени, накопление липидов в скелетных мышцах и других периферических тканях [712]. Наконец, в исследованиях некоторых авторов [555] доказана способность α-липоевой кислоты подавлять активность АМПК в нейронах гипоталамуса, что обуславливает снижение аппетита и массы тела и предопределяет увеличение расхода энергии в организме.

Все эти эффекты, очевидно, в той или иной степени обусловили наблюдаемый нами меньший прирост массы тела у животных, получавших α -липовую кислоту. Подобные результаты были получены и в исследованиях других авторов на мышах линии C57BL/6J, получавших α -липовую кислоту на протяжении 3-х недель, у которых было обнаружено уменьшение массы тела за счет уменьшения содержания жира [830]. На крысах линии ZDF (fa / fa) с ожирением показано гипополипидемическое действие высоких доз α -липовой кислоты (3 г/кг) и уменьшение жировых отложений в брюшной полости [964]. В многочисленных экспериментах на животных доказана эффективность α -липовой кислоты в предотвращении повышения содержания холестерина и триглицеридов в крови и накопления жира во внутренних органах (в миокарде, печени, поджелудочной железе и других) [168, 586].

Несмотря на меньший прирост массы тела в течение 2-месячного периода введения α -липовой кислоты, масса передней большеберцовой мышцы у животных α -ЛК-группы оказалась значимо выше контрольного уровня спустя 30-60 дней введения препарата ($p < 0,05$, таблица 2.8). Отмеченный факт указывает в пользу отсутствия снижения массы тела крыс α -ЛК-группы за счет потери мышечной массы, как это наблюдалось у крыс ДМ-группы, и еще раз свидетельствует в пользу меньшего прироста массы тела вследствие уменьшения жировых отложений, что подтверждалось и на вскрытии животных по окончании острого опыта.

Таблица 2.8 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы некоторых органов крыс контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Масса органов					
	надпочечники, мг	щитовидная железа, мг	печень, г	почки, мг	сердце, мг	передняя большеберцовая мышца, мг
Контроль	24,9±1,34	24,1 ±0,96	8,9±0,21	837,6±19,37	789,9±15,92	399,8±6,81
10 α -ЛК	24,3±0,53	24,0±0,60	8,8±0,13	805,5±8,04	792,0±9,21	394,0±13,96
10ДМ+ α -ЛК	20,7±1,17*	21,2±1,03	8,4±0,15	863,3±17,49	790,3±21,13	393,4±15,76
30 α -ЛК	25,5±0,62	27,0±0,71*	8,9±0,16	912,5±19,27*	856,0±14,32*	448,5±17,17
30ДМ+ α -ЛК	18,7±0,49*	23,0±0,85	9,4±0,16	829,0±25,59	921,3±28,67*	374,5±10,24
60 α -ЛК	23,6±0,60	28,5±1,02*	8,3±0,26	916,4±17,41*	899,0±25,12*	470,4±15,52*
60ДМ+ α -ЛК	20,3±1,04*	26,5±2,18	10,4±0,23	901,0±24,38	958,5±20,02*	455,1±16,20*

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы

Наблюдаемое нами некоторое увеличение, в сравнении с контролем, массы передней большеберцовой мышцы у животных 30 α -ЛК- и 60 α -ЛК-групп может быть отчасти связано с возможной её гипертрофией под действием длительно вводимой α -липовой кислоты. И, действительно, в литературе встречаются сведения относительно способности α -липовой кислоты (в дозе 50 мг/кг) повышать синтез белка в мышечных волокнах икроножной мышцы

крыс [521]. Добавление в этих же экспериментах α -липоевой кислоты (в дозе 25 мкМ) *in vitro* к миотрубкам C2C12 с ослабленным фосфорилированием протеинкиназы AMPK, I κ k α/β и фактора инициации транскрипции eIF2 α значительно увеличивало синтез белка через активацию посредством толл-подобного рецептора-2 сигнального пути PI-3K/Akt. В исследованиях Rousseau A.S. и соавт. [778] на миотрубках C2C12 обнаружена способность α -липоевой кислоты стимулировать синтез белка в мышечных волокнах несколько другим путем: через усиление экспрессии PPAR β и инактивацию сигнального пути JNK.

Введение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном сопровождалось меньшим приростом массы тела у животных ДМ+ α -ЛК-группы, в сравнении ($p<0,05$) не только с контролем, но и ДМ- и α -ЛК-группами (таблица 2.7, рисунок 2.9). При этом масса передней большеберцовой мышцы у животных ДМ+ α -ЛК-группы не только не снижалась относительно контроля, что было характерно для ДМ-группы, а даже значимо превышала контрольное значение спустя 60 дней введения пары препаратов ($p<0,05$, таблица 2.8, рисунок 2.6). Окружность живота у особей ДМ+ α -ЛК-группы, подобно α -ЛК-группе, имела тенденцию к снижению относительно контроля по окончании 2-месячного периода введения препаратов ($p>0,05$) и спустя 30-60 дней их применения оказалась значимо ниже ($p<0,05$) соответствующих значений 30ДМ- и 60ДМ-групп (таблица 2.8, рисунок 2.7).

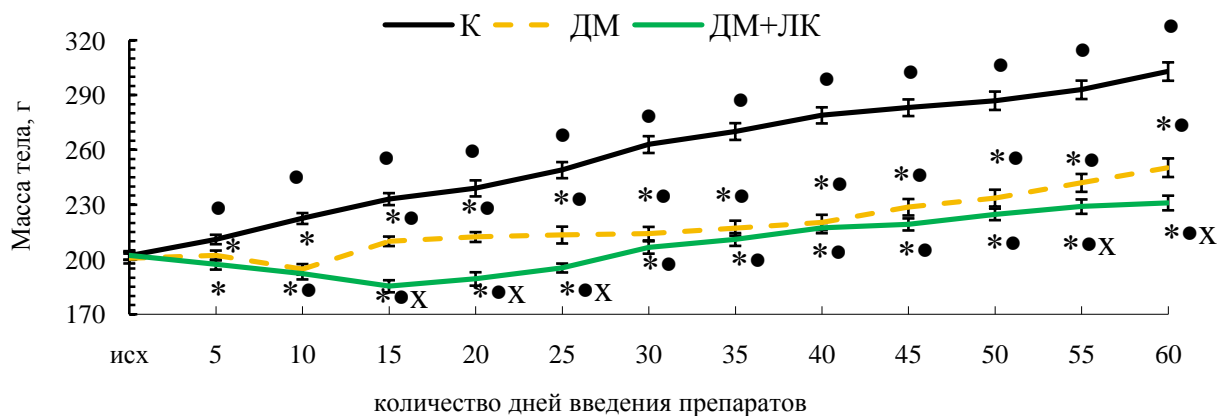


Рисунок 2.9 – Характер изменения массы тела крыс контрольной, ДМ- и ДМ+ α -ЛК-групп в динамике 2-месячного периода экспериментальных воздействий

Примечания – * – различия статистически значимы ($p<0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; • – различия статистически значимы ($p<0,05$) относительно исходных значений соответствующей группы; x – различия статистически значимы ($p<0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

На вскрытии после проведения острого опыта у крыс ДМ+ α -ЛК-группы не наблюдалось излишних жировых отложений в области туловища, а масса печени у крыс 10ДМ+ α -ЛК- и 30ДМ+ α -ЛК-групп значимо не отличалась от контрольной, тогда как у животных 60ДМ+ α -ЛК-

группы превосходила соответствующие контрольное значение ($p < 0,05$, таблица 2.8, рисунок 2.6). В то же время, поскольку для особей всех ДМ+ α -ЛК-групп не было характерно выраженное висцеральное ожирение, а окружность живота имела тенденцию к уменьшению относительно контроля и по окончании 30 и 60 дней введения пары препаратов оказалась значимо ниже ($p < 0,05$) таковой 30ДМ- и 60ДМ-групп, можно исключить наличие у них метаболического синдрома, характерного для изолированного применения дексаметазона.

В то же время, поскольку прирост массы тела у животных ДМ+ α -ЛК-группы был значимо ниже, чем у крыс α -ЛК-группы, можно предположить, что причиной этих различий является не только липотропное действие α -липоевой кислоты, но и определенные метаболические эффекты дексаметазона. Вместе с тем, α -липоевая кислота в некоторой степени ослабляла развитие этих эффектов, в частности, висцерального ожирения.

Изменение массы ГК-чувствительных органов у животных ДМ+ α -ЛК-группы имело как некоторые общие черты, так и свои особенности, в сравнении с ДМ-группой. Так, у животных ДМ+ α -ЛК-группы, подобно ДМ-группе, уже спустя первые 10 дней введения препаратов наблюдалось значимое, в сравнении с контролем, уменьшение массы надпочечников ($p < 0,05$), которое сохранялось и по окончании 2-месячного периода введения препаратов (таблица 2.8, рисунок 2.6) и служило одним из доказательств развития ятрогенного гиперкортицизма. Изолированное применение α -липоевой кислоты не отразилось на массе надпочечников животных (таблица 2.8).

Длительное изолированное введение α -липоевой кислоты сопровождалось увеличением массы щитовидной железы спустя 30-60 дней введения препарата ($p < 0,01$ относительно контроля, таблица 2.8). Отмеченный факт, очевидно, обусловлен способностью α -липоевой кислоты увеличивать экспрессию ИФР-I в организме и чувствительность периферических тканей к этому ростовому фактору [275]. ИФР-I, наряду с ростстимулирующим действием на другие структуры организма, усиливает ростовые процессы и в паренхиме щитовидной железы [32].

α -Липоевая кислота, вводимая в комплексе с дексаметазоном, предотвратила типичное для 30ДМ-группы уменьшение массы щитовидной железы (таблица 2.8, рисунок 2.6).

Изолированное введение α -липоевой кислоты сопровождалось значимым относительно контроля ($p < 0,01$) увеличением массы почек, сердца и передней большеберцовой мышцы спустя 30-60 дней введения препарата (таблица 2.8), несмотря на меньший, чем у контроля, прирост массы тела. Отмеченный факт свидетельствует в пользу анаболического действия α -липоевой кислоты на различные структуры организма, реализующегося через активацию определенных внутриклеточных сигнальных путей и в результате улучшения энергообеспечения клеток. Так, в исследованиях других авторов установлено, что α -липоевая кислота повышает утилизацию углеводов периферическими тканями и способствует усилению энергообмена в них, ослабляет глюконео- и кетогенез [40, 158], оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, дезинтоксикационное действие [202]. Известна способность α -липоевой

кислоты усиливать эффекты инсулина на скелетные мышечные волокна и другие структуры организма через улучшение IRS-1-зависимой передачи сигналов инсулина [481], что предопределяет увеличение утилизации глюкозы периферическими тканями и на фоне возросшего энергообмена создает благоприятные условия для осуществления анаболических процессов в них. Кроме того, облегчение под действием α -липоевой кислоты эффектов инсулина на периферические ткани само по себе обуславливает усиление белкового синтеза в них.

Введение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном не только предотвратило уменьшение массы сердца и передней большеберцовой мышцы спустя 30 дней введения препаратов, типичное для крыс 30ДМ-группы, а даже обусловило значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение массы этих органов, что было характерно и при изолированном применении α -липоевой кислоты. Так, масса сердца увеличивалась относительно контроля ($p < 0,05$) спустя 30-60 дней введения пары препаратов, а передней большеберцовой мышцы – спустя 60 дней введения дексаметазона в комплексе с α -липоевой кислотой ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 2.8, рисунок 2.6). Кроме того, α -липоевая кислота, вводимая в комплексе с дексаметазоном, предотвратила уменьшение массы почек, отмеченное у животных 30ДМ-группы (таблица 2.8, рисунок 2.6). Все эти факты косвенно указывают в пользу способности α -липоевой кислоты ослаблять выраженные катаболические процессы во многих структурах организма, индуцированные длительной ГК-терапией.

Эффекты формотерола. Анализ изменения массы тела на протяжении 2-месячного периода введения формотерола (ФОРМ-группа) не выявил значимых отличий от контрольных животных (таблица 2.9). В то же время, в литературе имеются сообщения относительно увеличения скорости роста (+6 %, $p < 0,05$), массы мышц ног (+7 %, $p < 0,05$) и сердца (+8 %, $p < 0,05$) у крыс, получавших кленбутерол (4 мг/кг корма, в течение 10 дней) [497]. В экспериментах других авторов [444] на мышах показано, что хроническая стимуляция β_2 -адренорецепторов формотеролом (300 мкг/кг, подкожно) сопровождалась ускорением роста тела (на 11 %), увеличением массы мышц (на 15 %) и подавлением генов, связанных с атрофией в скелетных мышцах (на 30-40 %). Вместе с тем, имеются и данные, полученные на крысах, согласно которым, несмотря на анаболическое действие формотерола на скелетные мышцы, он не оказывает влияния на основной рост скелета [641]. Выявлено также липолитическое действие β_2 -адреноагонистов на фоне их анаболического эффекта на скелетные мышцы у большинства видов млекопитающих [400, 540, 541], что предопределяет перераспределение массы жировой и мышечной ткани в организме после их приема. В наблюдениях на людях показано увеличение расхода энергии и окисления жиров в состоянии покоя в организме через 140 минут после однократного введения кленбутерола (80 мкг), тогда как окисление углеводов не изменялось [516]. Данный факт отчасти подтверждает эффективность β_2 -адреноагонистов в снижении массы тела и перераспределении массы жировой и мышечной ткани.

Таблица 2.9 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы тела и окружности живота крыс контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп в динамике 2-месячного периода экспериментальных воздействий

Группа животных	Исходные значения		Через 10 дней		Через 30 дней		Через 60 дней	
	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см
Контроль	202,0± 2,14	15,8± 0,54	222,5± 2,98●	16,1± 0,54	263,0± 4,61●	17,2± 0,61	303,0± 5,04●	18,4± 0,66
ДМ+ФОРМ-группа	200,0± 2,96	15,7± 0,54	189,0± 2,70●*	15,0± 0,51	192,9± 3,80*	14,7± 0,50	205,6± 3,10*	14,3± 0,52*
ФОРМ-группа	204,2± 2,51	15,8± 0,55	224,2± 2,48●	15,4± 0,53	264,0± 4,10●	15,6± 0,55	299,2± 6,12●	15,6± 0,58

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения параметра соответствующей группы

Анализ массы передней большеберцовой мышцы у крыс ФОРМ-группы показал, что спустя 30-60 дней введения препарата имело место значимое ее увеличение в сравнении с контролем (на 20-27 %, $p < 0,05$, таблица 2.10), что может быть обусловлено способностью β_2 -адреноагонистов стимулировать метаболические процессы и белковый синтез в мышечных волокнах и ослаблять протеолиз [294, 630, 700, 833, 834, 948]. Все эти эффекты β_2 -адреноагонистов определяют гипертрофию скелетных мышц, обнаруженную у грызунов другими авторами [470, 522, 569, 785, 786, 904]. Причем выявлена способность не только β_2 -адреноагонистов, но активированной ими субъединицы GasL G-белка, имитирующей стимуляцию β_2 -адренорецепторов, вызывать устойчивую гипертрофию скелетных мышц [463].

Таким образом, длительное (на протяжении 30-60 дней) введение формотерола в относительно низкой дозе (1,5 мкг/кг/сутки) животным ФОРМ-группы в условиях нашего эксперимента обуславливало значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение массы передней большеберцовой мышцы, тогда как прирост их массы тела за 2-месячный период был таким же, как у контроля. Вместе с тем, на вскрытии после проведения острого опыта животных ФОРМ-группы у них обнаруживалась меньшая выраженность жировых отложений, в сравнении с контролем. Кроме того, несмотря на сравнимый с контролем прирост массы тела у крыс ФОРМ-группы за 2-месячный период, окружность живота у них имела тенденцию к снижению относительно контроля ($p > 0,05$, таблица 2.9). Данные факты указывает в пользу более интенсивного энергообмена в организме крыс, получавших формотерол, предопределившем меньшее накопление жира в их тканях и, по всей видимости, обусловившем сравнимый с контролем прирост их массы тела за 2-месячный период, несмотря на увеличение мышечной массы.

Таблица 2.10 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы некоторых органов крыс контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Масса органов					
	надпочечники, мг	щитовидная железа, мг	печень, г	почки, мг	сердце, мг	передняя большеберцовая мышца, мг
Контроль	24,9±1,34	24,1 ±0,96	8,9±0,21	837,6±19,37	789,9±15,92	399,8±6,81
10ФОРМ	25,0±1,03	24,3±0,92	9,4±0,43	799,7±9,80	756,0±13,60	411,5±7,09
10ДМ+ФОРМ	18,3±0,56*	22,1±0,88	8,4±0,14	801,0±12,55	865,7±14,14*	405,8±13,74
30ФОРМ	25,6±1,95	24,3±1,05	9,8±0,50	859,6±21,09	925,5±32,53*	480,1±15,54*
30ДМ+ФОРМ	19,6±1,28*	22,0±0,89	8,7±0,40	789,0±25,56	898,0±29,65*	393,8±8,48
60ФОРМ	26,8±1,08	26,7±1,57	9,3±0,24	878,8±30,48	909,3±12,50*	508,5±15,64*
60ДМ+ФОРМ	17,4±0,92*	26,5±0,93	8,6±0,20	814,7±28,18	842,8±11,98*	366,3±6,96*

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы

Применение формотерола в комплексе с дексаметазоном обусловило полное отсутствие значимого относительно исходного уровня прироста массы тела спустя 30-60 дней введения пары препаратов, в связи с чем масса тела животных ДМ+ФОРМ-группы по окончании 2-месячного периода введения пары препаратов была значимо ниже ($p < 0,05$) не только соответствующего значения контрольной, но и ДМ-группы (таблица 2.9, рисунок 2.10).

Вместе с тем, после вскрытия животных ДМ+ФОРМ-группы, получавших пару препаратов на протяжении 30 и 60 дней, не было отмечено типичных для крыс ДМ-группы чрезмерных жировых отложений в области брюшной полости, а окружность живота по окончании 2-месячного периода введения пары препаратов значимо ($p < 0,05$) снижалась относительно соответствующего контрольного значения и спустя 30-60 дней введения дексаметазона с формотеролом оказалась меньше соответствующих значений 30ДМ- и 60ДМ-групп ($p < 0,05$, таблица 2.9, рисунок 2.7). Таким образом, меньшее накопление жира в организме, по всей видимости, и явилось основной причиной меньшего, чем в ДМ-группе, прироста массы тела у животных ДМ+ФОРМ-группы.

В пользу данного заключения свидетельствует тот факт, что масса передней большеберцовой мышцы, чувствительной к катаболическому действию ГК, у крыс 10ДМ+ФОРМ- и 30ДМ+ФОРМ-групп значимо не отличалась от контрольного уровня, тогда как у животных 10ДМ- и 30ДМ-групп была значимо ниже контрольного значения ($p < 0,05$, таблица 2.10, рисунок 2.6). Вместе с тем, спустя 60 дней введения пары препаратов масса *m. tibialis anterior* оказалась значимо ниже контрольного значения ($p < 0,05$) и не отличалась от таковой животных 60ДМ-группы, что может быть связано как с проявлением катаболического действия длительно вводимых ГК, так и с ослаблением анаболических эффектов формотерола на мышечные волокна вследствие некоторой десенситизации адренорецепторов на фоне длительной адреностимуляции, а также с липолитическим действием формотерола на мышцы.

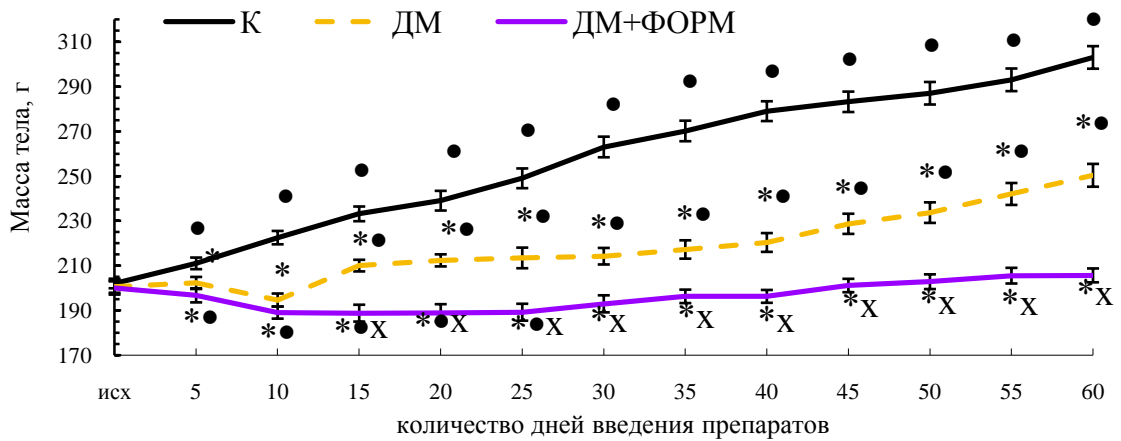


Рисунок 2.10 – Характер изменения массы тела крыс контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп в динамике 2-месячного периода экспериментальных воздействий

Примечания – ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходных значений соответствующей группы; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; x – различия массы тела опытной группы, получавшей дексаметазон в комплексе с формотеролом (ДМ+ФОРМ-группы), статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы животных, подвергавшихся изолированному введению дексаметазона (ДМ-группы)

Длительное инъектирование дексаметазона в комплексе с формотеролом в животный организм обуславливало и определенные изменения массы ГК-чувствительных органов, которые характеризовались как некоторыми общими чертами, так и определенными особенностями, в сравнении с ДМ-группой. Так, у животных ДМ+ФОРМ-группы уже спустя первые 10 дней введения пары препаратов наблюдалось значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), уменьшение массы надпочечников, которое сохранялось и по окончании 2-месячного периода введения препаратов (таблица 2.10, рисунок 2.6) и является закономерной реакцией на экзогенное введение ГК. Изолированное применение формотерола не отразилось на массе надпочечников животных (таблица 2.10).

Формотерол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил типичное для 30ДМ- и 60ДМ-групп уменьшение массы щитовидной железы (таблица 2.10, рисунок 2.6). В случае изолированного применения формотерола масса щитовидной железы на протяжении всего 2-месячного периода введения β_2 -адреноагониста не претерпевала значимых изменений относительно контрольного уровня ($p < 0,01$, таблица 2.10).

Согласно литературным данным [427], катехоламины, действуя через β -адренорецепторы тиреоцитов аденилатциклазным путем, способны стимулировать функциональную активность тиреоцитов и ростовые процессы в них подобно ТТГ аденогипофиза. В то же время стимулирующее влияние катехоламинов на тиреоидное гормонообразование может сопровождаться и некоторым уменьшением массы коллоида вследствие усиленного его

расходования тиреоцитами, что на фоне усиления ростовых процессов в паренхиме щитовидной железы может обусловить отсутствие существенного изменения ее массы.

Изолированное применение формотерола не повлияло на массу почек животных, но привело к увеличению массы сердца спустя 30-60 дней введения препарата ($p < 0,01$ относительно контроля, таблица 2.10). Данные литературы относительно влияния β_2 -адренергической стимуляции на сердце весьма противоречивы. Так, в исследованиях на крысах, получавших формотерол в дозе от 1 до 2000 мкг/кг/сутки на протяжении 4-х недель, выявлена гипертрофия сердца [786]. Некоторыми исследователями [577, 847] установлено, что катехоламины способны вызывать гипертрофию левого желудочка даже в дозах, не повышающих артериальное давление. В то же время в работах других специалистов не обнаружено существенного изменения массы сердца у грызунов, получавших формотерол даже в более высоких дозах, чем применяемая нами. Так, в исследованиях на крысах разного возраста, получавших формотерол в дозе 25 мкг/кг/сутки, внутрибрюшинно, на протяжении 4-х недель, несмотря на увеличение массы длинного разгибателя пальцев, не выявлено увеличения массы сердца у взрослых и старых крыс [785]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях на мышах с моделью опухолевой кахексии, в которых показано, что введение формотерола (0,3 мг/кг) значительно снижало потери мышечной массы, увеличило безжировую массу тела и содержание воды в организме, но не повлияло на массу сердца; напротив, некоторые функциональные параметры сердца улучшались [895].

В наших исследованиях обнаружено увеличение массы сердца у животных ФОРМ-группы спустя 30 и 60 дней введения формотерола, несмотря на использование нами относительно низкой его дозы (1,5 мкг/кг/сутки).

Введение формотерола в комплексе с дексаметазоном не только предотвратило уменьшение массы почек и сердца, типичное в случае длительного изолированного применения дексаметазона, но даже обусловило увеличение массы сердца, имевшее место уже спустя первые 10 дней введения пары препаратов и сохранявшееся вплоть до окончания 2-месячного периода их введения (таблица 2.10, рисунок 2.6). В исследованиях других специалистов на крысах установлено, что дексаметазон значительно увеличивал экспрессию мРНК β_1 -адренорецепторов в левом желудочке сердца без изменения экспрессии мРНК GR [539]. Данный факт свидетельствует в пользу более выраженных эффектов адренергической стимуляции сердца на фоне комплексного применения аденоагонистов с ГК, в сравнении с использованием просто адренергической стимуляции, и отчасти объясняет наблюдаемое нами значимое относительно контроля увеличение массы сердца у животных ДМ+ФОРМ-группы уже спустя первые 10 дней введения пары препаратов, тогда как у крыс ФОРМ-группы это увеличение наблюдалось только спустя 30 дней введения формотерола.

Длительное изолированное применение формотерола не привело к значимому относительно контроля изменению массы печени (таблица 2.10). Введение формотерола в комплексе с дексаметазоном предотвратило увеличение массы печени, имевшие место при изолированном длительном применении дексаметазона (таблица 2.10, рисунок 2.6).

Все эти факты свидетельствуют в пользу частичного компенсирующего негативные эффекты ГК влияния формотерола на ГК-чувствительные органы.

Эффекты аргинина. Применение аргинина в комплексе с дексаметазоном обусловило менее выраженное ($p < 0,05$) замедление в приросте массы тела крыс, по сравнению с животными ДМ-группы, но при этом этот прирост за 2-месячный период у особей ДМ+АРГ-группы был значимо ниже (+32 %) такового контроля (+50 %, $p < 0,05$, таблица 2.11, рисунок 2.11).

Таблица 2.11 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы тела и окружности живота крыс контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп в динамике 2-месячного экспериментального периода

Группа животных	Исходные значения		Через 10 дней		Через 30 дней		Через 60 дней	
	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см
Контроль	202,0± 2,24	15,7± 0,53	222,5± 2,98●	16,1± 0,54	260,0± 4,21●	17,0± 0,59	303,0± 5,28●	18,2± 0,67
АРГ-группа	204,2± 2,66	15,8± 0,54	227,4± 2,94●	16,2± 0,55	274,0± 4,34*●	16,9± 0,60	340,0± 6,14*●	18,3± 0,69
ДМ+АРГ-группа	205,5± 2,38	15,8± 0,52	198,6± 2,19*	15,4± 0,50	231,5± 3,19*●	16,3± 0,54	272,0± 5,57*●	17,0± 0,62

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения параметра соответствующей группы

Кроме того, на вскрытии после острого опыта животных ДМ+АРГ-группы не было обнаружено избыточных жировых отложений в области брюшной полости, типичных для крыс ДМ-групп, масса передней большеберцовой мышцы у них значимо не отличалась от контроля (таблица 2.12, рисунок 2.6), а окружность живота не отличалась от контрольного уровня и по окончании 2-месячного периода введения дексаметазона с аргинином оказалась значимо ниже ($p < 0,05$) таковой 60ДМ-группы (рисунок 2.7). Отчасти такой эффект аргинина может быть обусловлен стимуляцией продукции гормона роста [220, 951], препятствующего излишним жировым отложениям, но при этом стимулирующего синтез белков в скелетных мышцах [200, 427].

В случае изолированного применения аргинина прирост массы тела животных за 2-месячный период превосходил таковой контроля (+67 % против +50 % у контроля, $p < 0,05$, таблица 2.11). При этом на вскрытии после острого опыта животных АРГ-группы не было обнаружено излишних жировых отложений, а окружность живота у них значимо не отличалась от таковой контроля (таблица 2.11). Этот факт является одним из свидетельств в пользу того, что более интенсивная, чем у контроля, прибавка в массе тела у крыс АРГ-группы, была вызвана лучшим развитием мышечной ткани и возможно более интенсивными темпами роста,

обусловленными способностью аргинина стимулировать продукцию гормона роста [220, 951]. Данное предположение вероятно в связи с тем, что крысы способны расти на протяжении всего онтогенеза, и, кроме того, у животных АРГ-группы уже спустя 30 дней введения аргинина наблюдалась и большая масса передней большеберцовой мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 2.12), свидетельствующая в пользу более интенсивных ростовых процессов у них, а не прибавки массы тела за счет развития жировой ткани.

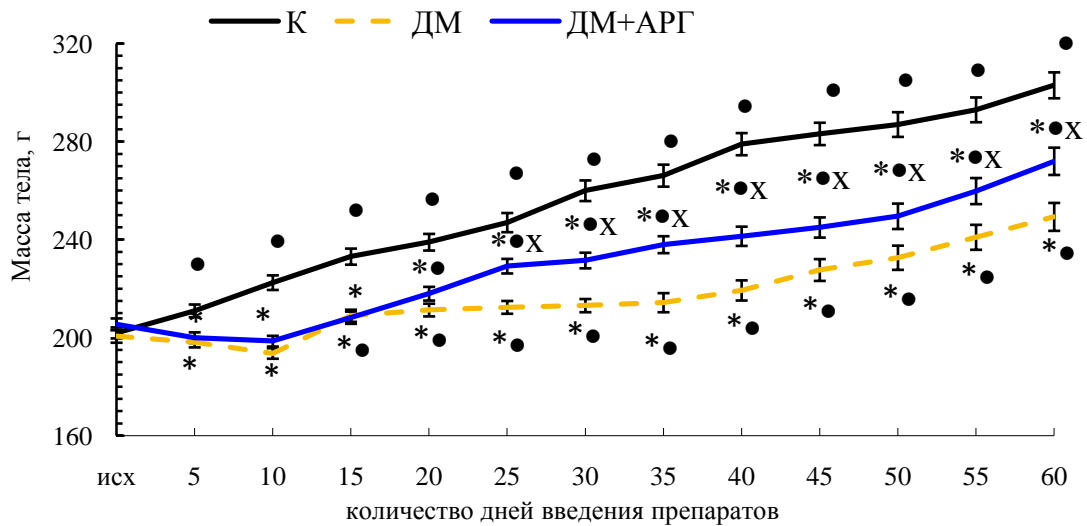


Рисунок 2.11 – Характер изменения массы тела у интактных крыс (контроль) в течение 2-месячного периода и животных, получавших дексаметазон изолированно (ДМ-группа) и в комплексе с аргинином (ДМ+АРГ-группа) в динамике введения препаратов

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; • – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения соответствующей группы; х – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Подобно 10ДМ-группе, уже спустя первые 10 дней введения дексаметазона в комплексе с аргинином наблюдалось значимое, в сравнении с контролем, уменьшение массы надпочечников ($p < 0,05$), которое сохранялось и по окончании 2-месячного периода введения пары препаратов (таблица 2.12, рисунок 2.6) и является следствием тормозного влияния экзогенно вводимых ГК на собственную их секрецию корой надпочечников. Изолированное применение аргинина не отразилось на массе надпочечников животных (таблица 2.12).

Кроме того, у животных ДМ+АРГ-группы, подобно ДМ-группе, наблюдалось уменьшение массы щитовидной железы спустя 30-60 дней введения препаратов ($p < 0,01$ относительно контроля), тогда как изолированное применение аргинина существенно не повлияло на массу данного органа (таблица 2.12, рисунок 2.6).

Таблица 2.12 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы некоторых органов животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп

Группа животных	Масса органов					
	надпочечники, мг	щитовидная железа, мг	печень, г	почки, мг	сердце, мг	передняя большеберцовая мышца, мг
К	24,9±1,34	26,1±0,96	8,9±0,21	837,6±19,37	789,9±15,92	399,8±6,81
10АРГ	24,5±0,99	27,0±0,89	8,0±0,22	761,5±13,67	750,5±8,22	399,7±8,93
10ДМ+АРГ	19,0±0,97*	27,0±0,91	8,0±0,41	788,8±20,01	742,0±17,64	394,2±7,38
30АРГ	25,0±1,27	24,8±0,92	8,9±0,52	845,0±17,62*	755,0±19,74	454,3±7,79*
30ДМ+АРГ	19,8±0,56*	20,3±0,84*	9,4±0,25*	787,5±26,08	768,3±10,65	398,0±9,32
60АРГ	26,7±1,19	26,3±1,12	10,5±0,14*	1007,0±41,11*	968,3±14,98*	520,5±9,77*
60ДМ+АРГ	20,2±0,98*	22,3±0,78*	9,9±0,26*	826,9±22,75	790,4±22,85	409,1±11,58

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы

Изолированное применение аргинина обусловило большую ($p < 0,05$ относительно контроля) массу почек (спустя 30-60 дней введения) и сердца (спустя 60 дней введения, таблица 2.12), что очевидно связано с несколько ускоренными темпами роста крыс АРГ-группы и большим общим приростом их массы тела, в сравнении с контрольными животными. Аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил уменьшение массы сердца и почек спустя 1 месяц введения препаратов, отмеченное при изолированном применении дексаметазона (таблица 2.12, рисунок 2.6).

Длительное изолированное применение аргинина, подобно введению дексаметазона, приводило к некоторому увеличению массы печени спустя 2-месячный период ($p < 0,05$ в сравнении с контролем, таблица 2.12), которое отмечалось на фоне отсутствия избыточных жировых отложений в брюшной полости и соответствующей контрольному окружности живота. Данные факты указывают в пользу того, что увеличение, в сравнении с контролем, массы печени у крыс 60АРГ-группы, вероятнее всего, обусловлено более выраженными темпами их роста. В то же время, в литературе имеются сведения относительно способности аргинина усиливать анаболизм белков в печени, повышать ее детоксикационные способности и желчсекреторную функцию [64].

В случае комплексного введения дексаметазона с аргинином, спустя 30-60 дней введения пары препаратов, масса печени превышала таковую контрольных животных ($p < 0,05$, таблица 2.12, рисунок 2.6). Но, поскольку увеличение массы печени у животных ДМ+АРГ-групп сочеталось с отсутствием выраженных жировых отложений в области брюшной полости и соответствующей контролю окружности живота (рисунок 2.7), можно исключить у них наличие метаболического синдрома.

Все эти факты свидетельствуют в пользу компенсирующего некоторые негативные эффекты ГК влияния аргинина на организм, отчасти обусловленного его прямой и косвенной способностью регулировать метаболические процессы в клетках и стимулировать анаболизм [154, 165, 220].

Эффекты физической нагрузки. Характер изменения массы тела и некоторых чувствительных к стрессовому воздействию органов подтвердил умеренность выбранной нами модели физической нагрузки. Так, масса тела за 2-месячный период у животных ПЛАВ-группы прирастала в большей степени, чем у контроля (+82 % против +50 % у контроля, $p < 0,05$), тогда как окружность живота значимо не отличалась от контрольной (таблица 2.13). Данный факт указывает в пользу того, что больший прирост массы тела у крыс ПЛАВ-группы не был обусловлен избыточными жировыми отложениями.

Таблица 2.13 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы тела и окружности живота крыс контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп в динамике 2-месячного периода экспериментальных воздействий

Группа животных	Исходные значения		Через 10 дней		Через 30 дней		Через 60 дней	
	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см
Контроль	202,0± 2,24	15,7± 0,53	222,5± 2,98•	16,1± 0,54	260,0± 4,21•	17,0± 0,59	303,0± 5,28•	18,2± 0,67
ПЛАВ-группа	203,2± 2,92	15,7± 0,51	224,9± 3,84•	15,5± 0,52	304,0± 4,14*•	18,1± 0,70	370,0± 4,40*•	19,4± 0,81•
ДМ+ПЛАВ-группа	204,6± 3,14	15,8± 0,53	217,0± 3,18•	15,4± 0,54	265,3± 4,38•	17,2± 0,64	306,3± 3,92*•	18,4± 0,74

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; • – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения параметра соответствующей группы

Масса передней большеберцовой мышцы у животных ПЛАВ-группы не уменьшалась относительно контроля, а, напротив, превосходила контрольную ($p < 0,05$) спустя 30 и 60 дней плавания (таблица 2.14). Литературные данные относительно изменения массы и объема скелетных мышц после длительных физических нагрузок разной интенсивности не однозначны. Так, в исследовании на мышцах, подвергавшихся интенсивной физической нагрузке (принудительное плавание до предела на протяжении 2-х недель с грузом 10 % от массы тела), выявлено увеличение диаметра мышечных волокон мышц задних конечностей [211]. В экспериментах этих же авторов [210] на крысах, подвергавшихся принудительному плаванию (20 дней, с грузом 10 % от массы тела, до отказа), показано, что физическая нагрузка не привела к изменению гистохимического типа мышечных волокон камбаловидной мышцы (медленного типа), но обусловила гипертрофию мышечных волокон различного типа, при этом диаметр быстрых мышечных волокон увеличивался в большей степени, чем медленных. Подобные результаты относительно увеличения объема и массы как быстрой, так и медленной скелетных мышц и гипертрофии мышечных волокон любых типов получены и в работах других авторов [156, 377] при адаптации к физической нагрузке околорематической или максимальной мощности.

Таблица 2.14 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы некоторых органов животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Масса органов					
	надпочечники, мг	щитовидная железа, мг	печень, г	почки, мг	сердце, мг	передняя большеберцовая мышца, мг
К	24,9±1,34	24,1±0,96	8,9±0,21	837,6±19,37	789,9±15,92	399,8±6,81
10ПЛАВ	30,3±1,89*	18,0±0,53*	9,1±0,31	863,3±13,97*	769,0±15,57	405,5±14,73
10ДМ+ПЛАВ	27,8±1,35	17,0±1,32*	9,3±0,40	879,2±18,94*	798,7±22,23	404,2±5,44
30ПЛАВ	35,3±1,18*	22,0±1,15*	11,3±0,33*	997,0±11,85*	939,5±7,22*	526,0±20,12*
30ДМ+ПЛАВ	24,1±0,95	22,7±1,06*	11,8±0,39*	968,8±70,22*	1011,8±20,07*	477,1±28,74*
60ПЛАВ	29,2±1,59	29,0±1,90	13,5±0,62*	1324,5±45,55*	1155,3±34,30*	617,2±20,40*
60ДМ+ПЛАВ	26,7±0,21	25,0±0,73	12,9±0,32*	1106,7±25,06*	1124,7±19,52*	535,2±20,38*

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы

В то же время в некоторых исследованиях напротив, показано уменьшение массы и объема икроножной мышцы, но при этом отсутствие значимых изменений камбаловидной мышцы у крыс, подвергавшихся на протяжении 5 недель умеренной физической нагрузке (принудительное плавание, 30 минут в день) [71]. Вместе с тем, микроскопическое исследование мышечных волокон икроножной мышцы выявило усиление транскрипционных процессов в них, увеличение количества и площади поверхности митохондрий и лишь незначительное расхождение и лизис миофибрилл в определенных участках мышечных волокон [71]. Отмеченные изменения именно в икроножной мышце авторы отчасти связывают с преобладанием в ней быстрых мышечных волокон, не приспособленных к поддержанию аэробного энергообмена в условиях длительных аэробных физических нагрузок.

Кроме того, и в других работах встречаются сообщения, согласно которым аэробные физические нагрузки могут обусловить уменьшение площади поперечного сечения миофибрилл и самих мышечных волокон, что облегчает диффузию метаболитов и питательных веществ из интерстения в центральную часть мышечных волокон [623]. Введение же ингибитора фактора, активируемого гипоксией (HIF3 α), на 4-м и 5-м месяце тренировок предопределяло увеличение толщины икроножной мышцы и уменьшение степени снижения ее массы, вызванное физической нагрузкой, но при этом наблюдалось увеличение степени деструкции миофибрилл, в сравнении с просто плававшими животными, и гипертрофия митохондрий без существенной их гиперплазии [71].

Таким образом, увеличение диаметра мышечных волокон в процессе адаптации к длительным физическим нагрузкам не всегда является полезным, поскольку может ухудшить условия их обеспечения кислородом и субстратами окисления и соответственно усилить дистрофические процессы в мышечных волокнах, в том числе деструкцию их сократительного аппарата.

В наших исследованиях получен факт увеличения относительно контроля массы передней большеберцовой мышцы крыс спустя 30 и 60 дней плавания, который может быть связан как с гипертрофией мышечных волокон, так и увеличением доли соединительной ткани в скелетной мышце, а также с более быстрым ростом плававших крыс, в сравнении с контрольными, в пользу чего указывает и большая, в сравнении с контролем, прибавка их в массе тела за 2-месячный период (на 82 % против прибавки в 50 % у контроля). В связи с этим «полезность» наблюдаемого нами увеличения массы мышцы в плане адаптации ее к физической нагрузке можно оценить только на основании характера изменения функциональных ее параметров. В литературе имеются и указания в пользу того, что повреждение скелетных мышц при физических нагрузках, как правило, происходит без уменьшения их массы [141]. В то же время факт не просто отсутствия значимого относительно контроля уменьшения массы передней большеберцовой мышцы, а даже ее увеличения у животных ПЛАВ-групп спустя 30 и 60 дней плавания, и наблюдавшийся у них больший, в сравнении с контролем, прирост массы тела за 2-месячный период косвенно указывают в пользу того, что применяемая нами физическая нагрузка не была тяжелой и истощающей.

Наряду с увеличением массы передней большеберцовой мышцы у животных ПЛАВ-группы спустя 30 и 60 дней плавания имело место и значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), увеличение массы сердца (таблица 2.14). В исследованиях других специалистов [173] установлено, что околопредельные физические нагрузки, моделируемые путем плавания крыс на протяжении 30 дней (6 раз в неделю, с грузом 10 % от массы тела, до полного утомления, сопровождавшегося «отказом от плавания»), предопределяли фазные изменения активности про- и антиоксидантных систем в кардиомиоцитах, и нормализация окислительно-восстановительного статуса, а также структурные перестройки в миокарде полноценно развивались спустя 15-30 дней ежедневных физических нагрузок. В наших исследованиях также был получен факт увеличения массы сердца крыс ПЛАВ-группы спустя 30 дней физической нагрузки, которое сохранялось вплоть до окончания 2-месячного периода плавания. Вывод относительно характера структурных перестроек в миокарде при этом без морфологических исследований сделать невозможно, но тот факт, что крысы ПЛАВ-группы прибавили за 2-месячный период в массе тела больше, чем контрольные животные, позволяет исключить деструктивные процессы в сердце, которые должны были бы привести к сердечной недостаточности и кахексии.

Масса печени достоверно ($p < 0,05$ относительно контроля) увеличивалась спустя 30 и 60 дней плавания (таблица 2.14), что может быть связано с ее гипертрофией вследствие повышенной функциональной активности в условиях регулярных физических нагрузок по обезвреживанию аммиака, метаболизму лактата, пуриновых нуклеотидов и других веществ, образующихся в работающих скелетных мышцах.

В исследованиях других авторов [174] были выявлены фазные изменения интенсивности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты в печени крыс, подвергавшихся принудительному плаванию (6 раз в неделю, с грузом 10 % от массы тела, до отказа, на

протяжении 30 дней): существенное усиление свободнорадикальных процессов на фоне некоторой активации антиоксидантной системы спустя первые 5 дней и последующее менее выраженное повышение свободнорадикального окисления на фоне существенного увеличения антиоксидантной защиты спустя 15-30 дней, свидетельствующие в пользу усиления метаболических процессов в печени при длительных физических нагрузках.

Масса почек возрастала ($p < 0,05$ относительно контроля) уже спустя первые 10 дней плавания и оставалась увеличенной вплоть до окончания 2-месячного его периода (таблица 2.14), что, очевидно, связано с большей функциональной нагрузкой на них в условиях регулярной физической нагрузки в связи с необходимостью выведения большего количества конечных продуктов азотистого обмена.

Масса щитовидной железы уменьшалась, а надпочечников увеличивалась спустя 10-30 дней плавания ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 2.14), что свидетельствует о развитии стрессового состояния в организме. Повышение секреции ГК надпочечниками при физических нагрузках наблюдали другие специалисты [17, 113] в исследованиях на людях на пике стресс-реакции.

Повышение секреции ГК надпочечниками в условиях физических нагрузок, в свою очередь, должно тормозить секрецию ТТГ гипофизом [427], что может обусловить некоторую гипотрофию щитовидной железы. Понижение секреции ТТГ в условиях длительных физических нагрузок подтверждено работами ряда авторов [725, 742]. При этом установлено, что интервальные физические нагрузки приводят к большей выработке кортизола, чем продолжительные тренировки, что может обусловить и большую степень снижения уровня тиреоидных гормонов в организме, но через 3-е суток после физической нагрузки уровень тиреоидных гормонов в крови полностью нормализуется [246]. Установлено, что причинами подавления функциональной активности щитовидной железы при интенсивных физических нагрузках могут служить как стрессовое состояние, сопряженное с высокой секрецией ГК, тормозящих продукцию ТТГ гипофизом, так и уменьшение объема жировой ткани в организме и связанное с этим ослабление продукции лептина, приводящее к ослаблению продукции тиреолиберина гипоталамусом и ТТГ аденогипофизом [742].

Степень снижения функциональной активности щитовидной железы может зависеть и от интенсивности физической нагрузки. Так, в экспериментах на крысах показано, что изнуряющие физические нагрузки на беговой дорожке сопровождаются очень значительным снижением содержания в крови ТТГ и соответственно трийодтиронина и тироксина [925], тогда как физические нагрузки в бесстрессовых условиях, моделируемые путем произвольного бега в колесе, не вызывают изменений концентрации ТТГ и тиреоидных гормонов в крови [537].

В связи с выявленным другими исследователями более выраженным повышением секреции кортизола и соответственно большим подавлением секреции тиреоидных гормонов при интервальных физических нагрузках, а также большей степенью ослабления функциональной активности щитовидной железы при изнуряющих физических нагрузках нами был выбран режим физической нагрузки с постепенно нарастающей продолжительностью (от 5 минут до 1 часа). При

этом для ослабления стрессового воздействия в период плавания мы допускали периоды произвольного замирания и отдыха животных, не стимулируя их к постоянному плаванию.

Вместе с тем, не все специалисты подтверждают факт снижения функциональной активности щитовидной железы при физической нагрузке, а, напротив, указывают в пользу увеличения содержания в крови тиреоидных гормонов у лабораторных животных и людей после физической нагрузки [143, 360]. В исследованиях на крысах, подвергавшихся динамической нагрузке, моделируемой путем ежедневного 1,5-часового плавания на протяжении от 1 до 40 дней, установлены фазные изменения функциональной активности щитовидной железы: ее гиперфункция на 5-е сутки, гипофункция на 10-е сутки и очередное повышение функциональной активности на 40-е сутки плавания [24].

Как уже обсуждалось ранее, в наших исследованиях был получен факт увеличения массы надпочечников, но при этом уменьшения массы щитовидной железы спустя первые 10-30 дней ежедневного плавания, что, вероятнее всего, связано с развитием стрессового состояния у животных. Вместе с тем, большая прибавка в массе тела животных ПЛАВ-группы за первые 30 дней эксперимента (+50 % относительно исходной), в сравнении с контролем (+29 % относительно исходной, таблица 2.13), указывает в пользу умеренности стрессовой реакции при нашей модели физической нагрузки.

Спустя 60 дней плавания масса щитовидной железы нормализовалась, а масса надпочечников, хоть значимо и не отличалась от контроля, но имела тенденцию к превышению контрольного значения (таблица 2.14). Данный факт свидетельствует в пользу адаптации организма к физической нагрузке, как стрессовому фактору, к окончанию 2-го месяца ее применения и еще раз подтверждает ее умеренность. Согласно литературным данным, изнуряющие нагрузки, моделируемые на крысах комбинацией гипертермии (5 ч при $t = 44-45^{\circ}\text{C}$, ежедневно) и плавания (на протяжении 7-15 минут в день до появления признаков утомления) на протяжении 60 дней, приводили к функциональному истощению надпочечников [9].

Плавание определенным образом модулировало характер изменения массы тела и ГК-чувствительных органов в динамике 2-месячного периода введения дексаметазона. Так, прирост массы тела за 2-месячный период относительно исходной в ДМ+ПЛАВ-группе был аналогичен таковому контролю и в 2 раза превосходил таковой ДМ-группы ($p < 0,05$), но оказался существенно меньше, чем в ПЛАВ-группе ($p < 0,05$, таблица 2.13, рисунок 2.12).

При этом после вскрытия животных ДМ+ПЛАВ-группы визуализировалась гораздо меньшая выраженность жировых отложений в брюшной полости, в сравнении с ДМ-группой. Кроме того, окружность живота у особей ДМ+ПЛАВ-группы значимо не отличалась от контрольной, а спустя 60 дней применения дексаметазона с плаванием данный параметр оказался значимо ниже ($p < 0,05$) соответствующего значения 60ДМ-группы (рисунок 2.7). Эти факты свидетельствуют в пользу того, что прирост массы тела у крыс ДМ+ПЛАВ-группы происходил не столько за счет избыточных жировых отложений, как в ДМ-группе, сколько за счет нормальных

ростовых процессов, подобно контрольным животным. В то же время меньший прирост массы тела у крыс ДМ+ПЛАВ-группы в сравнении с ПЛАВ-группой, по-видимому, связан с частичной реализацией катаболических эффектов дексаметазона на организм.

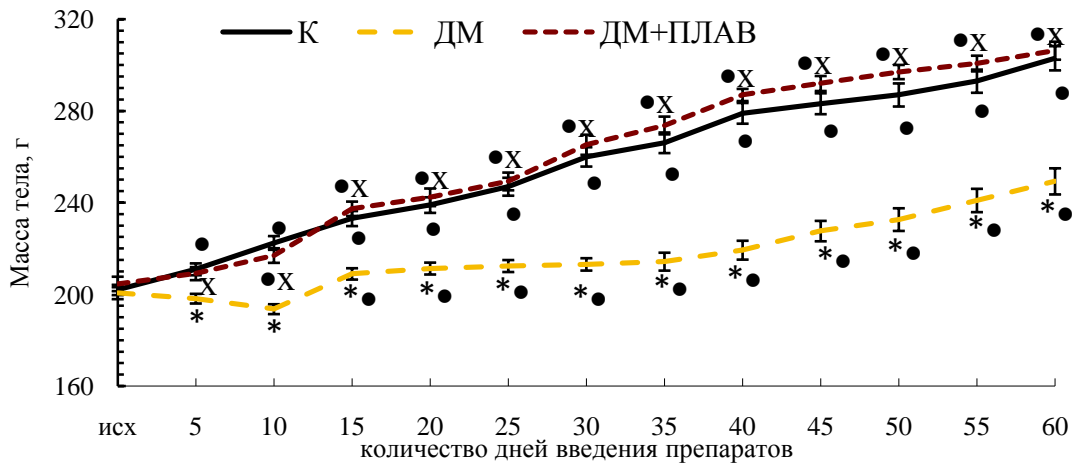


Рисунок 2.12 – Характер изменения массы тела крыс контрольной, ДМ- и ДМ+ПЛАВ-групп в динамике 2-месячного периода экспериментальных воздействий

Примечания – • – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходных значений соответствующей группы; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Масса печени у крыс ДМ+ПЛАВ-группы возрастала относительно контроля ($p < 0,05$) спустя 30-60 дней экспериментальных воздействий, что было характерно и спустя 30-60 дней применения этих воздействий (дексаметазона или физической нагрузки) по отдельности (таблица 2.14, рисунок 2.6). Вместе с тем, отсутствие выраженных жировых отложений в области брюшной полости у животных ДМ+ПЛАВ-группы и соответствующая контролю окружность живота у них, которая оказалась меньше таковой 60ДМ-группы, указывают в пользу компенсирующего эффекта физической нагрузки в плане развития висцерального ожирения, вызванного длительным введением дексаметазона.

Масса почек в ДМ+ПЛАВ-группе, подобно ПЛАВ-группе, возрастала относительно контроля уже спустя первые 10 дней эксперимента ($p < 0,05$ относительно контроля) и оставалась увеличенной вплоть до окончания его 2-месячного периода (таблица 2.14, рисунок 2.6), что, вероятнее всего, связано с повышенной нагрузкой на почки в условиях регулярного плавания.

Масса сердца и передней большеберцовой мышцы крыс ДМ+ПЛАВ-групп возрастала относительно контроля ($p < 0,05$) спустя 30 дней экспериментальных воздействий и оставалась увеличенной и после окончания 2-месячного периода введения дексаметазона в комплексе с физической нагрузкой, что было характерно и для животных ПЛАВ-группы ($p < 0,05$, таблица 2.14, рисунок 2.6).

Таким образом, физическая нагрузка, применяемая в комплексе с дексаметазоном, не только предотвратила уменьшение массы мышцы, типичное для ДМ-групп, а даже обусловила ее увеличение спустя 1 месяц экспериментальных воздействий. Данный факт на фоне сопоставимого с контролем прироста массы тела за 2-месячный период у животных ДМ+ПЛАВ-группы, отсутствия у них выраженного висцерального ожирения и соответствующей контролю окружности живота, а также наблюдаемого спустя 30 и 60 дней экспериментальных воздействий увеличения относительно контроля массы сердца указывает, во-первых, в пользу того, что применяемая нами физическая нагрузка не была истощающей, а, во-вторых, в пользу способности данной физической нагрузки отчасти компенсировать катаболические эффекты дексаметазона на организм.

Масса щитовидной железы у крыс ДМ+ПЛАВ-группы изменялась аналогично таковой ПЛАВ-группы: спустя первые 10-30 дней экспериментальных воздействий она значительно уменьшалась относительно контроля ($p < 0,05$), тогда как к окончанию 2-месячного периода применения дексаметазона с плаванием возвращалась к контрольному уровню (таблица 2.14, рисунок 2.6).

Масса надпочечников у крыс ДМ+ПЛАВ-групп значимо не отличалась от контрольной, что не было характерно ни для ДМ-группы, ни для ПЛАВ-группы (таблица 2.14, рисунок 2.6), и очевидно связано с тем, что экзогенно вводимый дексаметазон не проявлял полноценного ингибирующего влияния на секреторную активность коры надпочечников в связи со стимуляцией их физической нагрузкой, как стрессовым фактором.

В целом, подобный контролю прирост массы тела за 2-месячный период у животных ДМ+ПЛАВ-группы и превышающий контрольный уровень прирост массы тела у крыс ПЛАВ-группы, а также некоторое увеличение массы сердца и передней большеберцовой мышцы спустя 30-60 дней как изолированного применения плавания, так и его комбинации с дексаметазоном, указывают в пользу того, что применяемая нами модель физической нагрузки не была истощающей и частично компенсировала катаболические эффекты синтетического ГК на организм.

Эффективность комплексного применения аргинина и умеренной физической нагрузки. Комплексное применение аргинина с плаванием оказывало как сходные с изолированным применением этих воздействий эффекты на характер изменения массы тела и некоторых внутренних органов в динамике 2-месячного воздействия, так и характеризовалось некоторыми особенностями в отличие от АРГ- или ПЛАВ-групп. Так, прибавка в массе тела за 2-месячный период у животных АРГ+ПЛАВ-группы (+68 %) происходила аналогично АРГ-группе (+67 %), была в большей степени выражена ($p < 0,05$), чем в контроле (+50 %), но при этом в меньшей степени выражена ($p < 0,05$), чем в ПЛАВ-группе (+82 %, таблица 2.15). При этом окружность живота у крыс АРГ+ПЛАВ-групп значимо не отличалась от контроля и ПЛАВ-группы (таблица 2.15). Данный факт указывает в пользу того, что большая, в сравнении с контролем, прибавка в массе тела у животных АРГ+ПЛАВ-группы, подобно ПЛАВ-группе, была обусловлена более интенсивными ростовыми процессами.

Таблица 2.15 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы тела и окружности живота крыс контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп в динамике 2-месячного периода экспериментальных воздействий

Группа животных	Исходные значения		Через 10 дней		Через 30 дней		Через 60 дней	
	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см	Масса тела, г	Окружность живота, см
Контроль	202,0± 2,24	15,7± 0,53	222,5± 2,98●	16,1± 0,54	260,0± 4,21●	17,0± 0,59	303,0± 5,28●	18,2± 0,67
АРГ+ПЛАВ-группа	201,9± 3,31	15,6± 0,50	226,9± 3,64●	15,3± 0,52	277,2± 3,32*●	16,4± 0,55	338,8± 5,82*●	17,1± 0,58
ДМ+АРГ+ПЛАВ-группа	204,9± 2,32	15,8± 0,51	203,1± 2,50*	15,2± 0,53	229,0± 2,31*●	15,2± 0,54	268,2± 3,32*●	15,9± 0,57

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; ● – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходного значения параметра соответствующей группы

Меньший прирост массы тела за 2-месячный период у крыс АРГ+ПЛАВ-группы, в сравнении с ПЛАВ-группой, может быть отчасти обусловлен стресс-лимитирующим действием NO [130]. В пользу такого предположения свидетельствует и несколько иной, в сравнении с ПЛАВ-группой, характер изменения массы надпочечников и щитовидной железы у крыс АРГ+ПЛАВ-группы. Так, масса надпочечников у крыс АРГ+ПЛАВ-группы, в отличие от ПЛАВ-группы, значимо не изменялась спустя первые 10 дней экспериментальных воздействий, и только спустя 30 дней применения аргинина с плаванием наблюдалось значимое ее увеличение ($p < 0,05$ относительно контроля), тогда как спустя 60 дней воздействия плавания с аргинином масса надпочечников возвращалась к контрольному уровню с тенденцией к увеличению (таблица 2.16).

Масса щитовидной железы у крыс АРГ+ПЛАВ-группы, в отличие от ПЛАВ-группы, значимо не изменялась относительно контроля (таблица 2.16). В качестве возможных причин отсутствия уменьшения массы щитовидной железы у крыс АРГ+ПЛАВ-группы могут выступать, во-первых, способность аргинина через повышение устойчивости организма к физической нагрузке частично ослаблять выраженность стрессовой реакции у животных, обусловленной физической нагрузкой, а, во-вторых, стимулирующее влияние аргинина на продукцию гормона роста и ИФР-I, усиливающих ростовые процессы в щитовидной железе.

Масса печени спустя 30 и 60 дней применения комбинации «аргинин + плавание» возрастала ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 2.16), что было характерно и для ПЛАВ-группы, и для АРГ-группы и может быть связано как с более интенсивными ростовыми процессами в организме под влиянием аргинина, так и с большей функциональной нагрузкой на печень в условиях плавания.

Таблица 2.16 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы некоторых органов животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Масса органов					
	надпочечники, мг	щитовидная железа, мг	печень, г	почки, мг	сердце, мг	передняя большеберцовая мышца, мг
К	24,9±1,34	24,1±0,96	8,9±0,21	837,6±19,37	789,9±15,92	399,8±6,81
10АРГ+ПЛАВ	27,5±0,43	24,5±0,37	9,2±0,42	869,2±13,65*	787,7±12,49	402,7±2,06
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	18,9±0,98*	23,3±1,52	9,2±0,70	871,7±29,46*	775,0±16,46	380,8±9,54
30АРГ+ПЛАВ	29,3±1,03*	27,0±0,85	11,2±0,27*	1006,6±20,15*	914,5±18,47*	508,3±10,12*
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	14,1±1,01*	17,5±0,19*	9,8±0,42*	879,3±21,91*	812,8±17,39*	444,4±10,53*
60АРГ+ПЛАВ	28,5±1,53	28,3±0,67	12,1±0,41*	1265,0±33,67*	1069,5±29,59*	572,5±24,01*
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	16,1±1,19*	18,8±1,26*	11,9±0,51*	965,3±13,01*	990,3±27,93*	460,8±16,53*

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы

Масса почек возрастала уже спустя первые 10 дней применения комбинации «аргинин + плавание» ($p < 0,05$ относительно контроля) и оставалась увеличенной относительно контроля вплоть до окончания 2-месячного периода экспериментальных воздействий (таблица 2.16), что может быть обусловлено повышенной нагрузкой на почки вследствие плавания.

Масса сердца и передней большеберцовой мышцы достоверно увеличивалась относительно контроля ($p < 0,05$) спустя 30 и 60 дней воздействия плавания с аргинином (таблица 2.16), что было характерно и спустя 30 и 60 дней плавания (таблица 2.14), а также спустя 60 дней изолированного применения аргинина (таблица 2.12).

Применение комбинации «плавание + аргинин» в комплексе с дексаметазоном модулировало характер изменения массы тела за 2-месячный период и ГК-чувствительных органов в сравнении не только с ДМ-группой, но и группами, получавшими дексаметазон в комплексе либо с плаванием, либо с аргинином.

Прирост массы тела за 2-месячный период у животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы (+31 %) оказался существенно ниже такового контроля (+50 %, $p < 0,05$) и был аналогичен таковому ДМ+АРГ-группы (+32 %), превосходил таковой ДМ-группы (+24 %), но при этом был меньше такового ДМ+ПЛАВ-группы (+46 %, таблица 2.15, рисунок 2.13). При этом, по окончании 2-месячного периода применения комбинации дексаметазона с плаванием и аргинином выраженность жировых отложений в брюшной полости была гораздо меньшей, чем в ДМ-группе, а окружность живота у крыс 30ДМ+АРГ+ПЛАВ- и 60ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп оказалась достоверно меньше ($p < 0,05$) соответствующих значений ДМ-группы (рисунок 2.7). Данный факт свидетельствует в пользу эффективности комбинации «аргинин + физическая нагрузка» в уменьшении степени жировых отложений, вызванных длительным введением дексаметазона.

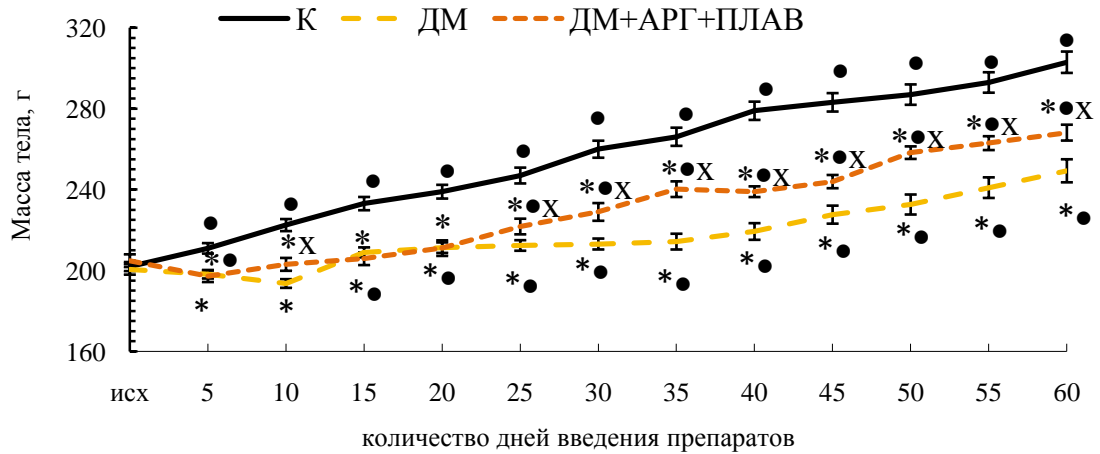


Рисунок 2.13 – Характер изменения массы тела у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ- групп в динамике 2-месячного периода экспериментальных воздействий

Примечания – • – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно исходных значений соответствующей группы; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Масса печени в ДМ+АРГ+ПЛАВ-группе возрастала относительно контроля ($p < 0,05$) спустя 30-60 дней экспериментальных воздействий (таблица 2.16, рисунок 2.6), что было характерно и при изолированном применении физической нагрузки или дексаметазона на протяжении 30 и 60 дней, а также спустя 60 дней изолированного применения аргинина. Вместе с тем, факт отсутствия у животных 30ДМ+АРГ+ПЛАВ- и 60ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп избыточных жировых отложений в области брюшной полости и увеличения окружности живота, типичных для ДМ-группы, позволяет исключить у них метаболический синдром и предположить, что увеличение массы печени было обусловлено повышенной функциональной нагрузкой на орган в связи с регулярной физической нагрузкой.

Масса почек у крыс ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы, аналогично всем остальным группам, в которых применялась плавательная нагрузка (ДМ+ПЛАВ-, ПЛАВ- и АРГ+ПЛАВ-группам), возрастала относительно контроля ($p < 0,05$) уже спустя первые 10 дней экспериментальных воздействий (таблица 2.16, рисунок 2.6), что, вероятнее всего, обусловлено повышением функциональной нагрузки на почки в условиях длительного применения физической нагрузки.

Масса сердца и передней большеберцовой мышцы у крыс ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы изменялась аналогично таковой ДМ+ПЛАВ- и ПЛАВ-групп: спустя 30 и 60 дней экспериментальных воздействий она значимо возрастала относительно контроля ($p < 0,05$, таблица 2.16, рисунок 2.6), что, вероятнее всего, было обусловлено повышенной нагрузкой на них в условиях длительного применения динамической физической нагрузки.

Масса щитовидной железы и надпочечников у животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы изменялась аналогично ДМ+АРГ-группе: на протяжении всего 2-месячного периода

комплексного применения дексаметазона с плаванием и аргинином имело место уменьшение массы надпочечников ($p < 0,05$ относительно контроля) и спустя 30 и 60 дней экспериментальных воздействий – уменьшение и массы щитовидной железы ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 2.16, рисунок 2.6).

Тот факт, что масса надпочечников у крыс ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы значительно снижалась относительно контроля, тогда как в ДМ+ПЛАВ-группе она не изменялась, косвенно свидетельствует в пользу того, что применяемая нами физическая нагрузка для крыс, одновременно получавших аргинин, не оказывала слишком выраженного стрессового воздействия и соответственно выраженного стимулирующего влияния на собственную продукцию ГК, что, по всей видимости, было характерно для ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп. При этом у животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы, по-видимому, реализовывалось ингибирующее действие экзогенно вводимого дексаметазона на секреторную активность надпочечников, типичное для ДМ- и ДМ+АРГ-групп.

Наблюдаемое нами уменьшение массы щитовидной железы у животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы, сочетавшееся с уменьшением у них массы надпочечников, указывает в пользу того, что наиболее вероятной причиной этого снижения служит не столько развитие стрессового состояния, вызванного физической нагрузкой, и соответственно угнетающее действие собственных ГК на ось «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа», что, очевидно, было типично для ПЛАВ-групп, сколько ингибирующее влияние экзогенно вводимого дексаметазона на данную ось.

В целом, отсутствие увеличения массы надпочечников, а, напротив, ее снижение у крыс ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы, в сравнении с ДМ+ПЛАВ-группой, указывает в пользу менее выраженной стрессовой реакции у них, вызванной плаванием, что в некоторой степени может быть обусловлено дополнительным применением в комплексе с физической нагрузкой аргинина.

Таким образом, все используемые средства предотвратили типичное для изолированного введения дексаметазона развитие висцерального ожирения, уменьшение массы сердца и почек. Кроме того, почти все выбранные средства предотвратили типичное для ДМ-групп уменьшение массы передней большеберцовой мышцы, и только спустя 2-месячный период введения дексаметазона с формотеролом наблюдалось значимое относительно контроля уменьшение данного параметра, в основе которого может лежать липолитический эффект β_2 -адренагонистов на скелетные мышцы. Все эти данные указывают в пользу эффективности используемых нами средств в ослаблении неблагоприятных метаболических эффектов дексаметазона на организм.

2.4 Методы исследования

По окончании сроков экспериментальных воздействий на животных проводили острый опыт, в ходе которого с помощью метода стимуляционной электромиографии, эргографии и

миотермии изучали ряд электрофизиологических, эргометрических, сократительных и энергетических параметров *m. tibialis anterior*.

Перед проведением острого опыта животное наркотизировали (тиопентал натрия, 100 мг/кг, внутривенно). После чего препаровали в области бедра малоберцовый нерв и на расстоянии 1 см проксимальнее коленного сустава подводили под него раздражающие электроды. Данный нерв иннервирует переднюю большеберцовую мышцу, сокращение которой вызывает сгибание стопы задней лапки. Стопа задней лапки животного крепилась зажимом, после чего на уровне большого пальца затягивалась лигатура, соединенная с потенциометрическим датчиком (датчик перемещения). Затем в среднюю часть *m. tibialis anterior* вводили отводящие биполярные игольчатые стальные электроды с межэлектродным расстоянием 1 мм. В опытах, предполагавших регистрацию термограммы мышцы, среднюю ее часть прошивали медь-константановой термопарой, выполненной из тонкой проволоки диаметром 50 мкм.

Для регистрации исследуемых показателей мышечного сокращения использовалась экспериментальная установка, состоящая из четырех каналов: канала электростимулятора, электромиографического, эргометрического и термометрического (рисунок 2.14).

Канал электростимулятора представлен собственно электростимулятором, построенным на основе функционального генератора ICL8038CCDP, оптронной гальванической развязкой (ГП), перестраиваемым генератором стабильного тока (ПГСТ) и биполярными игольчатыми стальными электродами с межэлектродным расстоянием 1 мм, которые подводились в области бедра под малоберцовый нерв. Данный канал служил для нанесения на нерв электрических стимулов определенной силы, частоты, длительности импульсов и продолжительности раздражения, что обеспечивалось соответствующим переключением режимов генерации и подключением дополнительных схем генерации плавно нарастающей частоты импульсов или их амплитуды.

Электромиографический канал представлен отводящими биполярными игольчатыми стальными электродами с межэлектродным расстоянием 1 мм, электромиографическим биоусилителем (на основе измерительного усилителя INA118, $K_{\text{усил.}} = 200$), гиратором-режектором (ослабление помехи частотой 50 Гц) и гальванической развязкой (ГР) собственно электростимулятора от биоэлектрического сигнала. Этот канал предназначался для регистрации вызванных электрических ответов мышцы при раздражении электрическими стимулами малоберцового нерва – М-ответов. Предусматривалась соответствующая калибровка ЭМГ-канала, что позволило амплитуду ЭМГ-ответа выражать в абсолютных величинах (мВ).

Эргометрический канал включал датчик перемещения (потенциометрический датчик ПТП-1), включенный в измерительный мост Уинстона, и усилитель тока ($K_{\text{усил.}} = 10$). Описанный канал после соответствующей процедуры калибровки служил для измерения высоты, на которую поднимается груз во время сокращения мышцы с грузом, с возможностью последующего вычисления объема внешней работы, выполненной мышцей (мДж), и других миографических параметров.

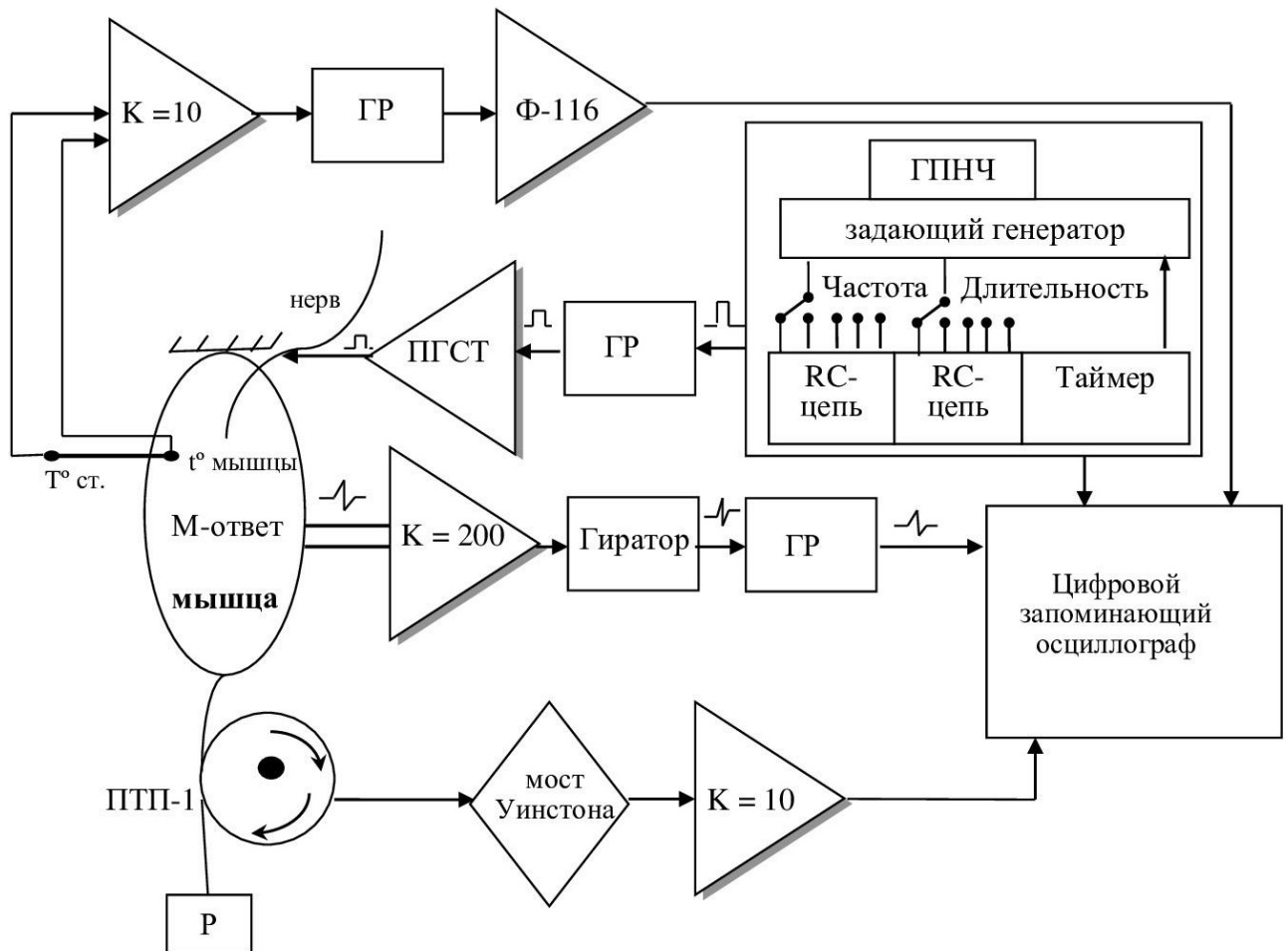


Рисунок 2.14 – Блок-схема экспериментальной установки

Примечания – ГР – гальваническая развязка (изолирующие усилители на основе оптопары ПЛ300); Ф116 – фотокомпенсационный усилитель типа Ф116; ПГСТ – перестраиваемый генератор стабильного тока; ПТП-1 – тип потенциометрического датчика; Р – груз; К = 10 – коэффициент усиления в термометрическом и эргометрическом каналах (операционные усилители типа TL071); К = 200 – коэффициент усиления в электромиографическом канале (измерительный усилитель типа INA118); гиратор (режектор 50 Гц) на основе операционного усилителя LM324; задающий генератор – функциональный генератор ICL8038CCDP; ГПНЧ – генераторы плавно нарастающей частоты и амплитуды импульсов, а также пачек импульсов (на основе операционных усилителей К140УД7, таймеров КР1006ВИ1, NE555n и микросхем цифровой «обвязки»); RC-цепочка – комбинация электронных сопротивлений с памятью и конденсаторов для установки длительности и частоты импульсов; таймер – микросхема типа TLC555CP; цифровые осциллографы Siglent (SDS1062CM) и Tektronix (TDS2004C); элементы калибровки каналов измерения, устройства электропитания, буферные схемы, формирователи формы и параметров импульсов не показаны

Термометрический канал представлен медь-константановой термопарой (50 мкМ), предварительным усилителем, гальванической развязкой и фотокомпенсационным усилителем Ф-116, разрешающая его способность устанавливалась на уровне 0,01°C. Данный канал позволял определять прирост температуры мышцы (ΔT , °C) после сокращения.

Все каналы были связаны с регистрирующими устройствами – запоминающими цифровыми осциллографами Siglent (SDS1062CM) и Tektronix (TDS2004C). Записи электромиограмм, миограмм, эргограмм и термограмм были представлены как в TIFF-BMP-JPEG-форматах, так и в виде CSV-файлов с последующим анализом средствами пакета Excel-2010.

В процессе острого опыта на разных этапах эксперимента проводили регистрацию определенных электрофизиологических, эргометрических и энергетических параметров сокращения *m. tibialis anterior* при разных режимах ее непрямой электрической стимуляции с применением следующих методических подходов.

Определение хронаксии мышцы. Раздражая малоберцовый нерв прямоугольными одиночными электрическими импульсами (длительность 150 мкс) определяли пороговое напряжение тока (реобазу), достаточное для генерации передней большеберцовой мышцей минимально значимой величины М-ответа, о котором судили по отклонению кривой М-ответа от изолинии на величину разрешения канала усиления цифрового осциллографа. Затем определяли хронаксию мышцы путем раздражения малоберцового нерва прямоугольными электрическими стимулами силой в 2 реобазы, постепенно увеличивая их длительность от нуля до пороговой (образец записи представлен на рисунке 2.15).

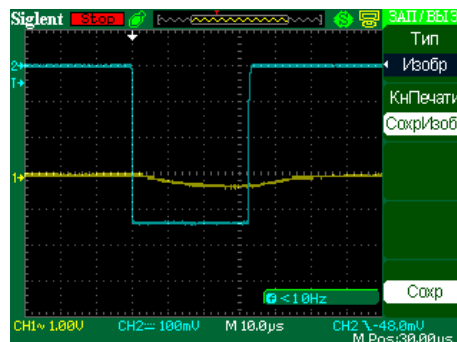


Рисунок 2.15 – Образец записи минимально значимой величины М-ответа *m. tibialis anterior* животного, получившего 30 инъекций гидрокортизона в дозе 3 мг/кг, в момент определения хронаксии (в данном случае реобаза составляет 0,22 В, хронаксия – 32 мкс)

Примечания – по каналу CH2 показан импульс раздражающего тока, по каналу CH1 – М-ответ мышцы

Регистрация одиночных М-ответов мышцы. Одиночный М-ответ мышцы (образец записи представлен на рисунке 2.16) индуцировали путем раздражения малоберцового нерва одиночными сверхпороговыми электрическими импульсами длительностью 150 мкс каждый с частотой 0,2 имп/с и силой тока 500 мкА. На основании записей одиночных М-ответов мышцы определяли их латентный период (мс), амплитуду волн (мВ) и их длительность (мс), а также оценивали форму М-ответов: двух-, трехфазные, поли- и псевдополифазные (рисунок 2.16).

Определение количества активируемых двигательных единиц мышцы. Количество активируемых ДЕ мышцы определяли путем раздражения малоберцового нерва электрическими импульсами постепенно увеличивающегося напряжения (от 0,01 до 2 В) с частотой 10 имп/с в течение 4 секунд. На основании записей М-ответов при данном режиме стимуляции нервно-

мышечного аппарата (образец записи приведен на рисунке 2.17) рассчитывали процентное изменение амплитуды максимального М-ответа относительно амплитуды минимального, по которому судили о приблизительном количестве активируемых ДЕ мышцы (методика Galea V. [424]). Для нанесения раздражения на малоберцовый нерв стимулами нарастающей интенсивности использовали соответствующий режим электростимулятора.

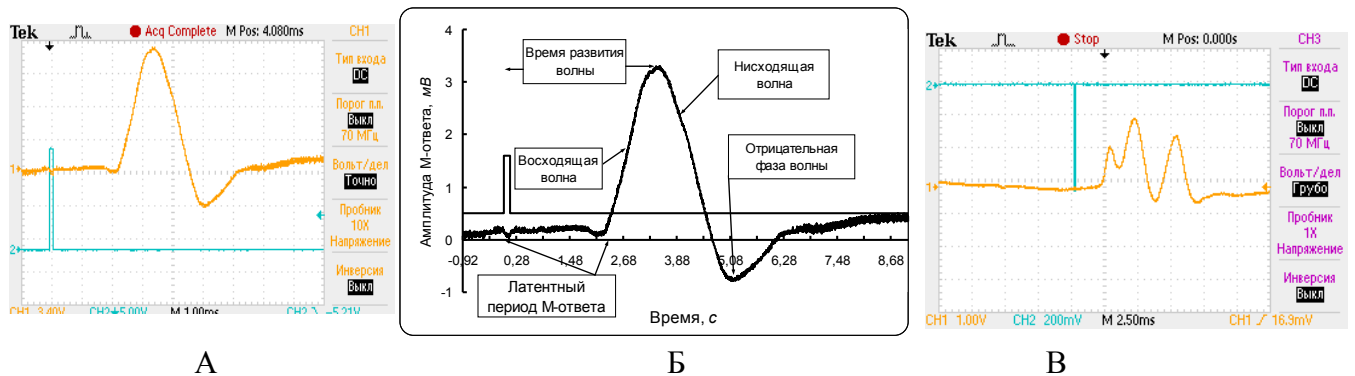


Рисунок 2.16 – Образец записи М-ответа *m. tibialis anterior* крысы

Примечания – на А представлен снимок экрана осциллографа TDS2004С (образец М-ответа крысы контрольной группы); на Б – та же запись, но представленная в программе Excel путем преобразования CSV-файла с учетом результатов калибровки ЭМГ-канала; вычисленный латентный период равен 2,34 мс; на В представлен образец псевдополифазного М-ответа крысы 30ДМ-группы

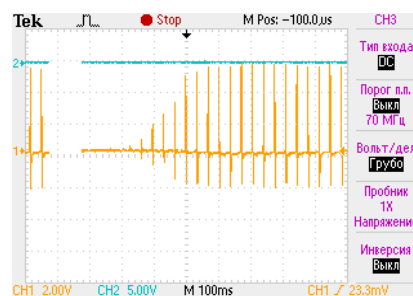


Рисунок 2.17 – Образец записи серии (пачки) М-ответов *m. tibialis anterior* крысы 60АРГ+ПЛАВ-группы при раздражении малоберцового нерва стимулами нарастающей силы

Оценка надежности нервно-мышечной передачи. Для оценки надежности нервно-мышечной передачи использовали методику Гехта Б.М. [45], предполагающую раздражение нервно-мышечного аппарата с низкой частотой (4 имп/с) и последующее определение декремента амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го. При этом малоберцовый нерв раздражали сверхпороговыми электрическими импульсами длительностью 150 мкс каждый и силой тока 500 мкА (образцы записей представлены на рисунке 2.18). Согласно Гехту Б.М. [45], декремент амплитуды 5-го или 10-го М-ответа относительно 1-го, превышающий 10 % при таком режиме стимуляции, указывает на сниженную надежность нервно-мышечной передачи.

Оценка степени облегчения и депрессии синаптической передачи. Для оценки степени облегчения и депрессии синаптической передачи в течение 5 с регистрировали серию М-

ответов мышцы при оптимальной частоте раздражения малоберцового нерва – 30 имп/с (образец записи представлен на рисунке 2.19). При этом длительность и сила электрических импульсов были такими же, как и при оценке надежности синаптической передачи – 150 мкс и 500 мкА соответственно.

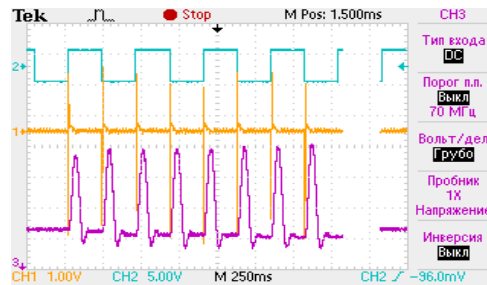


Рисунок 2.18 – Образец записи серии М-ответов и одиночных сокращений *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с

Примечания – по каналу CH1 показан М-ответ мышцы, по каналу CH2 – момент прохождения импульсов раздражающего тока (прямоугольники, следующие друг за другом в верхней части скрина, отражают не форму импульса, а указывают на момент нанесения раздражения; использован триггер, когда каждый импульс электростимулятора «опрокидывает» схему в логический «0» или «1»), по каналу CH3 – одиночные сокращения мышцы

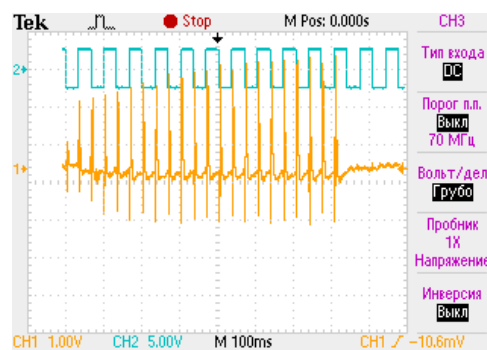


Рисунок 2.19 – Образец записи серии М-ответов *m. tibialis anterior* крыс 30ДМ-группы при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с

Примечания – по каналу CH1 показана серия М-ответов мышцы, а по каналу CH2 – момент прохождения импульсов раздражающего тока (прямоугольники, следующие друг за другом в верхней части скрина, отражают не форму импульса, а указывают на момент нанесения раздражения; использован триггер, когда каждый импульс электростимулятора «опрокидывает» схему в логический «0» или «1»)

На основании записи серии М-ответов мышцы определяли изменение их амплитуды относительно 1-го, амплитуда которого принималась за 100 %. При этом увеличение амплитуды М-ответов более чем на 30 % относительно амплитуды 1-го при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) указывает в пользу выраженного облегчения синаптической передачи, тогда как ее уменьшение более чем на 25 % – в пользу патологически значимой ее депрессии [45, 623].

Регистрация одиночных сокращений мышцы. Для индукции одиночных сокращений мышцы на малоберцовый нерв наносили сверхпороговые электрические стимулы с частотой 4 имп/с (длительность 150 мкс каждый и сила тока 500 мкА). При сокращениях мышца поднимала груз массой 20 г (образцы записей одиночных М-ответов и сокращений мышцы представлены на рисунке 2.20).

На основании полученных записей определяли некоторые параметры одиночного сокращения мышцы: амплитуду, латентный период, скорость укорочения и расслабления.

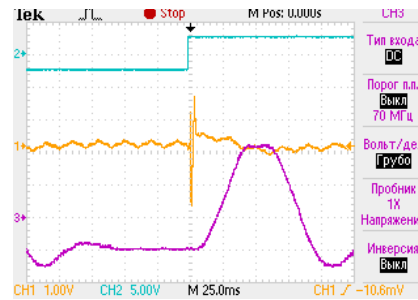


Рисунок 2.20 – Образец записи одиночного М-ответа и сокращения *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с)

Примечания – по каналу CH1 показан М-ответ мышцы, по каналу CH2 – момент прохождения импульсов раздражающего тока (прямоугольники, следующие друг за другом в верхней части скрина, отражают не форму импульса, а указывают на момент нанесения раздражения; использован триггер, когда каждый импульс электростимулятора «опрокидывает» схему в логический «0» или «1»), по каналу CH3 – одиночное сокращение мышцы

Регистрация 6-секундных тетанических сокращений мышцы, оценка лабильности синапсов, степени посттетанической потенциации и облегчения, а также амплитудных и временных параметров тетанического сокращения. С целью оценки некоторых параметров синаптической передачи и тетанического сокращения мышцы на малоберцовый нерв в течение 6 с наносили серию импульсов с плавно нарастающей частотой от 4 до 70 имп/с (длительность импульса составляла 100 мкс, сила тока 1000 мкА). М-ответы и сокращения мышцы при этом записывались дважды: с внешней нагрузкой 20 г и 70 г (образцы записей приведены на рисунке 2.21).

Для нанесения на малоберцовый нерв импульсов нарастающей частоты использовали соответствующий режим стимулятора с плавно нарастающей частотой генерации прямоугольных импульсов от 4 до 70 имп/с в течение 6 с. На основании полученных записей оценивали амплитуду 1-го М-ответа в серии, среднюю амплитуду М-ответов каждого животного в диапазоне частот 30-50 имп/с (оптимальные частоты для нервно-мышечного аппарата) и при частоте 70 имп/с (высокая частота). На основании этих амплитуд определяли у каждого животного изменение (в %) амплитуд М-ответа при частоте 30-50 имп/с и 70 имп/с к амплитуде исходного М-ответа. По степени изменения амплитуды М-ответов при частоте 30-50 имп/с относительно амплитуды 1-го М-ответа судили о степени синаптической потенциации (облегчения), тогда как по степени изменения амплитуды М-

ответа при частоте стимуляции 70 имп/с относительно амплитуды 1-го М-ответа судили о лабильности синаптической передачи у животных разных групп.

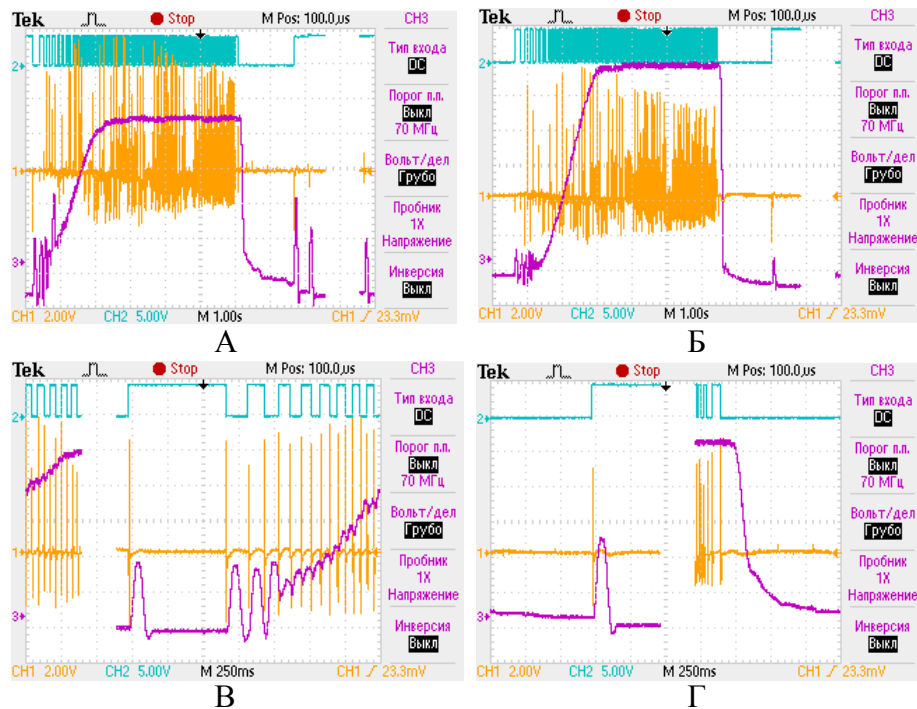


Рисунок 2.21 – Образцы записей серии М-ответов и соответствующих миограмм *m. tibialis anterior* животного 60ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы при нарастающей частоте стимуляции нерва
 Примечания – на А представлены М-ответы (канал CH1) и 6-секундный гладкий тетанус (канал CH3) при нагрузке 20 г; на Б – М-ответы (канал CH1) и 6-секундный гладкий тетанус (канал CH3) при нагрузке 70 г; на В - и Г -приведены начало и конец 6-секундного тетануса этой же крысы с внешней нагрузкой 20 г (по каналу CH2 показан момент прохождения импульсов раздражающего тока)

На основании записей М-ответов и сокращения мышцы при нарастающей частоте стимуляции малоберцового нерва (от 0,2 до 70 имп/с) определяли также амплитуды М-ответа и одиночного сокращения мышцы до и после развития тетануса. По отношению амплитуды одиночного сокращения до и после развития 6-секундного тетануса оценивали *степень посттетанической потенциации*, тогда как на основании отношения амплитуды М-ответа до и после развития 6-секундного тетануса судили о *степени посттетанического облегчения*.

Кроме того, по этим записям определяли максимально достижимую амплитуду тетануса и скорость его развития, а также время полурасслабления мышцы после тетануса при ее работе с внешней нагрузкой в 20 г и 70 г.

Определение температурного эффекта мышечного сокращения и температурной стоимости мышечной работы (ТСМР). При исследовании срочных эффектов дексаметазона и гидрокортизона на нервно-мышечный аппарат, а также изучении эффектов длительно вводимых умеренных терапевтических доз дексаметазона на энергетику мышечного сокращения одновременно с миограммой (эргограммой) 6-секундного тетанического сокращения мышцы (частота стимуляции –

70 имп/с, длительность импульсов – 0,5 мс, сила тока – 1000 мкА, внешняя нагрузка 80 г) регистрировалась и термограмма (образец записи представлен на рисунке 2.22).

Для регистрации термограммы среднюю часть *m. tibialis anterior* на подготовительном этапе острого опыта прошивали медь-константановой термопарой диаметром 50 мкм. По эргограмме определяли высоту, на которую мышцей поднимался груз в момент тетанического сокращения, и рассчитывали выполненную ей внешнюю работу (A , мДж). На основании термограммы измеряли величину прироста температуры мышцы при ее сокращении (температурный эффект мышечного сокращения – ΔT^0). По отношению температурного эффекта мышечного сокращения к величине выполненной мышцей внешней работы определяли «температурную стоимость мышечной работы – ТСМР ($\Delta T^0/\text{мДж}$)» [196], отражающую энергетическую «цену» единицы (1 мДж) выполненной мышцей внешней работы.

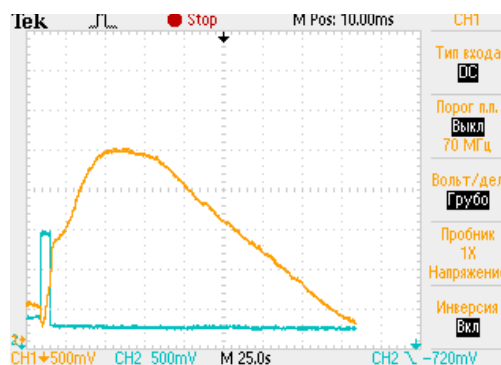


Рисунок 2.22 – Образец записи эрго- и термограммы мышцы животного, получившего 30 инъекций гидрокортизона, в момент выполнения 6-секундного гладкого тетануса (частота стимуляции 70 имп/с, внешняя нагрузка – 80 г)

Примечания – по каналу CH2 показана эргограмма гладкого 6-секундного тетануса, по каналу CH1 – прирост температуры мышцы после сокращения (температурный эффект мышечного сокращения)

Моделирование утомляющей работы мышцы, определение ее эргометрических параметров. Для решения поставленных задач на разных этапах исследований применялись разные режимы утомляющей работы. Так, при изучении срочных эффектов дексаметазона и гидрокортизона и влияния многократных инъекций гидрокортизона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата, а также при определении функциональных изменений в передней большеберцовой мышце в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма и эффективности различных средств в их компенсации утомляющую работу моделировали путем сокращения мышцы в режиме высокочастотного тетануса с большой внешней нагрузкой (70-80 г) до почти полного расслабления на фоне продолжающейся стимуляции нервно-мышечного аппарата (образец записи приведен на рисунке 2.23). Высокочастотное тетаническое сокращение мышцы вызывали путем раздражения электрическим током малоберцового нерва с частотой 70 имп/с (длительность импульсов 0,5 мс и сила тока 1000 мкА). Работа мышцы до полного утомления продолжалась на протяжении 50-80 с.

На основании полученных записей определяли максимально достижимую амплитуду тетануса и время ее достижения, а также продолжительность удержания амплитуды сокращения на максимально возможном уровне (период максимальной работоспособности) и до момента ее снижения на 50 % относительно максимальной на фоне продолжающейся электрической стимуляции малоберцового нерва (период субмаксимальной работоспособности). На основании амплитуды тетануса и величины внешней нагрузки рассчитывали внешнюю работу мышцы, а, учитывая максимальную амплитуду тетануса и время ее достижения – скорость сокращения. На основании скорости сокращения мышцы и величины внешней нагрузки определяли абсолютную силу сокращения, а с учетом массы мышцы каждого животного рассчитывали и удельную силу ее сокращения. Кроме того, сопоставляли электромиограммы мышцы с соответствующими им эргограммами и устанавливали процентное снижение амплитуды М-ответов (относительно 1-го М-ответа) при уменьшении амплитуды тетанического сокращения на 50 % и 80 % относительно максимально достижимой.

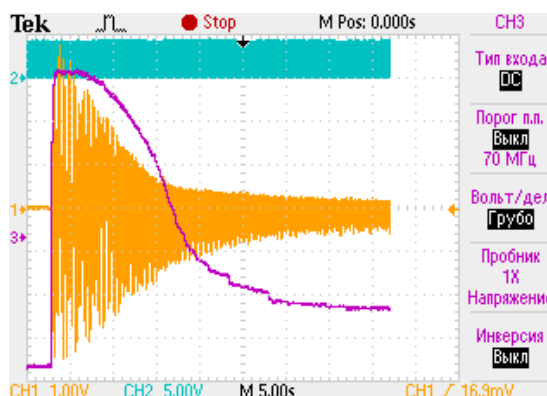


Рисунок 2.23 – Образец записи серии М-ответов (канал CH1) и тетанического сокращения (канал CH3) *m. tibialis anterior* контрольной крысы при выполнении утомляющей работы с внешней нагрузкой 70 г

Примечания – по каналу CH2 показаны импульсы раздражающего тока

При исследовании эффектов длительно вводимых доз дексаметазона на энергетику мышечного сокращения утомляющая работа моделировалась путем выполнения мышцей серий 6-секундных тетанических сокращений с внешней нагрузкой 80 г. При этом эрго- и термограммы мышцы при выполнении ею 6-секундных тетанических сокращений регистрировали 4 раза по следующему алгоритму: 1-й тетанус (период «До работы», исходные значения), 2-й тетанус (после предварительных трех 6-секундных тетанических сокращений), 3-й тетанус (после следующих трех 6-секундных сокращений) и 4-й тетанус (после последних трех 6-секундных сокращений – период «После работы»).

В среднем продолжительность острого опыта составляла до 25-30 минут. По окончании острого опыта в условиях глубокого наркоза проводили эвтаназию животных путем введения летальной дозы (300 мг/кг) тиопентала натрия.

2.5 Статистическая обработка экспериментальных данных

Полученные экспериментальные данные обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики, представленных в пакетах анализа Excel-2010 и SPSS Statistics 7.0 и 17.0. Численное значение исследуемых параметров выражали в виде «среднее \pm стандартная ошибка» или «медиана {1-й квартиль; 3-й квартиль}, Me {1Q; 3Q}». Статистическую значимость различий между двумя средними арифметическими величинами определяли с помощью двухвыборочного t-теста Стьюдента для выборок с различными дисперсиями при заданном уровне значимости $p < 0,05$, предварительно убедившись в том, что распределение значений в исследуемых вариационных рядах близко к нормальному (W-тест Шапиро-Уилка, Statistica 7.0). При оценке различий между двумя множествами применяли также двухвыборочный F-тест для дисперсий, а для выявления статистически значимых различий между сравниваемыми группами в степени процентного изменения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии при разных частотах стимуляции нервно-мышечного аппарата или параметров М-ответа или одиночного сокращения после утомляющей работы относительно исходных значений использовали U-критерий Манна-Уитни.

При исследовании зависимости амплитуды М-ответа от частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата использовали метод сравнительного анализа динамики амплитуды всех М-ответов (280 измерений в каждом опыте), при котором за 100 % принималась амплитуда 1-го М-ответа. При этом характер зависимости между амплитудой М-ответа *m. tibialis anterior* и частотой стимуляции малоберцового нерва устанавливался с использованием коэффициента корреляции Пирсона, коэффициентов и уравнений линейной регрессии. Для выделения отдельных независимых множеств в целостных вариационных рядах применяли регрессионный анализ и двухвыборочный F-тест для дисперсий. Кроме того, регрессионный анализ использовали на третьем этапе исследований, при изучении эффектов длительно вводимых доз дексаметазона на энергетические параметры мышцы, а именно, для оценки характера зависимости между продолжительностью периодов введения дексаметазона и величиной показателей энергетики мышечного сокращения.

Во всех случаях сравнение анализируемых показателей и статистическую оценку значимости различий проводили на основании проверки нулевой и альтернативной гипотез.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Исследование срочных и долговременных эффектов глюкокортикоидов на периферическое звено нервно-мышечной системы

3.1.1 Сравнительный анализ срочных эффектов гидрокортизона и дексаметазона на нервно-мышечный аппарат

Анализ острого влияния естественного и синтетического ГК на электрофизиологические, сократительные и энергетические параметры мышцы выявил как сходные, так и отличительные их эффекты. В частности, через 1 час после введения как дексаметазона, так и гидрокортизона отмечалось значимое относительно контроля ($p < 0,05$) укорочение хронаксии (таблица 3.1), указывающее в пользу повышения возбудимости нервных или собственно мышечных волокон. Кроме того, под влиянием как естественного, так и синтетического ГК имело место укорочение ($p < 0,05$ относительно контроля) латентного периода М-ответа, в большей степени выраженное у животных, получивших гидрокортизон, на фоне нормальной формы М-волны и отсутствия значимых изменений ее амплитуды и длительности (таблица 3.1). Отмеченное укорочение латентного периода М-ответа после однократной инъекции ГК может быть следствием как облегчающего их действия на синаптический аппарат, так и увеличения степени синхронизации возбуждения мышечных волокон.

В пользу возможного облегчающего действия однократно вводимых ГК на синаптическую передачу указывает и наблюдаемое нами выраженное (превышающее 30 %) увеличение амплитуды М-ответов (относительно таковой 1-го в серии) при стимуляции малоберцового нерва с оптимальной частотой (30 имп/с), которое отмечалось у большинства особей (70-80 %) ДМ- и Г-групп через 1 час после введения ГК на фоне нормальной амплитуды 1-го М-ответа в серии и отсутствия признаков патологически значимой депрессии синаптической передачи (таблица 3.1). В целом, степень облегчения синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции малоберцового нерва (30 имп/с) в ДМ- и Г-группах превышала таковую контроля ($p < 0,05$, таблица 3.1).

Спустя 24 часа после введения как естественного, так и синтетического ГК хронаксия нормализовалась, тогда как латентный период М-ответа оставался укороченным ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормальных его амплитуды, длительности и формы (таблица 3.1). При этом спустя 24 часа после введения ГК не отмечалось типичных спустя 1 час после их инъектирования различий в латентном периоде М-ответа между ДМ- и Г-группой (таблица 3.1).

Подобно эффектам ГК, отмеченным спустя 1 час после введения, на следующие сутки, хоть и несколько реже, но у части особей ДМ- и Г-групп (у 50 %) обнаруживалось выраженное (превышающее 30 %) облегчение синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) на фоне нормальной амплитуды 1-го М-ответа в серии и

отсутствия выраженной депрессии синаптической передачи, тогда как повышенная спустя 1 час после введения ГК возбудимость нервно-мышечного аппарата на следующие сутки нормализовалась, в пользу чего свидетельствует нормализация хронаксии (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Значения электрофизиологических параметров мышцы крыс контрольной группы и животных, получивших однократные инъекции дексаметазона (2 мг/кг) или гидрокортизона (50 мг/кг) за 1 час и 24 часа до острого опыта

Параметр	Группа животных				
	Контроль	ДМ-группа		Г-группа	
		спустя 1 ч	спустя 24 ч	спустя 1 ч	спустя 24 ч
Хронаксия ($\bar{X} \pm m$), мкс	20,5±0,52	16,5±0,38 [-20*]	19,1±0,77	16,2±0,41 [-21*]	19,4±0,72
<i>Параметры одиночного М-ответа ($\bar{X} \pm m$)</i>					
Латентный период, мс	1,2±0,04	0,9±0,01 [-25*]	1,0±0,04 [-14*]	0,8±0,02 [-33*], (-11 ^x)	1,0±0,03 [-20*]
Амплитуда, мВ	2,6±0,31	2,9±0,34	2,8±0,32	3,2±0,46	3,0±0,41
Длительность, мс	5,7±0,39	5,2±0,43	5,4±0,45	5,4±0,47	5,2±0,43
% полифазных М-ответов	0	0	10	0	0
<i>Стимуляция малоберцового нерва с оптимальной частотой (30 имп/с)</i>					
Амплитуда 1-го М-ответа в серии ($\bar{X} \pm m$), мВ	2,5±0,28	3,1±0,36	2,9±0,34	3,4±0,44	3,1±0,42
Степень повышения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}), %	10,1; 10,6 {5,6; 14,2}	35,2; 37,5 {23,3; 46,5} ^o	28,2; 34,8 {17,2; 39,1} ^o	37,4; 40,2 {27,5; 46,9} ^o	27,8; 32,3 {16,9; 38,0} ^o
% особей в группах с выраженным облегчением синаптической передачи	0	70	50	80	50
Степень снижения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}), %	-5,2; -4,8 {-9,7; -0,5}	-6,3; -6,5 {-10,9; -1,1}	-7,2; -6,7 {-13,1; -0,8}	-4,2; -5,6 {-8,1; -0,6}	-5,9; -6,8 {-10,8; -0,3}
% особей в группах с патологической депрессией синаптической передачи	0	0	0	0	0

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ^x – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения группы животных, получивших однократную инъекцию дексаметазона за 1 час до острого опыта ($p < 0,05$), ^o – разница в процентном изменении амплитуды М-ответов относительно 1-го М-ответа в серии статистически значима в сравнении с таковой контроля ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Несмотря на сходные эффекты дексаметазона и гидрокортизона на электрофизиологические показатели мышцы, природный и синтетический ГК отличались в

своем влиянии на эргометрические параметры тетанического сокращения. В частности, гидрокортизон обуславливал значимое ($p < 0,05$ относительно контроля) увеличение амплитуды тетанического сокращения (таблица 3.2) и соответственно внешней работы мышцы (таблица 3.3), тогда как дексаметазон такого эффекта не оказывал.

Таблица 3.2 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров тетанического сокращения мышцы (с внешней нагрузкой 70 г) крыс контрольной группы и животных, получивших однократные инъекции дексаметазона (2 мг/кг) и гидрокортизона (50 мг/кг) за 1 час и 24 часа до острого опыта

Параметр	Группа животных				
	Контроль	ДМ-группа		Г-группа	
		спустя 1 ч	спустя 24 ч	спустя 1 ч	спустя 24 ч
Амплитуда тетанического сокращения, мм	10,2±0,91	11,4±0,98	10,8±0,94	15,4±1,45 [+51*], (+35 ^x)	11,6±1,05
Средняя скорость достижения максимальной амплитуды мышечного сокращения, %/с	40,2±1,55	59,5±4,61 [+48*]	50,2±4,13 [+25*]	65,4±5,14 [+63*]	57,8±4,96 [+44*]
Продолжительность периода максимальной работоспособности, с	4,3±0,36	2,4±0,31 [-44*]	2,6±0,35 [-40*]	3,3±0,25 [-23*], (+38 ^x)	3,9±0,41 (+50 ^y)
Продолжительность периода субмаксимальной работоспособности, с	9,8±1,03	13,5±1,13 [+38*]	6,8±0,79 [-31*]	8,8±1,05 (-35 ^x)	14,2±1,54 [+45*], (+109 ^y)

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ^x – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения группы животных, получивших однократную инъекцию дексаметазона за 1 час до острого опыта ($p < 0,05$); ^y – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения группы животных, получивших однократную инъекцию дексаметазона за 24 часа до острого опыта ($p < 0,05$)

Увеличение амплитуды тетанического сокращения и величины внешней работы мышцы спустя 1 час после инъекции гидрокортизона свидетельствует в пользу улучшения силовых ее характеристик и обусловлено рядом эффектов естественного ГК как стрессового гормона. В частности, в литературе встречаются сообщения о том, что гидрокортизон в случае однократного, но не хронического, введения в животный организм способствует оптимизации нервно-мышечной передачи [160, 286, 916, 978], а также метаболических процессов в скелетной мускулатуре [103]. Кроме того, действуя негеномным путем через активацию инозитолфосфатного механизма в мышечных волокнах, гидрокортизон усиливает выделение ионов кальция из внутриклеточных депо [142], что может обусловить увеличение силы, развиваемой мышцей при сокращении. Несмотря на то, что гидрокортизон не является основным гормоном коры надпочечников крыс, он все же относится к естественному ряду ГК и способен в организме крыс оказывать эффекты, во многом

сходные с таковыми у других млекопитающих. Дексаметазон, представляющий собой фторсодержащий синтетический аналог ГК, в наших исследованиях не приводил к оптимизации амплитудных и силовых характеристик исследуемой мышцы.

Спустя 24 часа после введения ГК положительное эрготропное действие гидрокортизона на скелетную мышцу уже не проявлялось, в пользу чего указывает нормализация амплитуды тетануса и внешней работы мышцы (таблицы 3.2, 3.3).

Таблица 3.3 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров энергетики сокращения мышцы крыс контрольной группы и животных, получивших однократные инъекции дексаметазона (2 мг/кг) и гидрокортизона (50 мг/кг) за 1 час и 24 часа до острого опыта

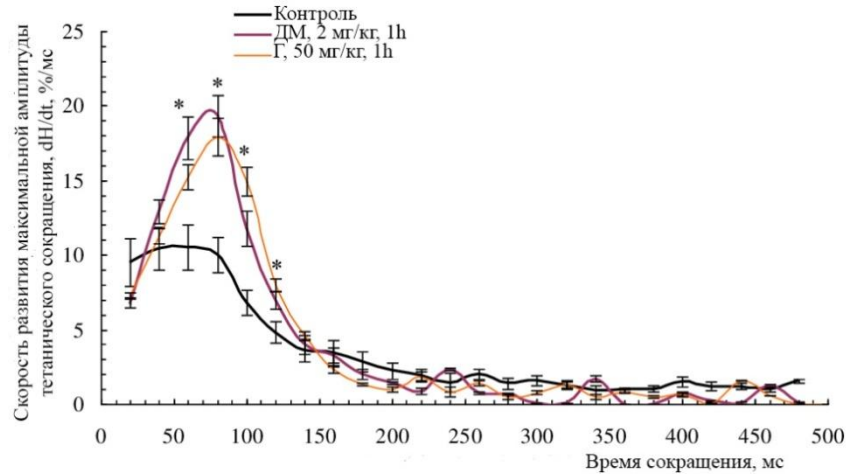
Параметр	Группа животных				
	Контроль	ДМ-группа		Г-группа	
		спустя 1 ч	спустя 24 ч	спустя 1 ч	спустя 24 ч
Внешняя работа мышцы, мДж	7,0±0,62	7,8±0,67	7,4±0,65	10,6±1,01 [+51*], (+35 ^x)	8,0±0,72
Мощность мышечного сокращения, мВт	8,8±1,06	12,2±1,45	11,1±1,06	13,9±2,17 [+59*]	11,2±1,15
Прирост температуры мышцы после тетанического сокращения, °С	0,19±0,01	0,32±0,02 [+68*]	0,26±0,02 [+37*]	0,37±0,03 [+95*]	0,25±0,02 [+32*]
Температурная стоимость мышечной работы (ТСМР), °С/мДж·10 ⁻³	27,1±1,43	40,9±2,56 [+51*]	35,0±2,84 [+29*]	36,9±3,78 [+36*]	31,4±2,51

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ^x – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения группы животных, получивших однократную инъекцию дексаметазона за 1 час до острого опыта ($p < 0,05$)

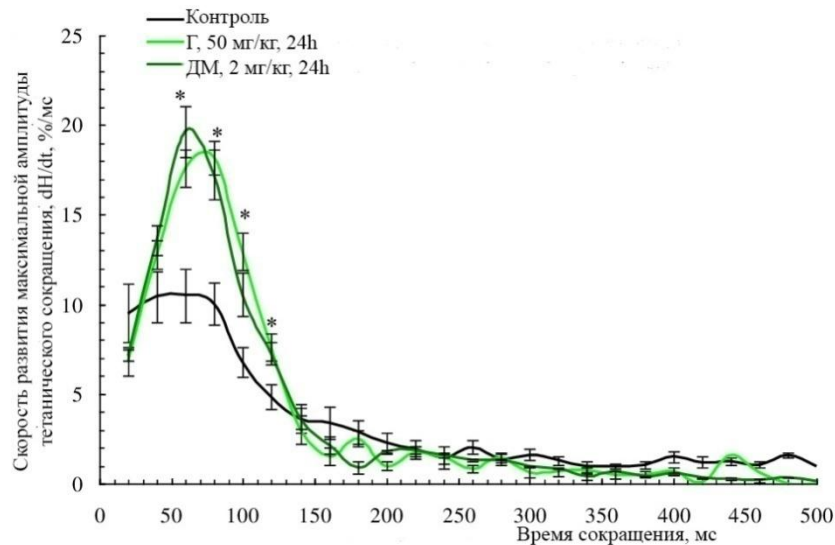
На фоне отмеченного улучшения эрготропной функции мышцы только у животных, получивших однократную дозу гидрокортизона за 1 час до острого опыта, параметры, отражающие скоростные характеристики мышцы, претерпели некоторые изменения, как под влиянием естественного, так и синтетического ГК. В частности, у животных ДМ- и Г-групп как спустя 1 час, так и спустя 1 сутки после введения ГК наблюдалось увеличение ($p < 0,05$ относительно контроля) скорости развития тетанического сокращения (таблица 3.2).

Кроме того, характер развития мышечного сокращения во времени имел свои особенности у крыс опытных групп, в сравнении с контролем (рисунок 3.1). В частности, в первые 100 мс мышечного сокращения средняя скорость его развития у животных всех групп была максимальной (что соответствует куполообразной части кривой), но при этом у крыс ДМ- и Г-групп превышала таковую контрольной группы ($p < 0,01$), что обеспечило более быстрое нарастание амплитуды мышечного сокращения за этот временной период. В частности, в течение первых 100 мс

сокращения мышцы у крыс ДМ- и Г-групп, получавших ГК за 1 час до опыта, достигалась амплитуда, составляющая соответственно $69 \pm 5,1\%$ и $67 \pm 3,7\%$ от максимально возможной, тогда как у животных контрольной группы – только $47 \pm 6,6\%$ от максимума. Более того, как видно из рисунка 3.1, скорость прироста амплитуды мышечных сокращений в диапазоне времени 60-120 мс его развития превышает соответствующие контрольные значения ($p < 0,01$), тогда как в дальнейшем, начиная с 140 мс мышечного сокращения, скорость его развития у животных всех групп стабилизируется на примерно одинаковом, гораздо более низком, чем в начале, уровне.



А



Б

Рисунок 3.1 – Средние процентные значения прироста амплитуды тетанического сокращения мышцы в процессе его развития у контрольных крыс и животных, получивших однократную дозу дексаметазона и гидрокортизона за 1 час до острого опыта (А) и 24 часа до острого опыта (Б) (за 100 % принято максимально достижимое значение амплитуды мышечного сокращения у каждой конкретной крысы определенной группы)

Примечания – * – различия между соответствующими значениями процентного прироста амплитуды мышечного сокращения в процессе его развития у опытных групп статистически значимы ($p < 0,01$) по отношению к уровню контроля

Ускорение мышечного сокращения под действием однократных доз дексаметазона или гидрокортизона свидетельствует в пользу увеличения степени синхронизации либо нервно-мышечной передачи, либо процессов возбуждения и электромеханического сопряжения в самой мышце. При этом, несмотря на некоторое увеличение скорости мышечного сокращения, его мощность возрастала только под влиянием однократной дозы гидрокортизона и только спустя 1 час после его введения ($p < 0,05$ относительно контроля), тогда как через сутки после введения гидрокортизона мощность тетанического сокращения мышцы нормализовалась (таблица 3.3).

Дексаметазон и гидрокортизон оказывали влияние на работоспособность исследуемой мышцы, характер изменения которой имел свои особенности у животных, получивших однократную дозу естественного и синтетического ГК. В частности, мышца животных ДМ-группы спустя 1 час после введения препарата характеризовалась ($p < 0,05$ относительно контроля) несколько лучшей способностью удерживать амплитуду тетануса на субмаксимальном уровне, несмотря на сокращение периода максимальной работоспособности, тогда как мышца крыс Г-группы спустя 1 час после введения ГК отличалась ($p < 0,05$ относительно контроля) сниженной способностью к удержанию амплитуды тетануса на максимальном уровне на фоне относительно нормальной субмаксимальной работоспособности (таблица 3.2), но при этом более высокого уровня внешней работы, по сравнению с мышцей контрольных животных и крыс ДМ-группы ($p < 0,05$, таблица 3.3).

Вместе с тем, эффекты естественного и синтетического ГК на работоспособность мышцы спустя 24 часа введения препаратов несколько изменялись, по сравнению с таковыми спустя 1 час введения. В частности, через сутки после введения гидрокортизона признаки повышенной утомляемости мышцы проходили и даже, напротив, отмечалось увеличение способности мышцы удерживать амплитуду сокращения на субмаксимальном уровне ($p < 0,05$ в сравнении с контролем, таблица 3.2), но при этом уже не проявлялся его положительный эрготропный эффект (таблица 3.3).

При использовании же дексаметазона устойчивость мышцы к утомлению на следующие сутки после введения препарата ухудшалась: наблюдалось укорочение не только периода максимальной работоспособности мышцы, отмеченное и через 1 час после введения синтетического ГК, но и первоначально удлиненного (через 1 час после введения дексаметазона) периода субмаксимальной ее работоспособности ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.2). При этом в связи с тем, что дексаметазон, в отличие от гидрокортизона, не оказывал положительного эрготропного эффекта, наиболее вероятной причиной снижения работоспособности мышцы, особенно выраженного спустя 1 сутки после введения дексаметазона, служит нарушение энергообеспечения мышечных волокон, в пользу которого свидетельствует изменение энергетических параметров мышцы.

Так, уже через 1 час после введения дексаметазона или гидрокортизона наблюдалось значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), увеличение прироста температуры мышцы после

тетануса, которое в ДМ-группе имело место на фоне относительно нормальной внешней работы, тогда как в Г-группе – повышенной внешней работы мышцы (таблица 3.3). В то же время, несмотря на то, что в Г-группе повышение температурного эффекта мышечного сокращения отмечалось на фоне увеличения внешней работы мышцы, в обеих опытных группах наблюдалось значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение температурной стоимости мышечной работы (ТСМР, таблица 3.3), указывающее в пользу снижения КПД мышечного сокращения.

Через сутки после введения препаратов эффекты естественного и синтетического ГК на энергетические параметры мышцы несколько отличались. Так, если в ДМ-группе сохранялось типичное и спустя 1 час после введения препарата значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение прироста температуры мышцы после тетануса на фоне относительно нормальной ее внешней работы, обусловившее увеличение ТСМР ($p < 0,05$ относительно контроля), то спустя сутки после введения гидрокортизона, несмотря на сохранность увеличения температурного эффекта мышечного сокращения ($p < 0,05$ относительно контроля), ТСМР нормализовалась (таблица 3.3). Данные факты указывают в пользу сохранности признаков снижения КПД мышечного сокращения спустя 1 сутки после введения дексаметазона, но при этом нормализации данного параметра спустя 1 сутки после введения естественного ГК.

Таким образом, однократные дозы гидрокортизона и дексаметазона вызывали однонаправленные изменения электрофизиологических параметров мышцы – укорочение хронаксии (спустя 1 час после введения) и латентного периода М-ответа (отмечалось уже спустя 1 час после введения препаратов с сохранностью спустя сутки после их введения), свидетельствующие в пользу повышения возбудимости нервно-мышечного аппарата и улучшения степени синхронизации возбуждения мышечных волокон, некоторое облегчение синаптической передачи, а также увеличение скорости тетанического сокращения. В то же время увеличение внешней работы и мощности мышцы наблюдалось только под влиянием гидрокортизона и только спустя 1 час после его введения. Вместе с тем, и естественный, и синтетический ГК через 1 час после введения обуславливали увеличение температурного эффекта мышечного сокращения и соответственно ТСМР, отражающее снижение КПД мышцы. В то же время, через сутки после введения гидрокортизона ТСМР нормализовалась, тогда как в ДМ-группе оставалась увеличенной, что указывает в пользу сохранности снижения КПД мышечного сокращения через сутки после введения синтетического ГК. И дексаметазон, и гидрокортизон предопределили первоначальное укорочение периода максимальной работоспособности мышцы, при этом субмаксимальная работоспособность мышцы через 1 час после введения гидрокортизона существенно не изменялась, тогда как в ДМ-группе даже несколько возрастала. Вместе с тем, спустя сутки после введения ГК эффекты дексаметазона и гидрокортизона на устойчивость мышцы к утомлению существенно отличались: если в Г-группе период максимальной работоспособности нормализовался, а субмаксимальной – даже

удлинялся, то в ДМ-группе наблюдалось укорочение обоих этих периодов, которое на фоне относительно нормальной внешней работы мышцы, но при этом повышенной ТСМР свидетельствует в пользу нарушения энергообеспечения в мышечных волокнах.

3.1.2 Долговременные эффекты гидрокортизона на электрофизиологические, сократительные и энергетические параметры передней большеберцовой мышцы

Анализ полученных результатов показал, что длительно вводимый (на протяжении 30 дней) гидрокортизон, в отличие от однократно вводимого, обуславливал существенное удлинение хронаксии (на 69 % относительно контроля, $p < 0,05$, таблица 3.4), свидетельствующее в пользу снижения возбудимости нервно-мышечного аппарата. Кроме того, для мышцы животных 30Г-группы было характерно существенное (на 61 %, $p < 0,05$ относительно контроля) снижение средней амплитуды первых десяти М-ответов при генерации их с низкой частотой (4 имп/с) и высокая вариабельность амплитуды М-ответов, о чем свидетельствует гораздо более высокая дисперсия этого параметра ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.4). Данный факт отражает низкую устойчивость генерации М-ответа мышцей крыс 30Г-группы, в пользу которой указывает и патологически значимый (превышающий 10 %) декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с, таблица 3.4). Таким образом, многократные дозы гидрокортизона вызывали снижение возбудимости нервно-мышечного аппарата, надежности и устойчивости генерации М-ответа мышцей.

Анализ параметров одиночных М-ответов мышцы крыс 30Г-группы выявил следующие изменения относительно контроля ($p < 0,05$): удлинение латентного периода (на 30 %), уменьшение его амплитуды (на 29 %) на фоне относительно нормальной длительности (таблица 3.4), увеличение частоты возникновения полифазных потенциалов (до 40 % против 10 % у контроля).

Наблюдаемое удлинение латентного периода М-ответа мышцы крыс 30Г-группы может быть связано с удлинением как синаптической задержки, так и латентного периода генерации потенциалов действия мышечных волокон. Снижение амплитуды М-ответов на фоне отсутствия изменений их длительности при увеличенной частоте возникновения полифазных потенциалов у животных 30Г-группы, вероятнее всего, обусловлено повышением гетерогенности мышцы по причине как функциональных (в том числе обусловленных нарушением энергообмена), так и возможно структурных (в том числе миопатических) изменений части мышечных волокон.

Анализ влияния длительно вводимого гидрокортизона на зависимость амплитуды М-ответов от частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата (при плавном увеличении частоты стимуляции малоберцового нерва от 4 до 72 имп/с) позволил выявить как некоторые общие закономерности, типичные для контрольной и 30Г-групп, так и определенные особенности. Образцы записей серии М-ответов мышцы животных контрольной и 30Г-групп представлены на рисунке 3.2.

Таблица 3.4 – Значения хронаксии и некоторых параметров М-ответа *m. tibialis anterior* при разных режимах стимуляции малоберцового нерва у животных контрольной и 30Г-групп

Показатель	Группа животных	
	Контроль	30Г-группа
Хронаксия ($\bar{X} \pm m$), мкс	20,9±0,53	35,4±3,40, [+69 %*]
Параметры М-ответа при частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата 4 имп/с		
Средняя амплитуда первых десяти М-ответов ($\bar{X} \pm m$)	2,52±0,02	0,99±0,04, [-61 %*]
Дисперсия амплитуды М-ответов	0,03	0,11•
Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}), %	2,8; 2,5 {1,8; 4,0}	-24,3; -25,7 {-42,0; -5,9} °
Дисперсия декремента амплитуды М-ответов	22	729•
Параметры одиночного М-ответа ($\bar{X} \pm m$) (при частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата 0,2 имп/с)		
Латентный период, мс	2,0 ± 0,05	2,6 ± 0,06, [+30 %*]
Амплитуда, мВ	1,7 ± 0,11	1,2 ± 0,09, [-29 %*]
Длительность, мс	4,99 ± 0,39	4,66 ± 0,33, [-7 %]

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); • – дисперсия определенного параметра статистически значимо отличается от таковой контрольных животных ($p < 0,05$, на основании двухвыборочного F-теста для дисперсий); ° – разница в процентном изменении амплитуды М-ответов относительно 1-го М-ответа в серии статистически значима в сравнении с таковой контроля ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Так, у животных обеих групп общая зависимость относительной амплитуды М-ответа (A , % относительно амплитуды 1-го М-ответа) от частоты раздражения нервно-мышечного аппарата (f , имп/с) описывалась однотипными прямолинейными уравнениями (рисунок 3.3) с отрицательными корреляционными и регрессионными коэффициентами (таблица 3.5). Таким образом, у животных обеих групп по мере увеличения частоты стимуляции малоберцового нерва отмечалось снижение амплитуды М-ответов мышцы. В то же время значения коэффициента регрессии у контрольной и 30Г-групп значимо отличались: модуль этого параметра у крыс 30Г-группы превышал ($p < 0,05$) таковой контроля (таблица 3.5). Этот факт свидетельствует о том, что у крыс 30Г-группы по мере увеличения частоты раздражения нервно-мышечного аппарата амплитуда М-ответа снижается в большей степени, чем у контроля.

Подтверждением данной закономерности служат и результаты измерения средней относительной амплитуды М-ответа (таблица 3.5) в целостном частотном диапазоне стимуляции малоберцового нерва, выявившие значимое ($p < 0,05$ относительно контроля) ее снижение у животных 30Г-группы. Данный факт, вероятнее всего, связан со снижением надежности нервно-мышечной передачи у животных 30Г-группы, в пользу которого указывает и существенно возросшая (в 2,8 раза, $p < 0,05$ относительно контроля) дисперсия амплитуды М-ответов в целостном частотном диапазоне стимуляции нервно-мышечного аппарата (таблица 3.5).

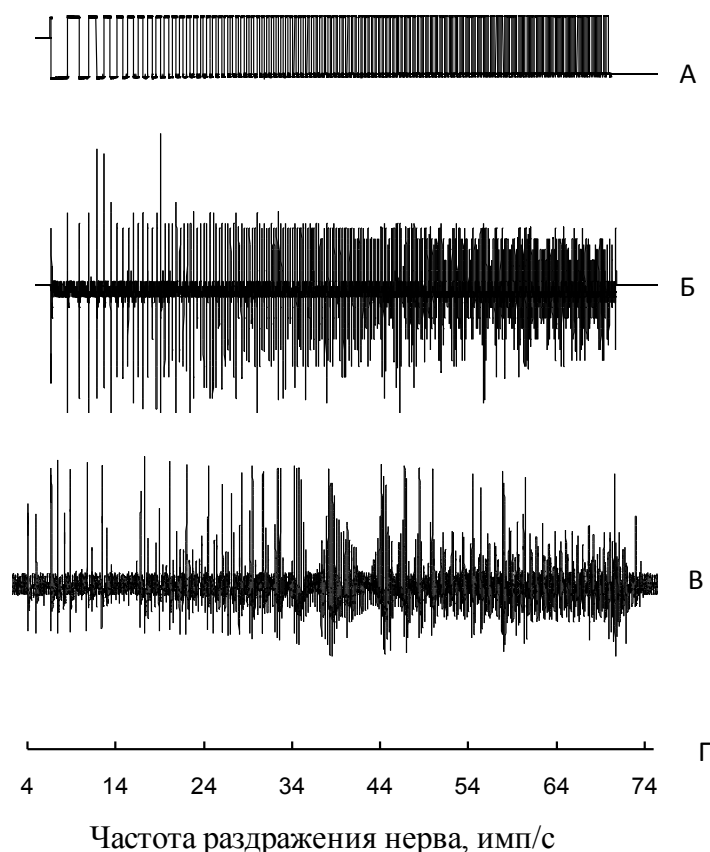


Рисунок 3.2 – Образцы записей серии М-ответов *m. tibialis anterior* при нарастающей частоте стимуляции нерва (от 4 до 72 имп/с)

Примечания – А – отметка импульсов стимулятора; Б – серия М-ответов животных контрольной группы; В – серия М-ответов крыс 30Г-группы; Г – частота стимуляции малоберцового нерва

В целостной зависимости амплитуды М-ответа мышцы от частоты стимуляции малоберцового нерва (« $A - f$ ») у животных обеих групп выделяются несколько диапазонов, отличающихся по своим статистическим характеристикам. Из графиков рассеивания (рисунок 3.3) следует, что при разной частоте стимуляции малоберцового нерва характер зависимости « $A - f$ » отличается по параметрам вариабельности точек и их абсолютным значениям. Используя метод пошагового статистического анализа, в каждом целостном вариационном ряду значений амплитуды М-ответов крыс обеих групп можно выделить по два независимых множества в разных диапазонах частоты стимуляции малоберцового нерва. При этом в ходе пошагового анализа путем постепенного удлинения вариационного ряда (начиная с первого М-ответа, с шагом $n = 1$) формировался пакет новообразованных множеств, и, когда в очередном множестве коэффициент регрессии в зависимости « $A - f$ » становился статистически значимым, процесс анализа останавливался, а в качестве искомого выбиралось предшествующее множество. Таким образом находилось первое из независимых множеств, расположенное в начале диапазона частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата. Второе множество определялось автоматически путем вычленения из целостного вариационного ряда вариант первого множества. После этого

выделенные два множества оценивались на предмет независимости с помощью двухвыборочного F-теста для дисперсий, и находилась критическая частота стимуляции нерва ($f_{крит.}$), после превышения которой амплитуда М-ответа начинала значимо снижаться относительно исходной.

Таблица 3.5 – Параметры, отражающие зависимость амплитуды М-ответа *m. tibialis anterior* от частоты стимуляции малоберцового нерва у животных контрольной и 30Г-групп

Показатель	Контроль	30Г-группа
Целостный диапазон частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата, f (4 – 72 имп/с)		
Уравнение регрессии	$A = - 0,53 f + 120$	$A = - 0,78 f + 131$
Коэффициент регрессии	$- 0,53 \pm 0,03,$ $p = 1,08 E-45$	$- 0,78 \pm 0,05^*,$ $p = 1,99 E-32$
Коэффициент корреляции Пирсона	$-0,72 \pm 0,041, p < 0,01$	$- 0,63 \pm 0,046, p < 0,01$
Относительная амплитуда М-ответа, A (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}),%	92,0; 91,4 {83,7; 100,4}	88,0; 88,7 {74,1; 101,8} *
Дисперсия вариационного ряда амплитуды М-ответов	145	409 *
Начальный диапазон частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата, f , имп/с		
Диапазон частоты, имп/с	4,0 – 53,6	4,0 – 40,8
Уравнение регрессии	$A = - 0,11 f + 107$	$A = - 0,54 f + 123$
Коэффициент регрессии	$- 0,11 \pm 0,06$ $p = 0,067$	$- 0,54 \pm 0,28$ $p = 0,061$
Коэффициент корреляции Пирсона	$- 0,17 \pm 0,08, p > 0,05$	$- 0,24 \pm 0,13, p > 0,05$
Относительная амплитуда М-ответа, A (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}),%	103,0; 103,8 {97,0; 107,0}	108,0; 107,4 {92,1; 123,9}
Дисперсия вариационного ряда амплитуды М-ответов	74	526 *
Критическая частота стимуляции $f_{крит.}$, имп/с	$53,6 \pm 3,5$	$40,3 \pm 4,7 *$
Конечный диапазон частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата, f , имп/с		
Диапазон частоты, имп/с	53,7 – 72,0	41,1 – 72,0
Уравнение регрессии	$A = - 0,55 f + 120$	$A = - 0,99 f + 144$
Коэффициент регрессии	$- 0,55 \pm 0,09$ $p = 4,48 E-09$	$- 0,99 \pm 0,10 *$ $p = 6,6 E-19$
Коэффициент корреляции Пирсона	$- 0,43 \pm 0,069, p < 0,01$	$- 0,55 \pm 0,056^*, p < 0,01$
Относительная амплитуда М-ответа, A (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}),%	84,0; 85,2 {79,4; 88,5}	82,0; 83,6 {71,0; 92,1}
Дисперсия вариационного ряда амплитуды М-ответов	53	257*

Примечания – * – значение показателя статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от такового контрольной группы

Использование такого подхода позволило установить, что у животных контрольной группы целостный вариационный ряд амплитуды М-ответов мышцы при плавном увеличении частоты стимуляции малоберцового нерва от 4 до 72 имп/с может быть разделен на два независимых множества, располагающихся в частотных диапазонах «4,0 – 53,6 имп/с» и «53,7 – 72,0 имп/с» (таблица 3.5, рисунок 3.4). При этом в начальном диапазоне частоты стимуляции

нервно-мышечного аппарата (4,0 – 53,6 имп/с) зависимость амплитуды М-ответа от частоты стимуляции нерва отсутствует, в пользу чего указывает статистически недостоверные коэффициенты регрессии и корреляции Пирсона. В то же время, во втором частотном диапазоне (53,7 – 72,0 имп/с) зависимость « $A - f$ » характеризуется статистически достоверными коэффициентами регрессии и корреляции Пирсона. При этом средняя амплитуда М-ответов во втором множестве оказалась значимо ниже (на 18 %), а дисперсия, напротив, выше (на 28 %), чем в первом множестве ($p < 0,05$). Критическая частота стимуляции нерва ($f_{крит.}$) в зависимости « $A - f$ » крыс контрольной группы соответствует $53,6 \pm 3,5$ имп/с.

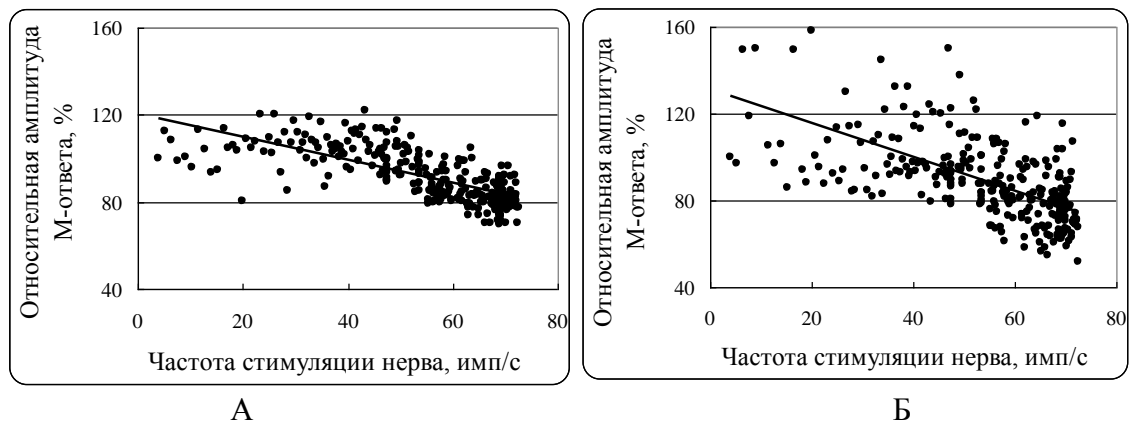


Рисунок 3.3 – Амплитудно-частотная зависимость М-ответа у крыс контрольной (А) и 30Г- (Б) групп

Примечания – каждая точка представляет собой среднюю величину из 8-11 вариантов

У животных 30Г-группы $f_{крит.}$ оказалась значимо ниже ($p < 0,05$) таковой контроля – $40,3 \pm 4,7$ имп/с (таблица 3.5), что указывает в пользу более низкой лабильности нервно-мышечного аппарата.

Сравнительный анализ амплитуды М-ответов и ее вариабельности в частотных диапазонах, располагающихся по обе стороны от $f_{крит.}$, выявил как общие, так и отличительные черты в контрольной и 30Г-группах. При этом общей закономерностью для контрольной и 30Г-групп являлось то, что относительная амплитуда М-ответов и величина ее дисперсии в начальном частотном диапазоне превышали таковые ($p < 0,05$) в конечном, более высокочастотном диапазоне.

В то же время для животных 30Г-группы была характерна гораздо большая ($p < 0,05$ в сравнении с контролем) дисперсия амплитуды М-ответов в обоих частотных диапазонах и более высокие значения относительной амплитуды М-ответов в начальном частотном диапазоне (таблица 3.5). Данные факты свидетельствуют в пользу более высокой вариабельности процесса генерации М-ответов у животных 30Г-группы при низких частотах стимуляции малоберцового нерва, протекающего с генерацией большего числа высокоамплитудных суммарных потенциалов (рисунок 3.3). Так, если у контрольных особей в диапазоне невысоких частот стимуляции нервно-мышечного аппарата (10-30 имп/с) превышение амплитуды М-ответов над исходным уровнем составляло до 20 % (рисунок 3.3А), то у крыс 30Г-группы достигало 50-60 % (рисунок 3.3 Б).

Кроме того, особенностью, типичной для 30Г-группы, являлось более выраженное, в сравнении с контролем, снижение амплитуды М-ответов в конечном (высокочастотном) диапазоне стимуляции нервно-мышечного аппарата (таблица 3.5, рисунок 3.3). При этом, несмотря на то, что у животных 30Г-группы среднее значение относительной амплитуды М-ответов мышцы в диапазоне высоких частот значительно не отличалась от такового контроля (таблица 3.5), но высокая дисперсия данного параметра и частая встречаемость М-ответов с очень низкой амплитудой (сниженной на 50 % относительно исходного уровня, рисунок 3.3 Б), не типичной для мышцы контрольных животных, свидетельствуют в пользу более низкой лабильности синаптической передачи.

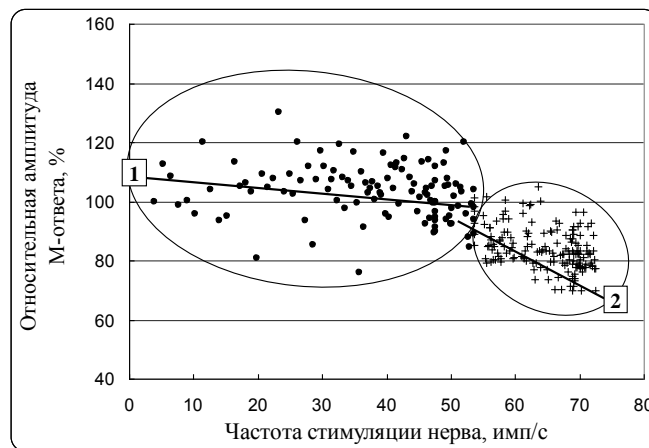


Рисунок 3.4 – Амплитудно-частотная зависимость М-ответа *m. tibialis anterior* у крыс контрольной группы

Примечания – 1, 2 – линии регрессии в первом и втором независимых множествах целостных вариационных рядов; овалами очерчены точки, принадлежащие первому и второму множествам; за 100 % принималась амплитуда первого М-ответа

Таким образом, в амплитудно-частотной зависимости М-ответов *m. tibialis anterior* животных контрольной и 30Г-групп, можно выделить как некоторые общие закономерности, так и определенные особенности. В частности, первая общая закономерность состоит в уменьшении амплитуды М-ответов по мере увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата, что типично для любых скелетных мышц и связано с выключением части наименее лабильных синапсов из реагирования при высокой частоте стимуляции [623]. Вместе с тем, у крыс 30Г-группы уменьшение амплитуды М-ответов по мере увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата было выражено в большей степени, чем у контроля, и частота стимуляции нерва, при которой наблюдалось статистически значимое уменьшение амплитуды М-ответов, оказалась ниже таковой контрольных животных, что указывает в пользу более низкой лабильности синаптической передачи.

Вторая общая закономерность, типичная для мышцы крыс контрольной и 30Г-групп, заключалась в более высокой дисперсии амплитуды М-ответов в первом, низкочастотном

диапазоне, в сравнении со вторым, более высокочастотным диапазоном, что обусловлено периодическим облегчением синаптической передачи при небольших частотах стимуляции нервно-мышечного аппарата (10-30 имп/с) и является характерной особенностью скелетных мышц в норме [623].

В то же время, для мышцы животных 30Г-группы были характерны более высокие, в сравнении с контролем, дисперсия М-ответов и частота генерации высокоамплитудных М-ответов в диапазоне невысоких частот стимуляции нервно-мышечного аппарата (10-30 имп/с), свидетельствующие в пользу более выраженного облегчения синаптической передачи в процессе ритмической стимуляции нерва и исходной частичной заблокированности синапсов [623].

Третьей особенностью амплитудно-частотной зависимости М-ответов мышцы крыс 30Г-группы явилась в целом более низкая амплитуда М-ответов и более высокая ее вариабельность как в диапазоне низких, так и высоких частот раздражения нервно-мышечного аппарата, указывающие в пользу нестабильности генерации М-ответов и повышенной гетерогенности мышцы, в том числе обусловленных снижением надежности и более низкой лабильностью синаптической передачи.

Анализ сократительных и энергетических параметров мышцы животных 30Г-группы выявил существенное их ухудшение, в сравнении с контролем (таблица 3.6). В частности, для мышцы крыс 30Г-группы было характерно ухудшение параметров одиночного сокращения ($p < 0,05$ относительно контроля): уменьшение его амплитуды, удлинение латентного периода, замедление фазы укорочения и расслабления. Отмеченные изменения могут быть следствием как нарушения процесса электромеханического сопряжения в мышечных волокнах и десинхронизации их возбуждения и сокращения вследствие повышения их гетерогенности, так и дистрофических изменений мышечных волокон гликолитического типа, обуславливающих увеличение удельной доли медленных мышечных волокон, задействованных в сокращении. В пользу возможных дистрофических изменений в мышце животных 30Г-группы свидетельствует уменьшение ($p < 0,05$ относительно контроля) ее массы и количества активируемых ДЕ, а также абсолютной и удельной силы тетанического сокращения (таблица 3.6).

Кроме того, у животных 30Г-группы отмечалось существенное ухудшение энергетических параметров исследуемой мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля): уменьшение ее внешней работы на фоне сопоставимого с контролем температурного эффекта мышечного сокращения, что обусловило существенное увеличение ТСМР (таблица 3.6), отражающее снижение КПД мышечного сокращения вследствие активации так называемых «механизмов диссипации энергии» или в результате увеличения доли гликолиза в ресинтезе АТФ.

При этом параметры работоспособности мышцы у крыс 30Г-группы оказались удлиненными относительно контроля ($p < 0,05$), что указывает в пользу более высокой ее устойчивости к утомлению (таблица 3.6). Наиболее вероятной причиной повышения устойчивости мышцы животных 30Г-группы к утомлению, имевшему место на фоне

ухудшения амплитудных и временных параметров ее одиночного и тетанического сокращений, является увеличение удельной доли медленных мышечных волокон, задействованных в сокращении, в связи с дистрофическими изменениями гликолитических мышечных волокон.

Таблица 3.6 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) сократительных и энергетических параметров мышцы крыс контрольной и 30Г-групп

Показатель	Группа животных	
	Контроль	30Г-группа
Масса мышцы, мг	399,8±6,81	344,2±12,9, [-14*]
Количество активируемых двигательных единиц	14,1±1,21	8,2±0,72, [-42*]
Параметры одиночного сокращения (с внешней нагрузкой 20 г)		
Амплитуда, мм	2,9±0,17	1,9±0,18, [-32*]
Латентный период, мс	8,7±0,35	11,9±0,52, [+37*]
Продолжительность фазы укорочения, мс	30,1±1,18	38,7±1,54, [+29*]
Продолжительность фазы расслабления, мс	74,1±4,17	88,0±4,18, [+19*]
Энергетические параметры мышцы при выполнении 6-ти секундного гладкого тетануса с внешней нагрузкой 80 г		
Внешняя работа, мДж	10,6±0,84	6,3±0,75, [-41*]
Температурный эффект мышечного сокращения, °С	0,3±0,01	0,26±0,04
ТСМР, (°С/мДж) · 10 ³	25,9±2,14	41,4±4,82, [+60*]
Параметры тетанического сокращения при выполнении мышцей утомляющей работы с внешней нагрузкой 70 г до полного расслабления		
Сила тетанического сокращения, мН	0,9±0,09	0,5±0,08, [-42*]
Удельная сила тетанического сокращения, мН/100 мг массы мышцы	0,21±0,02	0,14±0,02, [-33*]
Период максимальной работоспособности мышцы, с	3,7±0,40	5,2±0,49, [+41*]
Период субмаксимальной работоспособности мышцы, с	9,6±0,99	14,2±1,32, [+48*]

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таким образом, многократные инъекции гидрокортизона в дозе, эквивалентной умеренной терапевтической для человека (3 мг/кг), в отличие от однократной более высокой дозы (50 мг/кг), не оказывали положительного эрготропного действия на мышцу и приводили к существенному ухудшению ее сократительных и энергетических параметров, но при этом увеличению устойчивости к утомлению, которое отмечалось и спустя 24 часа после введения однократной более высокой дозы естественного ГК (50 мг/кг). Вместе с тем, ТСМР спустя сутки после однократно вводимого гидрокортизона нормализовалась, тогда как спустя 30 дней введения ГК оставалась повышенной. Данный факт указывает в пользу разных причин удлинения периодов работоспособности мышцы после одно- и многократных инъекций гидрокортизона. Наиболее вероятной причиной повышения устойчивости мышцы к утомлению спустя сутки после введения гидрокортизона является улучшение энергообеспечения мышечных волокон, тогда как спустя 30 дней его инъектирования – увеличение удельной доли медленных мышечных волокон, задействованных в сокращении.

3.1.3 Эффекты дексаметазона на энергетику мышечного сокращения при субхроническом введении

Анализ исходных энергетических параметров *m. tibialis anterior* (период «До работы», 1-й тетанус) в процессе насыщения организма синтетическим ГК выявил определенную зависимость характера их изменения от длительности введения препарата. Так, после первых 10 дней введения дексаметазона внешняя работа мышцы не претерпевала значимых изменений относительно контроля, тогда как масса мышцы снижалась (на 13 %, $p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.7). По мере дальнейшего углубления гиперкортицизма, спустя 20-50 дней введения дексаметазона, наблюдалось снижение объема внешней работы, выполненной мышцей, относительно контроля на 45-41 % ($p < 0,05$), масса мышцы также уменьшалась, соответственно, на 19-18 % ($p < 0,05$, таблица 3.7). По окончании 2-месячного периода введения синтетического ГК (60ДМ-группа) объем внешней работы, выполненной мышцей, нормализовался, несмотря на сохраняющееся уменьшение ее массы (11 %, $p < 0,05$, таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Значения ($\bar{X} \pm m$) массы мышцы и объема выполненной ей внешней работы при сокращении в динамике 2-месячного периода введения дексаметазона (0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток)

Условия опыта	Группа животных						
	К	10ДМ	20ДМ	30ДМ	40ДМ	50ДМ	60ДМ
	Масса мышцы, мг						
	417,6±11,43	363,5±11,85 (-13%)*	337,3±11,00 (-19%)*	338,2±11,33 (-19%)*	324,0±11,43 (-22%)*	342,0±14,42 (-18%)*	372,0±15,04 (-11%)*
Внешняя работа мышцы, мДж							
До работы: 1-й тетанус	11,8±0,64	10,1±1,01	6,5±0,68 (-45%)*	6,3±0,84 (-47%)*	5,6±0,60 (-52%)*	6,9±0,81 (-41%)*	11,1±0,91 (-6%)*
В ходе работы: 2-й тетанус	8,2±0,51 -30%*	5,1±0,61 -49%* (-38%)*	3,9±0,41 -40%* (-53%)*	4,0±0,49 -36%* (-51%)*	2,9±0,37 -65%* (-65%)*	4,7±0,53 -33%* (-43%)*	7,6±0,79 -32%* (-6%)*
В ходе работы: 3-й тетанус	6,2±0,30 -47%*	3,1±0,38 -69%* (-50%)*	3,3±0,39 -49%* (-46%)*	3,1±0,43 -51%* (-50%)*	2,5±0,27 -55%* (-60%)*	3,0±0,34 -57%* (-52%)*	4,7±0,56 -57%* (-24%)*
После работы: 4-й тетанус	5,2±0,25 -56%*	2,9±0,38 -71%* (-44%)*	1,9±0,24 -71%* (-64%)*	1,9±0,28 -70%* (-64%)*	1,2±0,15 -79%* (-77%)*	2,0±0,25 -71%* (-61%)*	3,0±0,36 -73%* (-42%)*

Примечания – * – разница показателя относительно периода «До работы» соответствующей группы и ее статистическая достоверность ($p < 0,05$); * – в круглых скобках указана разница относительно уровня контрольной группы и ее статистическая достоверность ($p < 0,05$)

На фоне относительно нормальных спустя 10 дней введения дексаметазона внешней работы мышцы (таблица 3.7) и температурного эффекта мышечного сокращения (таблица 3.8) ТСМР превышала контрольное значение (на 26 %, $p < 0,05$, таблица 3.9).

По мере дальнейшего углубления гиперкортицизма, спустя 20-50 дней введения дексаметазона, на фоне сниженной внешней работы мышцы прирост ее температуры после 1-го тетанического сокращения снижался только после 50 дней введения препарата (на 40 % относительно контроля,

$p < 0,05$, таблица 3.8). В связи с этим ТСМР спустя 20-40 дней введения дексаметазона существенно превышала уровень контроля, соответственно на 127-82 % ($p < 0,05$, таблица 3.9).

Таблица 3.8 – Значения прироста температуры мышцы после сокращения ($\bar{X} \pm m$, °C) в динамике 2-месячного периода введения дексаметазона (0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток)

Условия опыта	Группы животных						
	К	10ДМ	20ДМ	30ДМ	40ДМ	50ДМ	60ДМ
До работы: 1-й тетанус	0,25±0,01	0,27±0,02 (+8 %)	0,31±0,03 (+25 %)	0,27±0,02 (+10 %)	0,21±0,02 (-13 %)	0,15±0,02 (-41 %)*	0,24±0,02 (-1 %)
В ходе работы: 2-й тетанус	0,18±0,01 -29 % •	0,21±0,02 -22 % (+17 %)	0,27±0,03 -12 % (+54 %)*	0,25±0,03 -8 % (+43 %)*	0,20±0,02 -7 % (+14 %)	0,14±0,02 -4 % (-20 %)	0,22±0,02 -9 % (+26 %)
В ходе работы: 3-й тетанус	0,16±0,01 -35 % •	0,17±0,01 -37 % • (+6 %)	0,24±0,03 -22 % (+49 %)*	0,21±0,02 -22 % (+30 %)	0,18±0,02 -16 % (+12 %)	0,13±0,01 -11 % (-19 %)	0,20±0,02 -18 % (+24 %)
После работы: 4-й тетанус	0,14±0,01 -43 % •	0,16±0,01 -41 % • (+14 %)	0,19±0,02 -38 % • (+35 %)	0,17±0,02 -37 % • (+21 %)	0,15±0,02 -30 % • (+7 %)	0,11±0,01 -25 % (-22 %)	0,17±0,02 -30 % • (+21 %)

Примечания – • – разница показателя относительно периода «До работы» соответствующей группы и ее статистическая достоверность ($p < 0,05$); * – в круглых скобках указана разница относительно уровня контрольной группы и ее статистическая достоверность ($p < 0,05$)

Таблица 3.9 – Значения показателя температурной стоимости мышечной работы (ТСМР, $\bar{X} \pm m$, (°C/мДж)·10³) в динамике 2-месячного периода введения дексаметазона (0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток)

Условия опыта	Группы животных						
	К	10ДМ	20ДМ	30ДМ	40ДМ	50ДМ	60ДМ
До работы: 1-й тетанус	20,7±1,3	26,4±2,1 (+26 %)*	47,4±5,1 (+127 %)*	43,1±3,8 (+106 %)*	38,1±4,1 (+82 %)*	21,1±2,4 (+1 %)	21,8±2,3 (+4 %)
В ходе работы: 2-й тетанус	21,2±1,5 +2 %	41,5±4,0 +57 % • (+95 %)*	69,4±7,5 +46 % • (+227 %)*	62,4±6,9 +45 % • (+194 %)*	68,5±7,1 +80 % • (+223 %)*	30,0±3,3 +42 % • (+41 %)*	28,9±2,9 +32 % • (+36 %)*
В ходе работы: 3-й тетанус	26,0±2,1 +24 %	54,9±5,6 +108 % • (+111 %)*	72,1±7,9 +52 % • (+177 %)*	67,6±7,1 +57 % • (+160 %)*	71,8±7,3 +88 % • (+176 %)*	43,7±4,6 +107 % • (+68 %)*	42,3±4,5 +94 % • (+63 %)*
После работы: 4-й тетанус	26,8±2,1 +28 % •	53,9±5,6 +104 % • (+101 %)*	101,8±11,0 +115 % • (+280 %)*	91,0±9,9 +111 % • (+240 %)*	125,8±13,1 +230 % • (+370 %)*	54,1±7,0 +156 % • (+102 %)*	55,8±6,0 +156 % • (+108 %)*

Примечания – • – разница показателя относительно периода «До работы» соответствующей группы и ее статистическая достоверность ($p < 0,05$); * – в круглых скобках указана разница относительно уровня контрольной группы и ее статистическая достоверность ($p < 0,05$)

В дальнейшем, вместе с увеличением продолжительности периода введения дексаметазона (до 50 дней), наблюдалось снижение (относительно контрольной группы) прироста температуры мышцы после ее сокращения (на 41 %, $p < 0,05$, таблица 3.8), что на фоне

уменьшения объема внешней работы (на 41 %, $p < 0,05$, таблица 3.7) обусловило отсутствие значимых изменений со стороны ТСМР (таблица 3.9).

Таким образом, на начальном этапе развития гиперкортицизма (спустя 10 дней введения дексаметазона), несмотря на отсутствие значимых изменений внешней работы мышцы, температурная ее стоимость значимо возростала относительно контроля ($p < 0,05$). По мере дальнейшего углубления гиперкортицизм (20-40 дней введения дексаметазона) у животных всех опытных групп, во-первых, наблюдалось снижение объема работы, выполненной мышцей при тетаническом сокращении, и, во-вторых, сохранялось повышение температурной стоимости единицы (1 мДж) мышечной работы. По окончании 2-месячного периода введения синтетического аналога ГК (60ДМ-группа) энергетические параметры мышцы – объем внешней работы, прирост температуры после сокращения и ТСМР – возвращались к контрольному уровню (таблицы 3.7-3.9).

С целью более детального изучения нарушений энергетики мышечного сокращения в динамике введения дексаметазона на следующем этапе был исследован эффект утомляющей работы, которая может служить своеобразным тестом на наличие скрытых патологических изменений в нервно-мышечном аппарате.

При анализе полученных данных обращают на себя внимание следующие основные моменты. Во-первых, по мере развития утомления объем работы, выполненной мышцей, закономерно уменьшается у животных всех групп (таблица 3.7). Параллельно с падением работоспособности мышцы наблюдается и снижение прироста ее температуры при сокращении (таблица 3.8). Аналогичный характер изменения работы мышцы по мере выполнения утомляющих тетанусов отмечался и у животных ДМ-групп, но степень снижения внешней работы у них существенно превышала таковую контроля ($p < 0,05$, таблица 3.7). Характер прироста температуры мышцы при ее сокращении в процессе выполнения утомляющей работы у животных ДМ-групп качественно не различался, и к 4-му тетанусу наблюдалось снижение данного параметра на 30-38 % (таблица 3.8).

Во-вторых, выявлена общая закономерность со стороны характера зависимости между объемом работы мышцы и количеством дней введения дексаметазона (рисунок 3.5 А, таблица 3.7). Такая зависимость для всех групп животных хорошо описывается уравнением параболы при высокой степени достоверности аппроксимации кривой. Статистический анализ показал высокое значение показателя детерминации (до $R^2=0,94$) и коэффициентов регрессии в уравнениях ($R=0,71 \div 0,97$) при высокой статистической значимости ($p=0,0019 \div 0,0047$). Величины всех коэффициентов в уравнениях статистически значимы ($0,038 > p > 0,00073$).

Собственно уравнения имели следующий вид:

$$A = 16,5 + 0,63DM - 5,25DM^2 - 1\text{-е тестовое сокращение (начало работы);}$$

$$A = 11,4 + 0,51DM - 4,12DM^2 - 2\text{-е тестовое сокращение (первый период);}$$

$$A = 7,75 + 0,29DM - 2,51DM^2 - 3\text{-е тестовое сокращение (второй период);}$$

$$A = 7,20 + 0,29DM - 2,59DM^2 - 4\text{-е тестовое сокращение (конец работы),}$$

где A – объем (мДж) выполненной работы при тестовом сокращении (тетанусе); DM – количество дней введения дексаметазона.

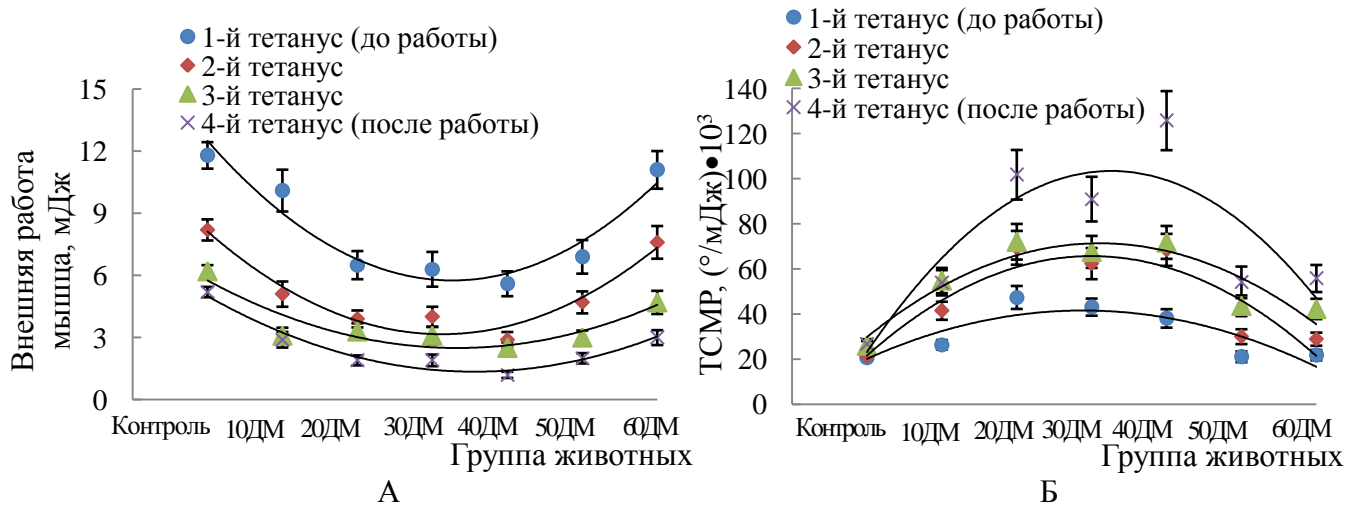


Рисунок 3.5 – Характер зависимости некоторых параметров мышечного сокращения при выполнении утомляющей работы от количества дней введения дексаметазона

Примечания – на *A* представлен объем выполненной внешней работы, мДж; на *B* – температурная стоимость мышечной работы, TCMR [(°C/мДж) 10³]

Характер расположения кривых для животных разных групп позволяет выделить, по крайней мере, две особенности. Во-первых, в ходе развития утомления работоспособность мышцы у животных всех групп, независимо от количества дней введения дексаметазона, закономерно снижалась. На это указывает смещение кривых относительно первого сокращения по шкале ординат вниз. Наиболее выраженный отрицательный эффект препарата отмечался у животных 40ДМ-группы, о чем свидетельствует наибольший прогиб кривой «Количество дней введения дексаметазона – объем работы» в точке «40ДМ».

Во-вторых, по мере увеличения количества дней введения дексаметазона его отрицательный эффект ослабевает. Так, у крыс 60ДМ-группы способность мышцы к выполнению внешней работы частично восстанавливалась, о чем свидетельствует статистически достоверное «возвращение» объема мышечной работы к уровню контрольных животных, в частности, при первом и втором тестовом сокращении (рисунок 3.5 А, таблица 3.7). Аналогичная тенденция, хотя и менее выраженная, проявлялась и у животных 50ДМ-группы.

Особенности действия дексаметазона на работоспособность мышцы, по-видимому, определяются его способностью модулировать фундаментальные свойства энергетики сократительного акта. Как мы полагаем, такой точкой действия синтетического ГК может выступать «энергетическая цена» работы, выполняемой мышцей при сокращении. Критерием такой «цены» служит TCMR. Как показали результаты наших исследований, у животных контрольной группы в процессе развития утомления значение коэффициента TCMR прогрессивно увеличивалось: на 28 % после 4-го тетануса относительно исходного значения (таблица 3.9).

Принципиально аналогичные результаты получены и при исследовании животных ДМ-группы. Однако эффект утомляющей работы на TCMR был несравненно выше. Например, у крыс 10ДМ- и 60ДМ-группы при развитии утомления TCMR в конце периода работы

возрастала соответственно на 104 % и 156 % по сравнению с периодом «До работы». Наибольший эффект на ТСМР утомляющая работа оказывала у животных 40ДМ-группы (230 %), что было в 8 раз больше, чем у крыс контрольной группы.

Характер зависимости «Количество дней введения дексаметазона - ТСМР» описывается уравнением параболы второго порядка (рисунок 3.5), вершина которой при усугублении степени выраженности гиперкортицизма смещается по шкале абсцисс от точки «20ДМ-группа» к точке «40ДМ-группа». Кривые характеризуются достаточно высокими регрессионными коэффициентами ($0,72 \pm 0,84$ при $0,049 > p > 0,023$) и имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{ТСМР} &= 2,94 + 19,9\text{ДМ} - 2,56\text{ДМ}^2 - 1\text{-е тестовое сокращение (начало работы);} \\ \text{ТСМР} &= -12,1 + 37,9\text{ДМ} - 4,71\text{ДМ}^2 - 2\text{-е тестовое сокращение (первый период);} \\ \text{ТСМР} &= -1,20 + 35,2\text{ДМ} - 4,29\text{ДМ}^2 - 3\text{-е тестовое сокращение (второй период);} \\ \text{ТСМР} &= -33,7 + 64,3\text{ДМ} - 7,54\text{ДМ}^2 - 4\text{-е тестовое сокращение (конец работы),} \end{aligned}$$

где ТСМР – значение температурной стоимости мышечной работы, [$^{\circ}\text{C}/\text{мДж}$] 10^3]; ДМ – количество дней введения дексаметазона.

Характерной особенностью всех зависимостей является первоначальный рост ТСМР, сменяющийся тенденцией к постепенной нормализации данного показателя энергетики сократительного акта (т.е. «возвращению» к уровню контроля). На это указывает характер расположения левой и правой ветвей параболической зависимости «Количество дней введения дексаметазона – ТСМР». Данный факт свидетельствует об активации компенсаторных механизмов адаптации в нервно-мышечной системе при длительном (2 месяца) введении дексаметазона.

Эффект нормализации в наибольшей степени проявился у крыс 50ДМ- и 60ДМ-группы. Например, если при первом сокращении мышцы (1-й тетанус) изменение ТСМР у крыс 10ДМ÷40ДМ-групп было на 26-82 % больше уровня контрольных животных (таблица 3.9), то в группах 50ДМ и 60ДМ показатель ТСМР уже не отличался от уровня контроля (1 % и 4 %, $p > 0,05$). В конце периода выполнения утомляющей работы (4-й тетанус) коэффициент ТСМР у животных 20ДМ-группы был на 280 % выше контроля (в 3,8 раза), а у крыс 50ДМ- и 60ДМ-группы уже существенно ниже, соответственно, на 102 % и 108 %, т.е. в 2,0 и 2,1 раза. Это позволяет говорить, что при достаточно длительном введении дексаметазона его эффект на ТСМР ослабляется при выраженной тенденции к нормализации.

Обсуждая полученные данные, необходимо выделить следующие основные моменты. Во-первых, при использованной модели формирования экспериментального гиперкортицизма отмечается существенное ослабление в условиях *in situ* эрготропной функции мышцы. Данный эффект дексаметазона может быть связан с частичной дистрофией мышечных волокон, особенно гликолитического типа, проявляющих более высокую чувствительность к ГК. В пользу возможных дистрофических изменений *m. tibialis anterior* крыс, получавших дексаметазон, свидетельствует наблюдаемое нами уменьшение ее массы (на 13 %) уже после 10 дней введения препарата. Однако данный механизм ослабления способности мышцы к выполнению внешней работы, по-видимому, не является основным, поскольку спустя первые 10 дней введения дексаметазона, несмотря на

уменьшение массы мышцы, объем выполняемой ей внешней работы значимо не отличался от контрольного, тогда как ТСМР возрастала (таблица 3.9), аналогично после 2-месячного периода введения ГК объем работы мышцы при первом тестовом тетаническом сокращении (период «До работы», таблица 3.7) не отличался от уровня контрольных животных, хотя масса мышцы оставалась сниженной на 11 % (таблица 3.7), а ТСМР нормализовалась (таблица 3.9).

Во-вторых, ослабление эрготропной функции мышцы при гиперкортицизме может быть связано с каким-либо фундаментальным механизмом сократительного акта. Таким механизмом может быть снижение энергетической стоимости механической работы мышцы. В таком случае следует ожидать, что при выполнении стандартной единицы внешней работы мышца будет тратить большее количество энергии, что равносильно снижению КПД. Именно такое предположение согласуется с результатами нашей работы: при экспериментальном гиперкортицизме показатель ТСМР, в том числе при выполнении утомляющей работы, всегда превышал уровень контроля. Выявленный факт может быть связан с понижением эффективности биологического окисления в мышечных волокнах, в частности, за счет активации так называемых «механизмов диссипации энергии» [196].

Наконец, в-третьих, результаты нашей работы указывают на возможность развития процесса определенной адаптации нервно-мышечной системы к длительному введению фиксированных доз синтетического ГК. В частности, это относится к животным 60ДМ-группы. Так, к этому периоду отмечена нормализация показателей объема работы мышцы и ТСМР. Однако такой эффект проявляется лишь в период «До работы» и исчезает при выполнении утомляющих тетанусов.

Нормализация энергетических параметров сокращения мышцы и положительная динамика ее массы по окончании 2-месячного периода введения дексаметазона свидетельствует об уменьшении к этому сроку деструктивных процессов в нервно-мышечной системе. Такого рода предположение согласуется с результатами исследований некоторых авторов [618, 769], указывающих на постепенное ослабление протеолиза мышечных белков при длительном введении ГК в организм.

В то же время, в процессе выполнения утомляющих тетанусов у животных ДМ-групп снижение объема внешней работы мышцы носит более выраженный характер (69-73 %) по сравнению с крысами контрольной группы (55 %); данный эффект не зависел от количества дней введения дексаметазона, что свидетельствует о высокой патофизиологической активности ГК в отношении работоспособности мышцы. Кроме того, при выраженном утомлении мышцы ТСМР всегда возрастала по сравнению с исходной величиной, и степень этого прироста была гораздо большей в ДМ-группах (от 104 % в 10ДМ-группе до 230 % в 40ДМ-группе), в сравнении с контролем (28 %).

При длительном введении дексаметазона (2 месяца) описанный эффект препарата ослабляется, хотя и остается четко выраженным. Данный феномен рассматривается с точки зрения формирования при экспериментальном гиперкортицизме патофизиологического

механизма – повышения энергетической стоимости мышечной работы как одного из факторов, способствующих развитию миопатии.

Резюмируя результаты наших исследований относительно эффектов однократно и длительно вводимых естественного ГК – гидрокортизона – и синтетического – дексаметазона – на периферическое звено нервно-мышечного аппарата, необходимо отметить следующее. И естественный, и синтетический ГК вызвали повышение возбудимости периферической части нервно-мышечного аппарата, которое регистрировалось только спустя 1 час после их парентерального введения, а также увеличение скорости тетанического сокращения и облегчение синаптической передачи, отмеченные уже через 1 час после введения и сохраняющиеся спустя сутки после однократной инъекции.

Вместе с тем, положительный эрготропный эффект на мышцу оказывал только гидрокортизон и только спустя 1 час после парентерального введения, но при этом наблюдалось укорочение периода максимальной работоспособности мышцы и уменьшение КПД мышечного сокращения. Через сутки после однократной инъекции гидрокортизона положительный эрготропный эффект нивелировался, но при этом наблюдалось удлинение периода субмаксимальной работоспособности мышцы. Все это указывает в пользу позитивных эффектов однократных доз гидрокортизона, как стрессового гормона на нервно-мышечный аппарат.

В отличие от естественного ГК, синтетический аналог – дексаметазон – не проявлял эрготропного действия и приводил к укорочению периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы через сутки после введения, а также существенному увеличению ТСМР, отмеченному уже через 1 час после введения препарата и сохранявшемуся спустя сутки после введения. Данные факты указывают в пользу нарушения энергетического обеспечения сократительного акта в мышечных волокнах даже после однократной инъекции дексаметазона.

Следовательно, несмотря на схожесть некоторых эффектов естественного и синтетического ГК на мышцу в случае однократного их введения, наблюдались и существенные отличия в их действии, указывающие на ухудшение КПД мышечного сокращения и работоспособности мышцы через сутки после введения синтетического аналога ГК.

В отличие от однократно вводимых, длительно вводимые дозы как естественного, так и синтетического ГК оказывали негативные эффекты на нервно-мышечный аппарат. В частности, под действием гидрокортизона наблюдалось снижение возбудимости периферического звена нервно-мышечного аппарата, признаки сниженной надежности синаптической передачи, исходной заблокированности синапсов и сниженной их лабильности. Кроме того, у животных, получивших 30 инъекций гидрокортизона, отмечалось ухудшение амплитудных и временных параметров одиночного и тетанического сокращений мышцы, а также энергетических ее показателей на фоне уменьшения мышечной массы и количества активируемых ДЕ. При этом продолжительность периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы при выполнении высокочастотной утомляющей работы значимо удлинялась относительно контроля.

В то же время, поскольку такое удлинение периодов работоспособности мышцы у животных 30Г-группы имело место на фоне уменьшения ее массы и количества активируемых ДЕ, а также ухудшения амплитудных и временных параметров одиночного сокращения, силы мышцы и величины внешней работы, но при этом увеличения ТСМР, наиболее вероятной его причиной являлось не улучшение энергообеспечения мышечных волокон, как спустя сутки после однократной дозы гидрокортизона, а увеличение удельной доли медленных мышечных волокон, задействованных в сокращении в связи с частичной дистрофией гликолитических мышечных волокон.

Длительно вводимый дексаметазон обуславливал ухудшение эргометрических параметров мышцы, ее устойчивости к утомлению и повышение энергетической стоимости мышечной работы. В то же время при длительном введении дексаметазона некоторая тенденция к нормализации энергетических параметров мышцы к окончанию 2-месячного периода его применения все же отмечалась, что указывает в пользу возможного развития адаптации нервно-мышечного аппарата к длительному введению ГК в фиксированной дозе.

3.2 Исследование характера функциональных изменений в нервно-мышечном аппарате крыс в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма

3.2.1 Оценка параметров М-ответа мышцы в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма при разных режимах стимуляции нервно-мышечного аппарата

Гиперкортицизм сопровождался нарушением основных параметров М-ответа мышцы – латентного периода, амплитуды и длительности, особенно выраженным спустя 30 дней введения дексаметазона. Образцы записей М-ответов животных разных групп приведены на рисунке 3.6.

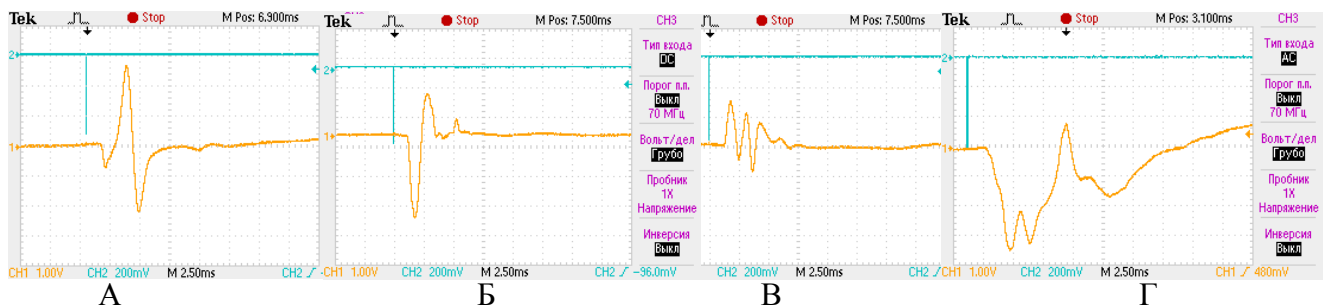


Рисунок 3.6 – Образцы записей одиночных М-ответов *m. tibialis anterior* контрольного животного (А) и крыс, получавших дексаметазон на протяжении 10 дней (Б), 30 дней (В) и 60 дней (Г)
Примечания – по каналу 2 (CH2) показана отметка времени, по каналу 1 (CH1) – запись М-ответа

Так, спустя первые 10 дней введения дексаметазона наблюдалось ($p < 0,05$ относительно контроля) укорочение латентного периода М-ответа на фоне неизменных амплитуды и длительности, у 20 % особей 10ДМ-группы регистрировались полифазные потенциалы

нормальной амплитуды, что является допустимым для мышцы (таблица 3.10). Количество активируемых ДЕ мышцы не претерпевало значимых изменений относительно контроля, тогда как масса мышцы значимо снижалась (на 9 %, $p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.11).

Таблица 3.10 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров М-ответа мышцы крыс контрольной и ДМ-групп

Группа животных	Параметры М-ответа							
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс		% полифазных потенциалов	
	исходный	после УР	исходная	после УР	исходная	после УР	исходный	после УР
К	1,2±0,05	1,3±0,06	2,9±0,33	1,7±0,25, (-36•)	5,9±0,41	7,6±0,62, (+38•)	0	0
10ДМ	1,1±0,01 [-12*]	1,4±0,07 (+34•)	2,5±0,37	1,5±0,17 (-39•)	6,9±0,98	14,8±1,86 (+113•), [+94*]	20	20
30ДМ	1,5±0,06 [+19*]	1,9±0,12 (+34•), [+45*]	1,8±0,20 [-31*]	1,0±0,18 (-47•)[-43*]	5,7±0,65	11,0±0,12 (+93•), [+45*]	40	20
60ДМ	1,4±0,11	2,0±0,16 (+38•), [+42*]	3,9±0,70	1,6±0,39 (-58•)	9,0±1,02 [+52*]	12,6±1,02 (+39•), [+60*]	40	20

Примечания – • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после выполнения утомляющей работы относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таблица 3.11 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы мышцы и количества активируемых ДЕ животных контрольной и ДМ-групп

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц	
		исходное (до УР)	после УР
К	399,8±6,81	14,1±1,21	10,4±0,91, (-26•)
10ДМ	365,5±8,77, [-9*]	13,5±1,07	9,8±0,87, (-28•)
30ДМ	363,9±8,50, [-9*]	8,1±0,95, [-43*]	5,3±0,61, [-49*], (-34•)
60ДМ	366,3±10,54, [-8*]	8,4±0,88, [-40*]	5,4±0,62, [-48*], (-36•)

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после выполнения утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Наблюдаемое нами укорочение латентного периода М-ответа, вероятнее всего, указывает в пользу облегчения синаптической передачи, обусловленного возможным увеличением частоты и амплитуды миниатюрных потенциалов [48], улучшением условий ресинтеза ацетилхолина [286] или повышением возбудимости мышечных волокон [101], наблюдаемыми другими исследователями на начальных этапах введения ГК. Кроме того, возможной причиной укорочения латентного периода М-ответа у крыс 10ДМ-группы может служить укорочение латентного периода и повышение возбудимости двигательных нервных

волокон, отмеченное в модельных экспериментах на животных другими специалистами [206]. В то же время в литературе встречаются и сообщения [665] относительно понижения возбудимости мышечных волокон и скорости проведения возбуждения по ним в мышце с преобладанием гликолитических мышечных волокон у здоровых добровольцев уже после 1 недели введения дексаметазона в терапевтической дозе.

По мере углубления гиперкортицизма, спустя 30 дней введения дексаметазона, отмечалось ухудшение параметров исходных М-ответов ($p < 0,05$ относительно контроля): удлинение латентного периода, уменьшение амплитуды на фоне неизменной длительности (таблица 3.10). Кроме того, у 40 % крыс 30ДМ-группы регистрировались полифазные М-ответы уменьшенной амплитуды (образец представлен на рисунке 3.6 В). Все эти изменения указывают в пользу замедления нервно-мышечной передачи, снижения возбудимости мышечных волокон и десинхронизации их возбуждения вследствие повышения гетерогенности, а также частичного выключения патологически измененных волокон из возбуждения. Появление низкоамплитудных полифазных М-ответов свидетельствует в пользу миопатических изменений в исследуемой мышце [44]. Кроме того, снижение амплитуды М-ответов на фоне неизменной длительности может быть следствием снижения МП мышечных волокон и дистрофических их изменений, сопровождающихся уменьшением их диаметра.

Наконец, одной из причин полифазии М-ответов может быть разная скорость проведения ПД по различным нервным волокнам двигательного нерва и, в частности, ее уменьшение в волокнах, поврежденных вследствие демиелинизации или патологии осевого цилиндра [44], а не только повышение степени функциональной неоднородности собственно мышечных волокон. В пользу возможности такого предположения свидетельствуют исследования некоторых специалистов [3, 4, 147, 664], наблюдавших признаки не только мио-, но и нейрогенного поражения нервно-мышечной системы у больных гиперкортицизмом, в том числе частичное повреждение аксонов и соответственно замедление проведения возбуждения по ним.

В то же время значимое относительно контроля снижение амплитуды М-ответов у животных 30ДМ-группы указывает в пользу первоочередного миогенного характера изменений, и, прежде всего, частичной дистрофии мышечных волокон. В пользу возможных дистрофических изменений мышечных волокон в исследуемой мышце крыс 30ДМ-группы свидетельствуют и наблюдаемое нами уменьшение относительно контроля массы мышцы (на 9 %, $p < 0,05$), которое сочеталось с уменьшением количества активируемых ее ДЕ (на 43 %, $p < 0,05$, таблица 3.11).

Учитывая результаты исследований других авторов, наблюдавших очаговые дистрофические изменения в скелетных мышцах, особенно гликолитического типа, при длительном введении ГК [801, 771], снижение возбудимости мышечных волокон [206], ослабление синаптической передачи за счет частичного блокирования ионных каналов холинорецепторов в постсинаптической мембране [286] или снижения их чувствительности к ацетилхолину [384], причинами удлинения латентного периода и уменьшения амплитуды М-

ответа у крыс 30ДМ-группы могут служить определенные патологические изменения, как на синаптическом уровне, так и в самих мышечных волокнах.

В то же время удлинение латентного периода М-ответа на фоне сниженной его амплитуды и уменьшение исходного количества активируемых ДЕ мышцы могут свидетельствовать не только в пользу дистрофических изменений мышечных волокон и рассинхронизации их возбуждения, но и частичного повреждения аксонов и соответственно замедления проведения возбуждения по ним. Способность терапевтических доз ГК замедлять проведение возбуждения по нервным и собственно мышечным волокнам, особенно гликолитического типа, была обнаружена в исследованиях других авторов [147, 664].

По окончании 2-месячного периода введения дексаметазона латентный период и амплитуда исходных М-ответов нормализовывались и значимо не отличались от контроля, тогда как длительность М-ответов существенно возрастала (на 64 %, $p < 0,01$ относительно контроля, таблица 3.10), а количество активируемых ДЕ мышцы и ее масса оставались уменьшенными в сравнении с контролем ($p < 0,05$, таблица 3.11). Кроме того, у 40 % особей 60ДМ-группы регистрировались полифазные потенциалы несколько уменьшенной амплитуды, несмотря на то, что средняя по группе амплитуда М-ответов значимо не отличалась от контроля (таблица 3.10). Данные факты указывает в пользу некоторой адаптации нервно-мышечного аппарата к длительному введению дексаметазона в постоянной дозе, но при этом и частичной сохранности нарушений у животных с полифазными М-ответами сниженной амплитуды.

Кроме того, увеличение длительности М-ответов на фоне нормальной их средней амплитуды, характерное для крыс 60ДМ-группы, может свидетельствовать о расширении ДЕ мышцы вследствие включения в их состав мышечных волокон соседних денервированных ДЕ. Причинами расширения ДЕ мышцы при миодистрофии могут служить как функциональные изменения, в частности, эфаптическая передача возбуждения от мышечных волокон одной ДЕ на мышечные волокна соседних ДЕ вследствие изменения их возбудимости, так и структурные нарушения, в том числе, расщепление мышечных волокон и компенсаторная иннервация разных участков одного и того же мышечного волокна, разделенного некротическим очагом [44]. В то же время, отсутствие увеличения амплитуды М-ответов на фоне их удлинения, если это удлинение вызвано компенсаторным коллатеральным спрутингом, свидетельствует в пользу низкой амплитуды ПД дегенеративно измененных мышечных волокон, вследствие чего, несмотря на возможное увеличение плотности мышечных волокон в составе ДЕ вследствие коллатерального спрутинга, не наблюдалось увеличения общей амплитуды М-ответов [484]. Данный факт еще раз доказывает сохранность некоторых дегенеративных изменений мышечных волокон в мышце животных 60ДМ-группы, обусловивших удлинение их М-ответов либо по причине десинхронизации возбуждения мышечных волокон в силу их гетерогенности, либо по причине увеличения плотности мышечных волокон в составе ДЕ вследствие компенсаторной реиннервации разных участков одного и того же мышечного волокна, разделенного

некротическим очагом. При этом нарушение синхронизации возбуждения мышечного волокна, как одна из причин удлинения М-ответов у крыс 60ДМ-групп, менее вероятна, чем вторая, поскольку амплитуда М-ответов при этом не уменьшалась.

С целью более детальной оценки степени патологических изменений в *m. tibialis anterior* в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма мы сочли необходимым проанализировать характер изменений параметров М-ответа после выполнения утомляющей работы, выступающей в роли своеобразного теста на выявление скрытых патологий в нервно-мышечном аппарате.

Анализ параметров М-ответа крыс контрольной и ДМ-групп после выполнения утомляющей работы (гладкое тетаническое сокращение с внешней нагрузкой 70 г до полного расслабления мышцы на фоне продолжающейся электрической стимуляции нервно-мышечного аппарата) показал большую выраженность изменений у животных ДМ-группы. Так, у животных 10ДМ-группы, несмотря на нормальные значения параметров исходного М-ответа, после выполнения утомляющей работы наблюдалось удлинение латентного периода М-ответа ($p < 0,05$ относительно исходного значения), не типичное для контрольных животных, и более выраженное, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), увеличение длительности М-волны (таблица 3.10).

Спустя 30-60 дней введения дексаметазона отмеченные более выраженные, по сравнению с контролем, изменения параметров М-ответа после выполнения утомляющей работы сохранялись (таблица 3.10). Более того, несмотря на нормализацию исходной амплитуды М-ответа у крыс 60ДМ-группы, степень ее уменьшения относительно исходного уровня после выполнения утомляющей работы превосходила таковую контроля ($p < 0,05$, таблица 3.10). Кроме того, для мышцы животных ДМ-групп было характерно и более выраженное, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), уменьшение количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы (таблица 3.11), что еще раз подтверждает более высокую утомляемость их мышцы и меньшую скорость ее восстановления после утомляющей работы.

Для более детальной оценки природы патологических изменений в нервно-мышечном аппарате животных, подвергавшихся длительному введению дексаметазона, необходимо проанализировать и ряд других параметров, а именно, оценить состояние синаптической передачи, в том числе ее надежность, выраженность посттетанического облегчения и потенциации, амплитудные и временные параметры одиночного и тетанического сокращений мышцы, а также характер изменения параметров одиночных сокращений после утомляющей работы.

В связи с этим на следующем этапе исследований мы сочли необходимым оценить устойчивость генерации М-ответов мышцей животных, подвергавшихся длительному введению дексаметазона, и на основании этого судить о надежности синаптической передачи. Для оценки надежности нервно-мышечной передачи мы использовали предложенную Б.М. Гехтом [44] методику, основанную на определении декремента амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при ритмической стимуляции малоберцового нерва с низкой частотой – 3-5 имп/с. Согласно Б.М. Гехту [44] именно при низкой частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата и

соответственно интервале между импульсами около 300 мс нарушения синаптической передачи, связанные с дефицитом медиатора или нарушением его кальцийзависимого высвобождения, начинают проявляться. В частности, при генерации первых М-ответов с низкой частотой (3-5 имп/с) количество выделяемого ацетилхолина несколько уменьшается, но в силу высокой надежности нервно-мышечной передачи это уменьшение количества выделяемого медиатора существенно не сказывается на ПКП, вследствие чего во всех мышечных волокнах возникают ПД нормальной амплитуды, и амплитуда М-ответа существенно не изменяется относительно таковой 1-го М-ответа в серии [44]. В случае же существенного снижения надежности нервно-мышечной передачи наблюдается декремент амплитуды М-ответов, превышающий 10 %.

Анализ характера изменения амплитуды М-ответов у животных ДМ-групп в процессе ритмической стимуляции нервно-мышечного аппарата с частотой 4 имп/с выявил у некоторых особей снижение надежности синаптической передачи, наиболее часто встречающееся спустя 30 дней введения синтетического ГК. Образцы записей серии М-ответов и одиночных сокращений *m. tibialis anterior* при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с приведены на рисунке 3.7.

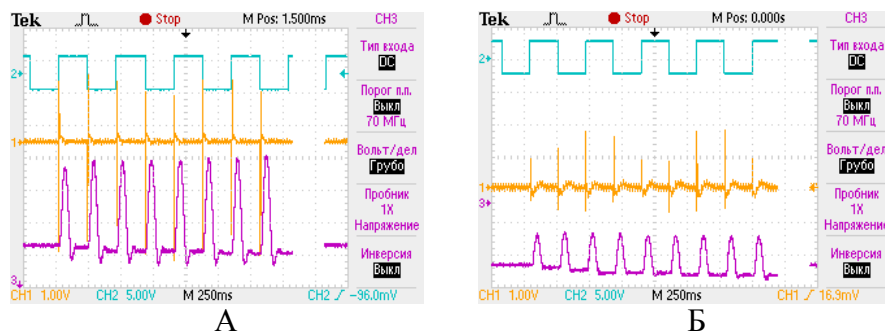


Рисунок 3.7 – Образцы записей серии М-ответов (канал 1, CH1) и соответствующих им одиночных сокращений (канал 3, CH3) *m. tibialis anterior* контрольного животного (А) и крысы, получавшей дексаметазон на протяжении 30 дней (Б) при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с)

Примечания – по каналу 2 (CH2) показан момент прохождения импульса электрического тока

Так, спустя первые 10 дней введения дексаметазона патологически значимый (превышающий 10 %) декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при стимуляции нервно-мышечного аппарата с низкой частотой (4 имп/с) наблюдался только у 1-го животного из 10, и в целом декремент амплитуды М-ответов в 10ДМ-группе значимо не отличался от контрольного (таблица 3.12). После выполнения утомляющей работы патологически значимый декремент амплитуды М-ответов не регистрировался ни у одного животного из 10ДМ-группы.

Спустя 30 дней введения дексаметазона патологически значимый декремент амплитуды М-ответов на фоне сниженной амплитуды 1-го М-ответа наблюдался у большинства особей группы (у 70 % животных до утомляющей работы) и до утомляющей работы значимо превосходил таковой контроля ($p < 0,05$, таблица 3.12). Вместе с тем, после выполнения утомляющей работы частота встречаемости патологически значимого декремента амплитуды

М-ответов у животных 30ДМ-группы существенно понижалась (до 30 %), и декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с) значимо не отличался от контрольного (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и ее декремент (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с) в мышце животных контрольной и ДМ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %
К	2,5±0,21	2,4; 2,6 {0,7; 4,2}	0	1,6±0,22 (-37●)	1,9; 1,6 {-0,4; 3,4}	0
10ДМ	2,4±0,27	-5,7; -5,2 {-11,5; 0,3}	10	1,6±0,23 (-33●)	-6,8; -5,9 {-14,0; 0,6}	10
30ДМ	1,7±0,22 [-33*]	-19,5; -17,9 {-25,2; -9,1} °	70	1,0±0,15 (-38●), [-36*]	-8,8; -9,2 {-17,6; 0,4}	30
60ДМ	2,5±0,25	-10,4; -11,5 {-15,0; -5,4} °	40	1,1±0,22 (-56●)	-1,6; -3,1 {-9,1; 3,2}	10

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница декремента амплитуды М-ответа относительно такового контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни); УР – утомляющая работа

По окончании 2-месячного периода введения дексаметазона, несмотря на нормализацию амплитуды исходных М-ответов, патологически значимый декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при низкой частоте стимуляции малоберцового нерва у части животных все же сохранялся (у 40 % особей до выполнения утомляющей работы). В целом декремент амплитуды М-ответов у крыс 60ДМ-группы до утомляющей работы значимо отличался от контрольного значения ($p < 0,05$, таблица 3.12). Вместе с тем, после выполнения утомляющей работы частота патологически значимого декремента амплитуды М-ответов у животных 60ДМ-группы существенно снижалась (до 10 %), и декремент амплитуды М-ответов значимо не отличался от контрольного. В основе такого снижения частоты встречаемости патологически значимого декремента амплитуды М-ответа после утомляющей работы могут лежать две причины. Во-первых, полное выключение части патологически измененных мышечных волокон из возбуждения после утомления. Во-вторых, частичное включение в работу предварительно заблокированных синапсов.

Патологически значимый (превышающий 10 %) декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при низкой частоте стимуляции нерва, согласно Гехту Б.М. [44], следует рассматривать как проявление сниженной надежности синаптической передачи, в основе которой могут лежать уменьшение амплитуды ПКП [290], блокада каналов холинорецепторов [286] и другие эффекты длительно вводимых ГК.

Мнения других специалистов относительно надежности нервно-мышечной передачи при гиперкортицизме противоречивы. Так, если в одних экспериментах [146, 160, 916] получены факты облегчения и усиления секреции медиатора пресинаптическим полюсом, то в других [206] – напротив, возможного его дефицита, затруднения экзоцитоза и снижения надежности синаптической передачи.

В ряде работ [47, 48, 436, 978] показана зависимость эффекта гидрокортизона на синаптический аппарат от длительности его введения в организм: в частности, первоначальное облегчающее действие, реализующееся за счет ослабления ингибиторного влияния АТФ на экзоцитоз медиатора, и последующее угнетающее влияние, обусловленное нарушениями в пресинаптическом аппарате.

С целью более детального изучения возможных причин снижения надежности синаптической передачи при длительном введении дексаметазона, мы сочли необходимым проанализировать степень посттетанического облегчения, которую оценивали по приросту амплитуды М-ответа сразу после 6-секундного гладкого тетануса с малой нагрузкой (20 г) относительно исходной амплитуды М-ответа (перед тетанусом).

Согласно Гехту Б.М. [44], существенное увеличение амплитуды М-ответа после 6-секундного тетануса относительно сниженной исходной амплитуды свидетельствует в пользу посттетанического облегчения, обусловленного включением в возбуждение после тетануса исходно не работавших мышечных волокон. Кроме того, в основе посттетанического облегчения может лежать накопление большого количества кальция в пресинаптических терминалях нервных волокон, усиливающего экзоцитоз медиатора (при условии нормального его ресинтеза в момент активности синапса и соответственно наличия доступного для высвобождения медиатора в пресинаптической терминали).

Анализ изменения амплитуды М-ответов до и после 6-секундного гладкого тетануса у животных ДМ-групп показал следующее. Амплитуда исходных М-ответов (до тетануса) спустя первые 10 дней введения дексаметазона значимо не отличалась от контроля, и степень ее изменения после 6-секундного тетануса относительно исходной была сопоставима с таковой контроля (таблица 3.13). Данный факт указывает в пользу отсутствия заблокированности синапсов спустя первые 10 дней введения дексаметазона.

Вместе с тем, по мере дальнейшего развития гиперкортицизма, спустя 30 и 60 дней введения дексаметазона, амплитуда исходных М-ответов (до тетануса) была значимо ниже, чем у контроля ($p < 0,05$), а степень прироста этой амплитуды после 6-секундного тетануса

существенно превосходила таковую контроля ($p < 0,05$, таблица 3.13). В результате амплитуда М-ответов животных 30ДМ- и 60ДМ-групп после тетануса значимо не отличалась от контрольного значения после тетануса (таблица 3.13). Данный факт указывает в пользу выраженного посттетанического облегчения у крыс, получавших дексаметазон на протяжении 30 и 60 дней, и, поскольку это облегчение имело место на фоне сниженной относительно контроля амплитуды исходных М-ответов, наиболее вероятной его причиной является частичная исходная заблокированность синапсов.

Таблица 3.13 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степень ее изменения (в % относительно исходного значения, \bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) после 6-секундной тетанизации в мышце животных контрольной и ДМ-групп

Группа животных	Амплитуда М-ответа исходная, мВ	Амплитуда М-ответа после 6-секундной тетанизации, мВ	Процентное изменение амплитуды М-ответа после тетануса к исходной	% особей, у которых амплитуда М-ответа после тетануса относительно исходной		
				возрастала	уменьшалась	не изменялась
К	3,1±0,24	2,8±0,28	-10,9; -11,2 {-15,1; -6,0}	10	70	20
10ДМ	2,5±0,35	2,4±0,33	-6,0; -7,2 {-13,1; 1,9}	30	60	10
30ДМ	1,1±0,25, [-65*]	2,0±0,51	83,9; 76,8 {40,8; 120,3} °	80	20	0
60ДМ	1,9±0,31, [-39*]	3,0±0,51	57,3; 62,4 {30,1; 81,5} °	90	0	10

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница процентного изменения амплитуды М-ответа после тетануса относительно исходной в опытной группе статистически значима относительно такового контроля ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Обычно в такой ситуации уменьшается или вообще исчезает декремент амплитуды М-ответа после тетануса относительно декремента до тетанизации. Причем, чем больше степень уменьшения амплитуды исходного М-ответа и декремент до тетанизации, тем, как правило, выше прирост амплитуды М-ответа после тетануса относительно исходной амплитуды [44].

В условиях нашего эксперимента повторно декремент амплитуды М-ответа при низкой частоте стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с) определялся не сразу после 6-секундного тетануса, а после выполнения утомляющей работы, предполагающей сокращение мышцы в режиме гладкого тетануса вплоть до почти полного ее расслабления, несмотря на продолжающуюся электрическую стимуляцию нерва. Как уже было отмечено ранее, частота патологически значимого декремента амплитуды М-ответа после утомляющей работы у всех ДМ-групп уменьшалась в сравнении с исходной (таблица 3.12). При этом амплитуда М-ответа у крыс 10ДМ- и 30ДМ-групп уменьшалась после утомляющей работы относительно исходной примерно в такой же степени, как и у контроля, тогда как у животных 60ДМ-группы – в гораздо большей степени, чем у контроля (таблица 3.12).

Исчезновение патологически значимого декремента амплитуды М-ответа у части особей 30ДМ-групп после утомления может быть связано с полным исключением патологически измененных мышечных волокон из возбуждения после утомляющей работы на фоне нормализации работы других, характеризовавшихся исходной заблокированностью синапсов. При этом исключение части патологически измененных мышечных волокон из возбуждения после утомляющей работы может быть связано не только с повышенной утомляемостью самих мышечных волокон, но и синапсов вследствие как пре- (нарушение ресинтеза медиатора), так и постсинаптических (десенситизация холинорецепторов или уменьшение их плотности) изменений. В пользу возможного включения в возбуждение исходно заблокированных синапсов на фоне исключения других патологически измененных мышечных волокон после утомляющей работы у животных 30ДМ-группы свидетельствует тот факт, что амплитуда исходного М-ответа в серии у животных 30ДМ-группы уменьшалась после утомляющей работы примерно в такой же степени, как и у контроля, и после тетануса не отличалась от соответствующего контрольного значения, несмотря на то, что исходная амплитуда М-ответа (до тетануса) у животных 30ДМ-группы была значимо ниже контрольной.

У крыс 60ДМ-группы исходно нормальная амплитуда 1-го М-ответа в серии при раздражении малоберцового нерва с низкой частотой (4 имп/с) после утомляющей работы уменьшалась относительно исходного значения в гораздо большей степени, чем у контроля (таблица 3.12). В то же время, посттетаническое облегчение у этих животных оставалось в большей степени выраженным, чем у контроля (таблица 3.13), что отражает возможное включение в работу после тетануса исходно заблокированных мышечных волокон. Оба эти факта дают основание полагать, что более выраженное снижение амплитуды 1-го М-ответа в серии после утомляющей работы у крыс 60ДМ-группы, в сравнении с контролем, на фоне возможного включения исходно заблокированных мышечных волокон после утомляющей работы свидетельствует в пользу одновременного исключения части мышечных волокон из возбуждения вследствие их сильного утомления.

Как уже обсуждалось ранее, у животных ДМ-групп после утомляющей работы частота патологически значимого декремента амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва снижалась, но все же у некоторых особей в 30ДМ- и 60ДМ-группах патологически значимый декремент амплитуды М-ответов после утомляющей работы сохранялся. При этом у тех животных ДМ-групп, у которых патологически значимый декремент амплитуды М-ответа после утомляющей работы все же сохранялся, амплитуда 1-го М-ответа в серии после утомляющей работы уменьшалась в гораздо большей степени, чем у особей, у которых патологически значимый декремент после утомляющей работы исчезал. Данный факт свидетельствует в пользу посттетанической депрессии у части особей, для которых было характерно сохранение патологически значимого декремента амплитуды М-ответов после утомляющей работы. В основе посттетанической депрессии может лежать

истощение запасов готового к высвобождению медиатора в пресинаптической терминали после тетанической активности [44].

Таким образом, у части животных ДМ-групп наблюдались признаки исходной заблокированности синапсов, тогда как у других – посттетанической депрессии, обусловленной некоторым дефицитом медиатора и более быстрым синаптическим истощением после утомляющей работы. И те, и другие расстройства обусловлены пресинаптическими нарушениями.

В связи с тем, что у животных ДМ-групп выявлялись признаки сниженной надежности синаптической передачи, в основе которых могут лежать как пре-, так и постсинаптические нарушения, на следующем этапе для более полной оценки функционального состояния синаптического аппарата мы сочли необходимым исследовать характер изменения амплитуды М-ответов при стимуляции малоберцового нерва с оптимальной частотой – 30 имп/с.

Согласно Б.М. Гехту [44], слишком сильное облегчение или выраженная депрессия синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нерва позволяет выявить заблокированность синапсов, обусловленную пресинаптическими нарушениями, или возможные постсинаптические патологии. Так, в случае существенного повышения амплитуды М-ответов, превышающего 30 % относительно амплитуды исходного, характеризующегося сниженной амплитудой, говорят о патологически значимом облегчении нервно-мышечной передачи [44, 623]. В основе такого облегчения лежат определенные пресинаптические нарушения – дефицит медиатора или затруднение его высвобождения из пресинаптических окончаний мотонейронов [623].

Существенное уменьшение амплитуды М-ответов, превышающее 25 % относительно амплитуды 1-го, при стимуляции нервно-мышечного аппарата с частотой 30 имп/с свидетельствует в пользу патологической депрессии синаптической передачи, отражающей возможные постсинаптические нарушения – блокаду каналов холинорецепторов, уменьшение их плотности или чувствительности к ацетилхолину [44, 623].

Анализ характера изменения амплитуды М-ответов в процессе их генерации с частотой 30 в секунду у животных контрольной группы и крыс, получавших дексаметазон, показал следующее. У крыс контрольной группы патологически значимое облегчение или депрессия синаптической передачи вообще не встречались ни до, ни после утомляющей работы мышцы (таблицы 3.14, 3.15, образцы записей серии М-ответов мышцы животных разных групп при частоте стимуляции 30 имп/с приведены на рисунке 3.8).

Длительное введение дексаметазона сопровождалось появлением случаев, как патологически значимого облегчения, так и депрессии синаптической передачи. При этом максимальная частота случаев патологически значимого облегчения синаптической передачи отмечалась спустя 30 дней введения дексаметазона. Так, спустя первые 10 дней введения дексаметазона амплитуда исходных М-ответов мышцы еще не претерпевала значимых изменений относительно контроля, а выраженное облегчение синаптической передачи в процессе ритмической стимуляции нервно-мышечного аппарата с оптимальной частотой

(30 имп/с) наблюдалось у 30 % особей до утомляющей работы и у 50 % особей после утомляющей работы (таблица 3.14). В целом, средний по 10ДМ-группе прирост амплитуды М-ответов в процессе ритмической стимуляции малоберцового нерва с оптимальной частотой, как до, так и после выполнения утомляющей работы превышал 30 % и был значимо выше соответствующих контрольных значений ($p < 0,05$, таблица 3.14).

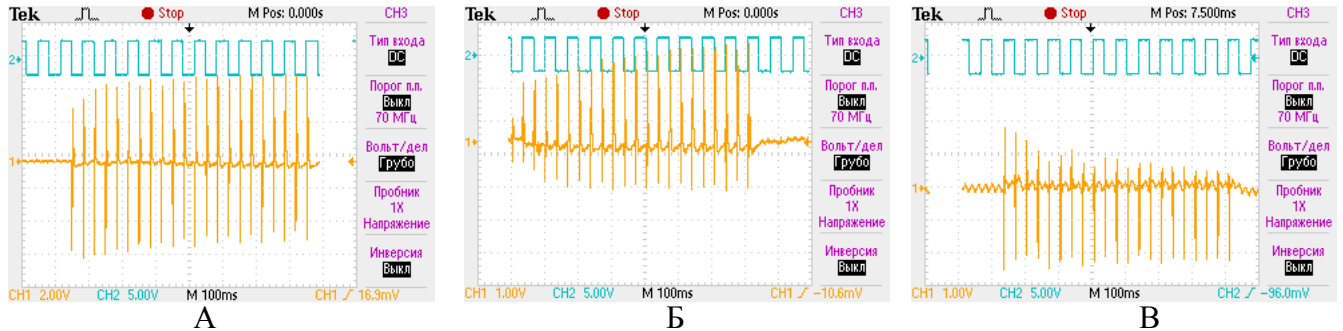


Рисунок 3.8 – Образцы записей М-ответов *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (А) и животных, получавших дексаметазон на протяжении 30 дней (Б, В), при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с

Примечания – по каналу 1 (СН1) показана серия М-ответов мышцы, а по каналу 2 (СН2) – момент прохождения импульсов раздражающего тока

Таблица 3.14 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степень облегчения синаптической передачи (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) в мышце животных контрольной и ДМ-групп при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с)

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда да 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %
К	2,4±0,21	11,1; 12,4 {6,2; 17,4}	0	1,5±0,19 (-38●)	18,2; 19,1 {9,7; 24,8}	0
10ДМ	2,7±0,33	34,4; 29,7 {20,7; 45,1} °	30	1,7±0,33 (-36●)	40,5; 37,9 {28,5; 49,6} °	50
30ДМ	1,7±0,21, [-31*]	37,8; 35,2 {24,2; 49,3} °	50	0,9±0,15, [-40*] (-46●)	47,2; 43,2 {39,0; 58,4} °	70
60ДМ	2,9±0,34	8,1; 17,6 {3,5; 19,6}	20	1,3±0,24 (-55●)	12,6; 27,2 {4,2; 33,0}	40

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени облегчения синаптической передачи относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни); УР – утомляющая работа

Наблюдаемое нами более выраженное, чем у контроля, облегчение синаптической передачи у животных 10ДМ-группы, которое имело место на фоне нормальной амплитуды 1-го М-ответа, очевидно, не связано с заблокированностью синапсов, а может быть следствием облегчающего эффекта ГК на экзоцитоз медиатора, реализующегося через ослабление тормозного действия АТФ на этот процесс [54]. В пользу отсутствия исходной заблокированности синапсов у крыс 10ДМ-группы свидетельствует и обсуждаемое нами ранее нормальное (соответствующее контролю) посттетаническое облегчение (таблица 3.13).

По мере углубления ятрогенного гиперкортицизма, спустя 30 дней введения дексаметазона, наблюдалось уменьшение амплитуды исходных М-ответов мышцы, и патологически значимое облегчение синаптической передачи встречалось еще чаще: у 50 % особей до выполнения утомляющей работы и 70 % особей после ее выполнения (таблица 3.14). Степень облегчения синаптической передачи в 30ДМ-группе превышала 30 % и оказалась значимо выше уровня контроля ($p < 0,05$).

По окончании 2-месячного периода введения дексаметазона амплитуда исходных М-ответов нормализовывалась, патологически значимое облегчение синаптической передачи наблюдалось только у 20 % особей до утомляющей работы, но его частота несколько увеличивалась после выполнения утомляющей работы (до 40 %) на фоне более существенного, чем у контроля, снижения амплитуды 1-го М-ответа в серии после утомляющей работы относительно исходного значения (таблица 3.14). В то же время, степень облегчения синаптической передачи в 60ДМ-группе не превышала 30 % и значимо не отличалась от контрольного уровня ни до, ни после утомляющей работы.

Таким образом, патологически значимое облегчение синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) наиболее часто встречалась спустя 30 дней введения синтетического ГК, и, поскольку оно имело место на фоне сниженной амплитуды 1-го М-ответа в серии, наиболее вероятной его причиной служит исходная заблокированность синапсов, обусловленная возможным дефицитом медиатора или затруднением его кальцийзависимого экзоцитоза [206].

Появление случаев выраженного облегчения синаптической передачи на фоне относительно нормальной амплитуды 1-го М-ответа в серии у крыс 60ДМ-группы может также, как в 30ДМ-группе, отражать исходную заблокированность синапсов, поскольку нормализация амплитуды их М-ответов, скорее всего, связана с увеличением плотности ДЕ за счет коллатерального спрутинга, поскольку сочеталась с существенным удлинением М-ответов (таблица 3.10).

В пользу возможной исходной заблокированности синапсов у животных 30ДМ- и 60ДМ-групп, как уже обсуждалось ранее, свидетельствуют и уменьшение частоты встречаемости патологически значимого декремента амплитуды М-ответов после утомляющей работы относительно такового до утомляющей работы, а также гораздо более выраженное, чем у контроля, посттетаническое облегчение (таблицы 3.12, 3.13).

Кроме того, еще одной возможной причиной выраженного облегчения синаптической передачи у животных ДМ-групп может служить снижение активности холинэстеразы под действием ГК. Несмотря на противоречивость литературных данных относительно влияния ГК на активность данного фермента в нервно-мышечных синапсах, ряд авторов [288, 297, 393, 543] все же указывают в пользу ингибирующего эффекта ГК и их аналогов (в частности, дексаметазона).

Патологически значимая депрессия синаптической передачи у животных ДМ-групп встречалась реже облегчения. Так, спустя первые 10 дней введения дексаметазона она была характерна для 20 % особей группы как до, так и после выполнения утомляющей работы (таблица 3.15). Средняя по 10ДМ-группе степень депрессии синаптической передачи не достигала и 25 % и значимо не отличалась от уровня контроля.

Таблица 3.15 – Значения степени депрессии синаптической передачи (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) в мышце животных контрольной и ДМ-групп при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с)

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %
Контроль	-5,7; -6,4 {-8,6; 0}	0	-8,1; -10,2 {-16,9; -2,0}	0
10ДМ	-12,0; -9,8 {-18,8; -3,2}	20	-12,9; -17,5 {-23,9; -5,5}	20
30ДМ	-19,5; -22,6 {-34,9; -11,4} °	30	-24,7; -26,1 {-34,1; -18,8} °	40
60ДМ	-23,9; -20,5 {-33,3; -9,7} °	30	-26,5; -26,7 {-36,9; -18,0} °	40

Примечания – ° – разница степени депрессии синаптической передачи относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни); УР – утомляющая работа

По мере дальнейшего прогрессирования гиперкортицизма, спустя 30 дней введения дексаметазона, патологически значимая депрессия синаптической передачи встречалась уже несколько чаще, в сравнении с 10ДМ-группой: у 30 % особей до утомляющей работы и у 40 % после ее выполнения (таблица 3.15). Средняя по 30ДМ-группе степень депрессии синаптической передачи не достигала 25 %, но значимо превосходила контрольный уровень. По окончании 2-месячного периода введения дексаметазона сохранялась та же картина, что и в 30ДМ-группе.

В основе наблюдаемой у некоторых животных ДМ-групп патологически значимой депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата могут лежать определенные постсинаптические нарушения: уменьшение плотности холинорецепторов или их чувствительности к ацетилхолину, в том числе в связи с выраженным его накоплением в синаптической щели по мере ритмической активности синапса [44]. Отчасти такое накопление медиатора в синаптической щели при ритмической активности синапса, предопределяющее десенситизацию холинорецепторов, может быть вызвано понижением

активности холинэстеразы под действием ГК, о чем свидетельствуют данные других исследователей [288, 297, 393, 543].

В пользу возможных постсинаптических нарушений при длительном введении в организм ГК свидетельствуют и другие авторы. В частности, в литературе имеются сведения относительно снижения чувствительности постсинаптической мембраны к ацетилхолину [47, 48, 146, 161], ее деполяризации, увеличении входного сопротивления и постоянной времени [47, 48, 161], уменьшении амплитуды миниатюрных ПКП и вызванных потенциалов без изменения их квантового состава [381], снижении амплитуды и времени спада постсинаптических ответов из-за блокирования холинорецепторов [145, 385], частичного блокирования ионных каналов холинорецепторов [286] под действием терапевтических доз ГК.

В связи с тем, что при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата нами были выявлены определенные пре- и постсинаптические нарушения у животных ДМ-групп, на следующем этапе исследований мы сочли необходимым оценить лабильность синаптической передачи, раздражая малоберцовый нерв электрическими стимулами с плавно нарастающей частотой стимуляции – от 0,2 до 70 имп/с (образцы записей представлены на рисунке 3.9). На основании полученных записей определяли амплитуду 1-го М-ответа в серии и ее изменение (в %) относительно 1-го в диапазоне частот стимуляции нерва 30-50 имп/с (оптимальная для нервно-мышечного аппарата частота) и 70 имп/с (высокая частота).

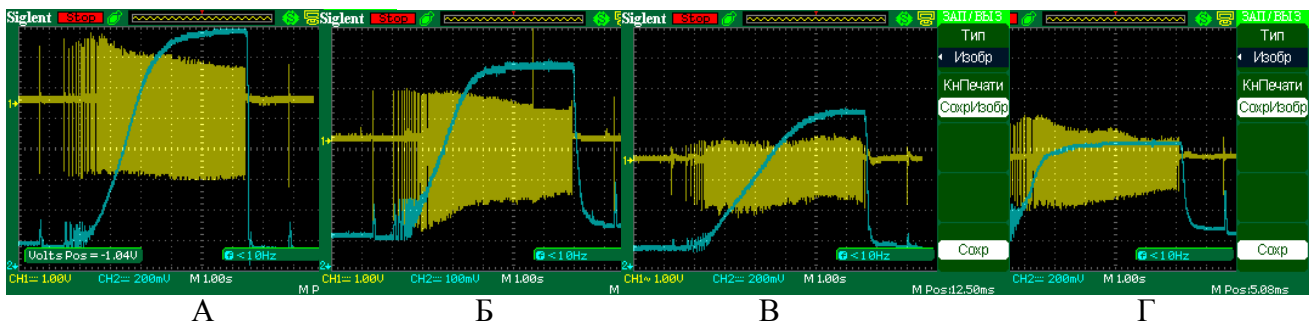


Рисунок 3.9 – Образцы записей М-ответов и сокращений *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (А) и животных, получавших дексаметазон на протяжении 10 дней (Б), 30 дней (В) и 60 дней (Г), при стимуляции малоберцового нерва импульсами нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с, внешняя нагрузка – 20 г)

Примечания – по каналу CH1 показана серия М-ответов мышцы, а по каналу CH2 – эргограмма мышцы

Анализ полученных данных показал следующее. У животных контрольной группы в диапазоне разных частот стимуляции нерва (30-50 имп/с и 70 имп/с) наблюдались некоторые физиологические колебания амплитуды М-ответов, не достигавшие статистически значимого характера относительно амплитуды 1-го М-ответа в серии (таблица 3.16).

Введение дексаметазона обуславливало более существенные, в сравнении с контролем, колебания амплитуды М-ответа в диапазоне различных частот раздражения нервно-мышечного

аппарата. Так, у животных 10ДМ-группы амплитуда 1-го М-ответа в серии значимо не отличалась от контроля; при частоте стимуляции малоберцового нерва 30-50 имп/с она несколько возрастала, но, как и у контрольных животных, этот прирост не имел статистически значимых отличий от исходного уровня (таблица 3.16). Вместе с тем, степень этого прироста оказалась значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

При высокой частоте стимуляции нерва (70 имп/с) у животных 10ДМ-группы наблюдалось некоторое уменьшение амплитуды М-ответов, которое, подобно контрольным особям, не носило статистически значимых различий относительно амплитуды 1-го М-ответа в серии, но значимо превосходило таковое в контрольной группе ($p < 0,05$, таблица 3.16). Таким образом, несмотря на отсутствие значимых различий в амплитуде 1-го М-ответа в серии между животными К- и 10ДМ-групп, спустя первые 10 дней введения дексаметазона все же наблюдалась бóльшая, чем у контроля, степень повышения и понижения амплитуды М-ответов относительно исходного значения в диапазоне соответственно оптимальной (30-50 имп/с) и высокой (70 имп/с) частоты раздражения малоберцового нерва.

Таблица 3.16 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы по мере увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата от 0,2 до 70 имп/с у животных контрольной и ДМ-групп

Группа животных	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ (при частоте стимуляции 0,2 имп/с)	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) в процессе развития сокращения	
		при частоте стимуляции 30-50 имп/с	при частоте стимуляции 70 имп/с
К	2,2±0,24	16,8; 18,1 {9,1; 22,3}	-3,9; -4,6 {-8,1; -0,6}
10ДМ	1,8±0,22	33,3; 31,4 {29,0; 39,1} °	-17,8; -20,1 {-28,2; -9,6} °
30ДМ	1,2±0,14, [-46*]	75,0; 69,5 {46,2; 97,0} •°	-41,4; -39,2 {-50,3; -26,9} •°
60ДМ	1,9±0,20	47,9; 49,1 {30,3; 58,5} •°	-34,6; -32,8 {-45,3; -21,4} •°

Примечания – при выполнении тетанического сокращения мышца поднимала груз массой 20 г; * – в квадратных скобках указана статистически значимая ($p < 0,05$) разница показателя относительно контрольной группы (в %); • – изменение амплитуды М-ответа относительно таковой 1-го в серии статистически значимо ($p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

По мере дальнейшего углубления гиперкортицизма, спустя 30 дней введения дексаметазона, наблюдалось значимое относительно контроля понижение амплитуды 1-го М-ответа в серии (на 46 %, $p < 0,05$) и гораздо более выраженные, чем у контроля, колебания амплитуды М-ответов при разных частотах стимуляции малоберцового нерва (таблица 3.16). Так, у животных 30ДМ-группы сниженная относительно контроля амплитуда 1-го М-ответа в серии при оптимальной частоте раздражения малоберцового нерва (30-50 имп/с) значимо увеличивалась относительно исходной (на 75 %, $p < 0,05$). Причем степень этого прироста существенно превосходила соответствующее колебание у контроля ($p < 0,05$). При высокой частоте стимуляции малоберцового нерва (70 имп/с)

наблюдалось существенное понижение амплитуды М-ответов относительно таковой 1-го (на 41 %), и степень этого снижения значительно превосходила таковую контроля ($p < 0,05$).

Существенный прирост у животных 30ДМ-группы амплитуды М-ответов относительно 1-го, который характеризовался сниженной, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), амплитудой, в диапазоне частот 30-50 имп/с может быть связан с заблокированностью синапсов, обусловленной пресинаптическими нарушениями. Как уже обсуждалось ранее, подобные изменения проявлялись и при нанесении на малоберцовый нерв серии импульсов с частотой 30 в секунду в виде патологически значимого облегчения синаптической передачи на фоне сниженной относительно контроля амплитуды 1-го М-ответа в серии (таблица 3.14). Кроме того, в пользу исходной заблокированности синапсов у животных ДМ-групп свидетельствует и гораздо более выраженное в сравнении с контролем посттетаническое облегчение (таблица 3.13).

Наблюдаемое нами у животных 30ДМ-группы гораздо более выраженное, чем у контроля, снижение амплитуды М-ответов при высокой частоте стимуляции малоберцового нерва (70 имп/с) указывает в пользу сниженной лабильности синапсов.

По окончании 2-месячного периода введения дексаметазона амплитуда 1-го М-ответа в серии значимо не отличалась от контрольного уровня, но гораздо более выраженные ее колебания при разных частотах стимуляции малоберцового нерва сохранялись (таблица 3.16), что указывает в пользу сохранности признаков заблокированности синапсов и более низкой их лабильности у части животных 60ДМ-группы.

Как уже отмечалось ранее, для животных 60ДМ-группы, подобно 30ДМ-группе, было характерно гораздо более выраженное, в сравнении с контролем, посттетаническое облегчение (таблица 3.13), и у части особей (20 % до утомляющей работы и 40 % после утомляющей работы) наблюдалось патологически значимое облегчение синаптической передачи при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с (таблица 3.14). Эти признаки также косвенно свидетельствуют в пользу сохранности исходной заблокированности синапсов. Нормализация же амплитуды исходных М-ответов мышцы у крыс 60ДМ-группы, как уже обсуждалось ранее, происходила на фоне существенного их удлинения (таблица 3.10). Наблюдаемые нами косвенные признаки заблокированности синапсов, по крайней мере, у части животных 60ДМ-группы свидетельствуют в пользу того, что нормализация амплитуды М-ответа не была связана с нормализацией амплитуды ПД мышечных волокон и их функционального состояния, а вызвана, скорее всего, увеличением плотности мышечных волокон в составе ДЕ вследствие компенсаторного спрутинга расщепленных некротическими очагами участков мышечных волокон.

В связи с тем, что у животных ДМ-групп были выявлены признаки снижения лабильности синаптической передачи на следующем этапе представляло интерес проанализировать характер изменения амплитуды М-ответов мышцы при стимуляции нервно-мышечного аппарата с высокой частотой (70 имп/с) в динамике выполнения мышцей утомляющей работы в режиме гладкого тетануса с внешней нагрузкой 70 г (образцы записей представлены на рисунке 3.10). На основании

изменений амплитуды М-ответов при таком режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата можно судить о его утомляемости и отчасти лабильности.

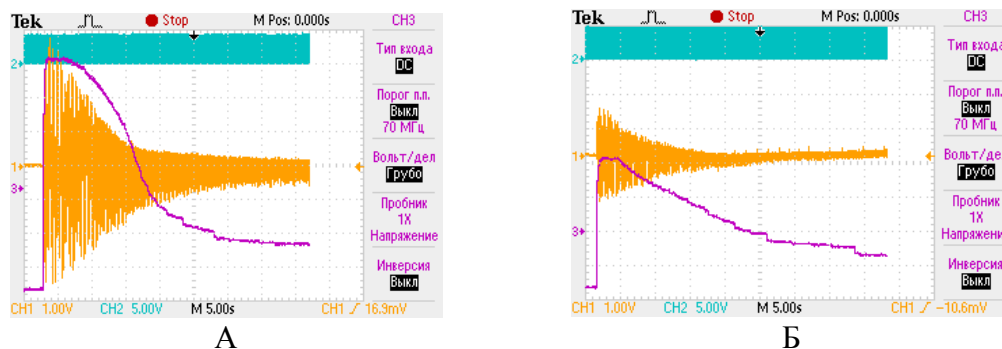


Рисунок 3.10 – Образцы записей М-ответов и сокращений *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (А) и животного, получавшего дексаметазон на протяжении 30 дней (Б), при стимуляции малоберцового нерва сверхпороговыми электрическими импульсами с частотой 70 имп/с (внешняя нагрузка – 70 г) до почти полного расслабления на фоне продолжающейся стимуляции
Примечания – по каналу CH1 показана серия М-ответов мышцы, а по каналу CH2 – эргограмма мышцы

Анализ изменения амплитуды М-ответов по мере выполнения мышцей утомляющей работы показал следующее. У животных контрольной и ДМ-групп по мере развития утомления вследствие выполнения мышцей тетанической работы с внешней нагрузкой (70 г) амплитуда тетанического сокращения и М-ответов снижалась примерно в равной мере (таблица 3.17). Полученный факт согласуется с мнением других исследователей [395], согласно которому при стимуляции нервно-мышечного аппарата с высокой частотой (80-100 имп/с) в развитии утомления на первый план выступает снижение амплитуды М-волны, что является лимитирующим фактором поддержания дальнейшей работы мышцы (это т.н. утомление высокой частоты). При этом наиболее характерными причинами снижения амплитуды М-волны в процессе утомления служат, прежде всего, накопление калия в межклеточных щелях, деполяризация мембраны мышечных волокон и уменьшение амплитуды ПД мышечных волокон [623].

Изменение амплитуды М-ответов в процессе выполнения утомляющей работы у животных ДМ-групп имело некоторые особенности в сравнении с контролем. Так, уже после первых 10 дней введения дексаметазона снижение амплитуды М-ответов на заключительных этапах работы мышцы, при снижении амплитуды ее сокращения на 50 % и 80 %, было в большей степени выражено, чем у контроля ($p < 0,05$, таблица 3.17), что указывает в пользу более выраженных энергетических нарушений в мышце при выполнении утомляющей работы, сопровождающихся нарушением откачивания кальция из цитозоля мышечных волокон и развитием их контрактуры.

Спустя 30 дней введения дексаметазона, наряду с более выраженным снижением амплитуды М-ответов на заключительных этапах утомления, наблюдалось и более выраженное, чем у контроля, снижение амплитуды М-ответов относительно исходной при достижении мышцей максимальной амплитуды тетануса (таблица 3.17). Кроме того, для крыс 30ДМ-группы

было характерно уменьшение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), как амплитуды 1-го М-ответа в серии, так и максимально достижимой амплитуды тетануса (таблица 3.17). Отмеченное сочетанное уменьшение амплитуды М-ответов и максимально достижимой амплитуды тетануса может быть следствием рассинхронизации возбуждения и сокращения мышечных волокон по причине повышения функциональной неоднородности мышцы, уменьшения количества нормальных мышечных волокон, участвующих в возбуждении и сокращении, вследствие дегенеративных изменений части мышечных волокон и других причин.

Таблица 3.17 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы в момент ее тетанической утомляющей работы у животных контрольной и ДМ-групп

Группа животных	Максимальная амплитуда тетанического сокращения ($\bar{X} \pm m$), мм	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) на разных этапах тетанической работы		
			при максимальной амплитуде тетанического сокращения	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 50 % относительно максимальной	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 80 % относительно максимальной
К	9,6±1,17	2,4±0,23	-9,8; -10,9 {-17,8; -3,7}	-68,6; -69,4 {-73,5; -61,9}	-87,0; -85,4 {-90,7; -81,6}
10ДМ	10,1±1,44	2,4±0,39	-21,6; -23,2 {-32,6; -7,1}	-83,8; -83,2 {-89,2; -79,9} °	-94,8; -94,1 {-96,3; -93,9} °
30ДМ	6,3±0,70 [-34*]	1,6±0,24 [-32*]	-26,0; -28,2 {-34,2; -19,9} °	-86,1; -87,4 {-92,1; -81,3} °	-96,0; -96,8 {-99,5; -91,8} °
60ДМ	11,0±0,98	2,6±0,34	-25,6; -27,9 {-32,6; -20,8} °	-88,0; -89,7 {-94,2; -83,9} °	-96,8; -97,3 {-99,8; -92,3} °

Примечания – при выполнении тетанического сокращения мышца поднимала груз массой 70 г;

* – в квадратных скобках указана статистически значимая ($p < 0,05$) разница показателя относительно контрольной группы; ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Согласно литературным данным [623] в первые секунды после частой стимуляции мышечных волокон может наблюдаться даже некоторое увеличение амплитуды М-волны, в основе которого лежит компенсаторное усиление работы Na^+/K^+ -насоса и связанная с этим некоторая гиперполяризация мембраны мышечных волокон, обуславливающая увеличение амплитуды их ПД. В случае же длительного введения дексаметазона эффективность работы Na^+/K^+ -насоса в мышечных волокнах, возможно, снижается из-за некоторого энергодефицита, что обуславливает не только отсутствие реактивной гиперполяризации на начальных этапах высокочастотной их стимуляции, а даже, возможно, длительную деполяризацию части мышечных волокон и, как следствие, инактивацию электровозбудимых Na^+ -каналов в них, предопределяющую выключение таких мышечных волокон из возбуждения, что обуславливает более существенное, чем у контроля, снижение амплитуды М-ответов относительно амплитуды 1-го в серии на начальных этапах

высокочастотной стимуляции. Так или иначе, наблюдаемое нами более выраженное, чем у контроля, снижение амплитуды М-ответов на начальных этапах выполнения утомляющей работы (при достижении максимальной амплитуды тетануса) у животных ДМ-групп может быть вызвано постсинаптическими изменениями, затрагивающими не только собственно постсинаптическую мембрану, но и само мышечное волокно. И это более выраженное, в сравнении с контролем, снижение амплитуды М-ответа на начальных этапах выполнения высокочастотного тетануса у животных 30ДМ- и 60ДМ-групп может отражать как более низкую лабильность их синаптического аппарата, так и более высокую утомляемость собственно мышечных волокон.

Как уже обсуждалось ранее, признаки сниженной лабильности синаптической передачи у животных ДМ-групп выявлялись и в режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата электрическими стимулами плавно нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с) в значимом относительно исходного уровня и более выраженном, чем контроля, уменьшении амплитуды М-ответов при частоте стимуляции малоберцового нерва 70 имп/с (таблица 3.16).

По окончании 2-месячного периода введения дексаметазона все эти особенности изменения амплитуды М-ответов при выполнении мышцей утомляющей работы в режиме гладкого тетануса, типичные для 30ДМ-группы, сохранялись (таблица 3.17), что свидетельствует в пользу сохранности у них признаков сниженной лабильности синапсов, более высокой утомляемости мышечных волокон и более выраженного энергодефицита в них, предопределяющего развитие выраженной послететанической контрактуры. В пользу определенных нарушений энергообмена в скелетных мышцах при длительном введении ГК указывают и другие исследователи, наблюдавшие снижение уровня АТФ в скелетных мышечных волокнах после введения высоких доз гидрокортизона [2, 103], нарушение сопряжения в электроннотранспортной цепи митохондрий [529, 633], повреждение митохондриального аппарата [520, 542], уменьшение КПД биологического окисления в мышечных волокнах [103], нарушение синтеза гликогена и накопления глюкозы в мышечных волокнах [379], снижение чувствительности мышечных волокон к инсулину [711], предопределяющее ослабление поглощения ими глюкозы.

В связи с тем, что у животных, получавших дексаметазон, выявлялись определенные электрофизиологические нарушения, на следующем этапе исследований представляло интерес выяснить, как эти электрофизиологические расстройства отразятся на сократительной функции мышцы. Необходимо отметить, что мнения различных специалистов относительно нарушений сократительной функции скелетных мышц при ГК-терапии неоднозначны. Так, ряд клиницистов [2, 147] при наблюдении больных с синдромом Кушинга отмечают, что снижение мышечной силы наблюдается не у всех пациентов, даже при наличии электрофизиологических нарушений, и характерно далеко не для всех мышечных групп. Более того, в сравнительно недавних исследованиях Minetto M.A. и соавт. [665] получен факт увеличения мышечной силы у здоровых молодых мужчин, получавших на протяжении 1 недели дексаметазон (в дозе 8 мг/сутки), несмотря на имевшее место снижение возбудимости мышечных волокон. Вместе с тем,

исследования некоторых специалистов [95] показали, что в основе снижения мышечной силы под влиянием терапевтических доз ГК могут лежать не только длительно развивающиеся структурные и метаболические перестройки в нервно-мышечном аппарате, но и быстро реализующиеся вследствие негеномных эффектов ГК изменения синаптической передачи.

3.2.2 Оценка параметров сократительной функции скелетной мышцы в динамике развития дексаметазона гиперкортицизма

Анализ амплитудных и временных параметров одиночного сокращения *m. tibialis anterior* крыс, подвергавшихся длительному введению дексаметазона, показал, что синтетический ГК приводил к их ухудшению и более выраженному изменению, в сравнении с контролем, после выполнения утомляющей работы. Образцы записей одиночных сокращений мышцы животных контрольной и ДМ-групп представлены на рисунке 3.11.

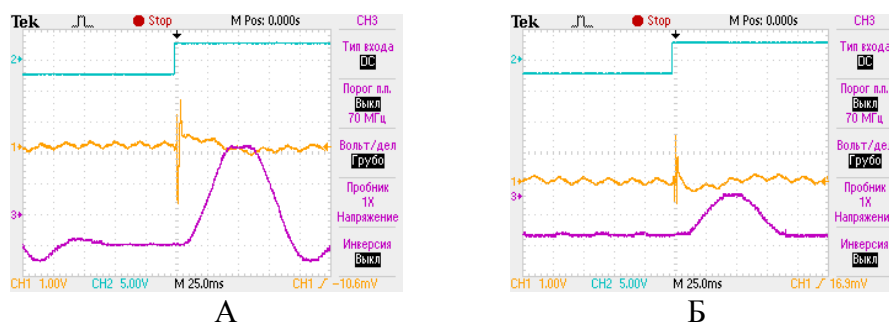


Рисунок 3.11 – Образцы записей М-ответов и одиночных сокращений *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (А) и животного, получавшего дексаметазон на протяжении 30 дней (Б) при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с

Примечания – по каналу CH1 показан М-ответ мышцы, по каналу CH2 – момент прохождения импульсов раздражающего тока, по каналу CH3 – одиночное сокращение мышцы

Так, уже спустя первые 10 дней введения дексаметазона наблюдалось ($p < 0,05$ относительно контроля) уменьшение амплитуды, скорости укорочения и расслабления при одиночном сокращении мышцы (таблицы 3.18, 3.19). Кроме того, для крыс 10ДМ-группы было также характерно уменьшение в сравнении с контролем ($p < 0,05$) степени посттетанической потенциации, оцениваемой по приросту амплитуды одиночного сокращения после 6-секундного тетануса относительно таковой до тетанического сокращения (таблица 3.20). Прирост амплитуды одиночного сокращения после кратковременного тетануса относительно исходного уровня обусловлен накоплением кальция в цитозоле мышечных волокон [241], а также фосфорилированием легких цепей миозина и увеличением кинетики актомиозинового взаимодействия [676]. Степень посттетанической потенциации в быстрых мышечных волокнах выше таковой в медленных [623]. Соответственно наблюдаемое нами уменьшение степени посттетанической потенциации в 10ДМ-группе косвенно указывает в пользу уменьшения удельной доли быстрых мышечных волокон, задействованных в сокращении.

Таблица 3.18 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитуды и латентного периода одиночного сокращения мышцы животных контрольной и ДМ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Амплитуда, мм	Латентный период, мс	Амплитуда, мм	Латентный период, мс
К	3,0±0,22	11,2±0,57	2,3±0,21 (-24●)	16,0±0,83, (+43●)
10ДМ	2,3±0,22, [-24*]	12,5±0,59	1,2±0,11, [-48*], (-48●)	17,5±0,95, (+40●)
30ДМ	1,4±0,32, [-54*]	16,5±0,50, [+48*]	0,6±0,11, [-74*], (-57●)	24,5±1,15, [+53*], (+48●)
60ДМ	2,4±0,37	11,6±0,74	0,9±0,21, [-62*], (-63●)	17,6±1,81, (+52●)

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Таблица 3.19 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) скорости фаз укорочения и расслабления одиночного сокращения мышцы животных контрольной и ДМ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с
К	103,6±5,23	54,7±4,21	90,4±8,34	43,0±4,16
10ДМ	52,9±4,31, [-49*]	36,8±4,34, [-33*]	24,2±2,45, (-54●), [-73*]	15,1±2,39, (-59●), [-65*]
30ДМ	31,9±6,11, [-69*]	23,9±5,73, [-56*]	12,9±6,79, (-60●), [-86*]	7,2±2,14, (-70●), [-83*]
60ДМ	72,8±6,14, [-30*]	39,1±5,16, [-29*]	21,5±6,11, (-71●), [-76*]	10,5±4,62, (-76●), [-76*]

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Еще одним функциональным параметром, косвенно характеризующим гистохимический профиль скелетной мышцы, является отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения. В частности, установлено, что в медленных мышцах соотношение максимальной амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения составляет 4,5:1, тогда как в быстрых – 3:1 [109]. Как видно из таблицы 3.20, величина этого параметра у животных 10ДМ-группы в среднем составила 4,8, что оказалось выше ($p < 0,05$) соответствующего значения контроля (3,6) и наряду с уменьшением посттетанического потенцирования свидетельствует в пользу уменьшения удельной доли быстрых мышечных волокон, задействованных в сокращении.

Выполнение мышцей животных 10ДМ-группы утомляющей работы приводило к более выраженному, чем у контроля ($p < 0,05$), снижению амплитуды одиночных сокращений и не типичным для контрольных животных существенному уменьшению скорости укорочения и расслабления ($p < 0,05$ относительно исходного уровня, таблицы 3.18, 3.19). Все эти факты

свидетельствуют в пользу повышенной утомляемости и меньшей скорости восстановления после утомляющей работы мышцы животных 10ДМ-группы.

Таблица 3.20 – Значения амплитуды одиночных сокращений мышцы, степени посттетанической потенциации и соотношения между амплитудой одиночного и тетанического сокращений у животных контрольной и ДМ-групп

Группа животных	Амплитуда одиночного сокращения исходная (до тетануса) ($\bar{X} \pm m$), мм	Посттетаническая потенциация, % (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q})	Амплитуда тетануса с нагрузкой 20 г ($\bar{X} \pm m$), мм	Отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения ($\bar{X} \pm m$)
К	3,2±0,24	40,3; 42,0 {34,2; 48,2}	11,4±1,24	3,6±0,29
10ДМ	2,4±0,23, [-25*]	25,0; 26,8 {20,1; 31,2} °	11,6±1,36	4,8±0,45°
30ДМ	1,8±0,20, [-44*]	20,6; 19,4 {14,9; 25,2} °	8,8±1,24	4,9±0,42°
60ДМ	2,8±0,29	18,0; 20,3 {10,9; 26,9} °	13,4±1,31	4,8±0,45°

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – отличия степени посттетанической потенциации или соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения у опытных групп статистически значимы относительно таковой контрольной группы ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

По мере дальнейшего углубления дексаметазонового гиперкортицизма, у крыс 30ДМ-группы, отмечалось не только еще более выраженное уменьшение относительно контроля ($p < 0,05$) амплитуды и скорости сокращения и расслабления при одиночном сокращении, но и увеличение длительности латентного его периода ($p < 0,05$ относительно контроля, таблицы 3.18, 3.19). Кроме того, подобно 10ДМ-группе, у крыс 30ДМ-группы наблюдалось значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), уменьшение степени посттетанической потенциации и увеличение соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (таблица 3.20), которые вместе с уменьшением скорости укорочения и расслабления одиночного сокращения указывают в пользу уменьшения доли быстрых мышечных волокон, задействованных в сокращении, в том числе в связи с возможными дистрофическими их изменениями, доказательством в пользу которых служит значимое относительно контроля ($p < 0,05$) уменьшение массы исследуемой мышцы и количества активируемых ДЕ (см. пункт 3.2.1, таблица 3.11).

Учитывая способность ГК вызывать дистрофические изменения преимущественно в мышечных волокнах гликолитического типа [409, 474, 801, 809], а также тот факт, что в исследуемой передней большеберцовой мышце абсолютное большинство (более 70 %) составляют мышечные волокна гликолитического типа, закономерно предположить, что одной из причин наблюдаемого нами ухудшения амплитудных и временных параметров одиночного сокращения мышцы являлось очаговое поражение части быстрых мышечных волокон и соответственно возможное их выключение из возбуждения и сокращения.

Наряду с ухудшением у животных 30ДМ-группы амплитудных и временных параметров исходных одиночных сокращений мышцы, для них была характерна и большая степень изменения этих параметров, в сравнении с контролем, после выполнения утомляющей работы, типичная и для 10ДМ-группы (таблицы 3.18, 3.19) и указывающая в пользу сохранности повышенной утомляемости мышцы и меньшей скорости ее восстановления после утомления.

По окончании 2-месячного периода введения синтетического ГК амплитуда и латентный период исходных (до выполнения утомляющей работы) одиночных сокращений мышцы возвращались к контрольному уровню, тогда как скорость укорочения и расслабления оставались уменьшенными ($p < 0,05$ относительно контроля, таблицы 3.18, 3.19). Выраженность посттетанической потенциации у животных 60ДМ-группы, подобно 10ДМ- и 30ДМ-группам, была значимо ниже таковой контроля ($p < 0,05$), а соотношение между амплитудой тетануса и одиночного сокращения превышало контрольное значение ($p < 0,05$, таблица 3.20). Кроме того, у животных 60ДМ-группы оставались уменьшенными масса мышцы и количество активируемых ДЕ (см. пункт 3.2.1, таблица 3.11). Все это служит еще одним подтверждением в пользу некоторой, но не полной, адаптации нервно-мышечной системы к длительному введению синтетического ГК в постоянной дозе, но при этом и возможной сохранности дистрофических изменений части мышечных волокон, особенно гликолитического типа.

Кроме того, у крыс 60ДМ-группы сохранялись признаки повышенной утомляемости мышцы и меньшей скорости ее восстановления после утомляющей работы, в пользу чего свидетельствует более выраженное, чем у контроля ($p < 0,05$), снижение амплитуды одиночных сокращений после утомляющей работы и не типичное для контроля уменьшение скорости сокращения и расслабления после утомляющей работы ($p < 0,05$ относительно исходного уровня, таблицы 3.18, 3.19).

Для более детальной оценки сократительной функции мышцы животных ДМ-групп на следующем этапе исследований мы сочли необходимым оценить параметры тетанического ее сокращения, которое она зачастую развивает в реальных условиях при необходимости развить достаточную для выполнения внешней работы мощность. Для этого проводили регистрацию кривых сокращения мышцы (эргограмм) в условиях 6-секундных тетанусов с внешними нагрузками 20 г и 70 г, а также в момент выполнения мышцей утомляющей работы в режиме гладкого тетануса с внешней нагрузкой 70 г вплоть до полного расслабления на фоне продолжающейся стимуляции.

Анализ кривых 6-секундных сокращений мышцы с внешними нагрузками 20 г и 70 г животных ДМ-групп позволил выявить следующие важные факты.

Первый интересный факт заключается в том, что ухудшение амплитудных и скоростных параметров тетанического сокращения мышцы наблюдалось только у животных 30ДМ-группы и только в режиме работы мышцы с большей внешней нагрузкой (70 г, $p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.21), что еще раз подтверждает наибольшую степень функциональных изменений со стороны исследуемой мышцы именно спустя 1 месяц применения дексаметазона.

Таблица 3.21 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитудных и временных параметров тетанического сокращения мышцы крыс контрольной и ДМ-групп при внешних нагрузках 20 г и 70 г

Группа животных	Внешняя нагрузка – 20 г			Внешняя нагрузка – 70 г		
	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс
К	11,4±1,14	4,4±0,39	130,0±13,90	9,8±1,13	3,4±0,32	90,2±8,92
10ДМ	11,6±1,36	5,0±0,67	196,7±15,85, [+51*]	10,3±1,41	3,7±0,62	150,4±14,87, [+67*]
30ДМ	11,8±1,34	4,1±0,32	182,5±10,48, [+40*]	6,7±0,79, [-32*]	2,1±0,24, [-38*]	137,5±11,21, [+52*]
60ДМ	13,4±1,31	4,8±0,53	186,0±18,21, [+43*]	11,4±1,02	4,0±0,48	136,4±14,27, [+51*]

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

При работе мышцы с малой внешней нагрузкой (20 г), несмотря на имеющиеся у животных 30ДМ-группы функциональные нарушения и существенное уменьшение амплитуды одиночного сокращения (на 54 %, $p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.18), амплитуда и скорость развития тетанического сокращения оставались нормальными (таблица 3.21). Очевидно, синхронизация активности мышечных волокон при тетанусе с малой нагрузкой позволяла животным 30ДМ-группы поддерживать нормальную амплитуду тетанического сокращения, и только при большей внешней нагрузке (70 г) выявлялось ее ухудшение.

Вторым интересным фактом является то, что у животных всех ДМ-групп наблюдалось существенное удлинение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), времени полурасслабления мышцы после 6-секундного тетануса (на 40-67 %, таблица 3.21). Удлинение времени полурасслабления, с одной стороны, может быть связано с ухудшением условий энергообеспечения мышечных волокон, что, сказывается не столько на скорости сокращения, сколько на скорости расслабления. С другой стороны, удлинение времени полурасслабления мышцы после тетануса может свидетельствовать об увеличении удельной доли медленных мышечных волокон, задействованных в сокращении, поскольку медленные мышечные волокна отличаются от быстрых, в первую очередь, скоростью расслабления [623]. Как уже обсуждалось ранее, для мышцы животных ДМ-групп были характерны и другие проявления уменьшения удельной доли быстрых мышечных волокон, задействованных в сокращении, – уменьшение скорости укорочения и расслабления при одиночном сокращении (таблица 3.19), степени посттетанического потенцирования на фоне увеличения соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (таблица 3.20).

На заключительном этапе наших исследований при работе мышцы с внешней нагрузкой 70 г вплоть до полного ее расслабления на фоне продолжающейся электрической стимуляции малоберцового нерва оценивались амплитудные и временные параметры тетанического сокращения мышцы, вызванного высокочастотной стимуляцией (70 имп/с). Анализ полученных данных показал, что спустя первые 10 дней введения синтетического ГК внешняя работа и продолжительность максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы значимо не

отличались от контроля (таблица 3.22), тогда как амплитуда одиночных сокращений после выполнения утомляющей работы снижалась в гораздо большей степени, чем у контроля (таблица 3.18). Более того, несмотря на значимое относительно контроля снижение массы мышцы (см. пункт 3.2.1, таблица 3.11) и амплитуды одиночных сокращений (таблица 3.18) у животных 10ДМ-группы, и абсолютная, и удельная сила тетанического сокращения с внешней нагрузкой 70 г значимо не отличались от соответствующих контрольных значений (таблица 3.22).

Все это свидетельствует в пользу того, что на начальных этапах развития ятрогенного гиперкортицизма (спустя первые 10 дней введения дексаметазона) параметры тетанического сокращения мышцы и ее работоспособность пока еще не претерпевали значимых изменений, в сравнении с контролем, но ухудшение параметров одиночного сокращения и признаки меньшей скорости восстановления мышцы после утомляющей работы уже наблюдались.

Таблица 3.22 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) эргометрических и временных параметров тетанического сокращения мышцы крыс контрольной и ДМ-групп в момент выполнения утомляющей работы с внешней нагрузкой 70 г

Группа животных	Внешняя работа, мышцы мДж	Сила тетанического сокращения, мН	Удельная сила сокращения, мН/100 мг массы мышцы	Длительность удержания максимальной амплитуды тетанического сокращения, с	Длительность снижения амплитуды сокращения на 50 % относительно максимальной, с
К	6,7±0,81	0,81±0,10	0,20±0,03	3,6±0,39	9,2±1,08
10ДМ	6,9±0,99	0,96±0,15	0,26±0,04	3,7±0,39	7,9±0,97
30ДМ	4,3±0,48, [-34*]	0,29±0,07, [-64*]	0,08±0,02, [-60*]	2,6±0,23, [-29*]	8,4±0,92
60ДМ	7,6±0,67	0,55±0,05, [-32*]	0,15±0,01	2,5±0,27, [-31*]	9,4±0,98

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

По мере дальнейшего углубления ятрогенного гиперкортицизма, спустя 30 дней введения дексаметазона, отмечалось выраженное ухудшение параметров тетанического сокращения мышцы. Так, для 30ДМ-группы было характерно уменьшение относительно контроля ($p < 0,05$) внешней работы мышцы, абсолютной и удельной силы ее сокращения (таблица 3.22). Как уже обсуждалось ранее, и при регистрации 6-секундных тетанусов в 30ДМ-группе также отмечалось ухудшение параметров тетанического сокращения: снижение амплитуды и скорости развития тетануса при внешней нагрузке 70 г, а также типичное и для других ДМ-групп удлинение времени полурасслабления после тетануса (таблица 3.21). Данные факты свидетельствует в пользу некоторого замедления сокращения в 30ДМ-группе и могут быть следствием не только десинхронизации возбуждения и сокращения мышечных волокон и ухудшения эффективности электромеханического сопряжения, но и уменьшения доли быстрых мышечных волокон, задействованных в сокращении, вследствие тяжелых дистрофических

изменений. Как известно, увеличение удельной доли медленных мышечных волокон, задействованных в сокращении, должно сопровождаться повышением ее устойчивости к утомлению, а, значит, и удлинением времени удержания амплитуды тетануса на максимальном и субмаксимальном уровне при выполнении утомляющей работы. Вместе с тем, в условиях нашего опыта, напротив, наблюдалось укорочение периода максимальной работоспособности мышцы у животных 30ДМ-группы ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.22), которое, вероятнее всего, обусловлено выраженными расстройствами энергообмена в мышечных волокнах, предопределяющими более быстрое наступление ацидоза, снижение возбудимости мышечных волокон и частичное их выключение из сокращения в процессе развития утомления. В пользу нарушений энергообмена в мышце животных ДМ-групп косвенно указывает и обсуждаемое нами ранее (см. пункт 3.2.1, таблица 3.17) более выраженное, чем у контроля, снижение амплитуды М-ответов относительно таковой 1-го в серии при снижении амплитуды тетануса на 50 % и 80 % относительно максимальной в процессе развития утомления.

Таким образом, дексаметазоновый гиперкортицизм сопровождался ухудшением амплитудных, эргометрических и временных параметров тетанического сокращения мышцы, а также снижением ее работоспособности. В основе ухудшения силовых и временных параметров тетанического сокращения у животных 30ДМ-группы могут лежать уменьшение силы сокращения, развиваемой патологически измененными мышечными волокнами, полное их выключение из возбуждения и сокращения, а также уменьшение степени синхронизации возбуждения и сокращения в мышце и нарушение электромеханического сопряжения в мышечных волокнах, в пользу возможности которых указывают и наблюдаемое нами уменьшение массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ, удлинение латентного периода и уменьшение амплитуды М-ответов и одиночных сокращений.

По окончании 2-месячного периода введения дексаметазона внешняя работа мышцы нормализовывалась, тогда как абсолютная сила ее сокращения оставалась уменьшенной относительно контроля (на 32 %, $p < 0,05$), а удельная сила сокращения, рассчитанная с учетом массы мышцы, значимо не отличалась от контроля (таблица 3.22). Как уже обсуждалось выше, амплитуда и скорость тетануса при внешних нагрузках 20 г и 70 г в 60ДМ-группе значимо не отличались от контроля, тогда как время полурасслабления мышцы после 6-секундного тетануса оставалось удлиненным ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.21). Данные факты, с одной стороны, отражают тенденцию к нормализации силовых и временных параметров тетанического сокращения мышцы спустя 2 месяца введения дексаметазона, но вместе с тем, с другой, свидетельствуют в пользу того, что определенные нарушения, обуславливающие ухудшение силы мышцы, все же сохраняются.

Продолжительность периода максимальной работоспособности мышцы у крыс 60ДМ-группы, подобно животным 30ДМ-группы, оставалась сниженной относительно контрольного уровня ($p < 0,05$, таблица 3.22). Кроме того, для животных 60ДМ-группы, как уже обсуждалось

ранее, была характерна большая, в сравнении с контролем, степень ухудшения после утомляющей работы относительно исходных значений параметров М-ответа (см. пункт 3.2.1, таблица 3.10) и одиночного сокращения (таблицы 3.18, 3.19), а также более выраженное снижение количества активируемых ДЕ мышцы (см. пункт 3.2.1, таблица 3.11). Таким образом, по окончании 2-месячного периода введения дексаметазона, несмотря на нормализацию внешней работы мышцы, ее абсолютная сила и максимальная работоспособность оставались сниженными относительно контроля. Кроме того, для мышцы животных 60ДМ-группы была характерна меньшая, в сравнении с контролем, скорость восстановления электрофизиологических и сократительных параметров после утомляющей работы, что свидетельствует в пользу сохранности определенных нарушений, в том числе, в энергообеспечении сократительного акта, к данному экспериментальному сроку.

Подытоживая характер изменения сократительных параметров *m. tibialis anterior* животных, получавших дексаметазон, необходимо отметить следующее. Применение дексаметазона сопровождалось ухудшением параметров одиночного сокращения мышцы (уже спустя первые 10 дней) и тетанического ее сокращения при работе с большей нагрузкой (70 г, спустя 30 дней), тогда как при работе мышцы с малой нагрузкой (20 г) существенного ухудшения параметров тетанического сокращения не наблюдалось. По окончании 2-месячного периода применения дексаметазона амплитуда одиночного сокращения мышцы возвращалась к уровню контроля, тогда как скорость укорочения и расслабления оставалась сниженной. Амплитуда и скорость тетанического сокращения с большей внешней нагрузкой (70 г) у животных 60ДМ-группы, подобно амплитуде одиночного сокращения, нормализовывались, тогда как абсолютная сила тетанического сокращения оставалась сниженной. Кроме того, для животных ДМ-групп была характерна более высокая утомляемость мышцы и меньшая скорость ее восстановления после утомляющей работы.

Для всех ДМ-групп было типично уменьшение скорости укорочения и расслабления при одиночном сокращении, удлинение периода полурасслабления мышцы после тетануса, уменьшение степени посттетанического потенцирования и увеличение соотношения между амплитудой тетанического и одиночного сокращения. Все эти изменения свидетельствуют в пользу сдвига гистохимического профиля мышцы в сторону увеличения удельной доли медленных мышечных волокон, задействованных в сокращении. Причем функциональные признаки этого сдвига у животных ДМ-групп отмечались на фоне уменьшения массы мышцы (у крыс всех ДМ-групп), количества активируемых ДЕ (у животных 30ДМ- и 60ДМ-групп), ухудшения параметров М-ответа, одиночного и тетанического сокращения, особенно выраженных в 30ДМ-группе. В связи с этим закономерно предположить, что основной причиной такого сдвига были дистрофические изменения гликолитических мышечных волокон под действием синтетического ГК.

3.3 Оценка эффективности альфакальцидола в компенсации стероидной миопатии, вызванной введением дексаметазона

3.3.1 Модуляция альфакальцидолом эффектов дексаметазона на параметры М-ответа передней большеберцовой мышцы при разных режимах стимуляции нервно-мышечного аппарата

Изолированное введение альфакальцидола обусловило увеличение амплитуды М-ответов ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне их нормальной длительности и отсутствия значимых изменений латентного периода (таблица 3.23). Образцы записей М-ответов животных разных групп приведены на рисунке 3.12.

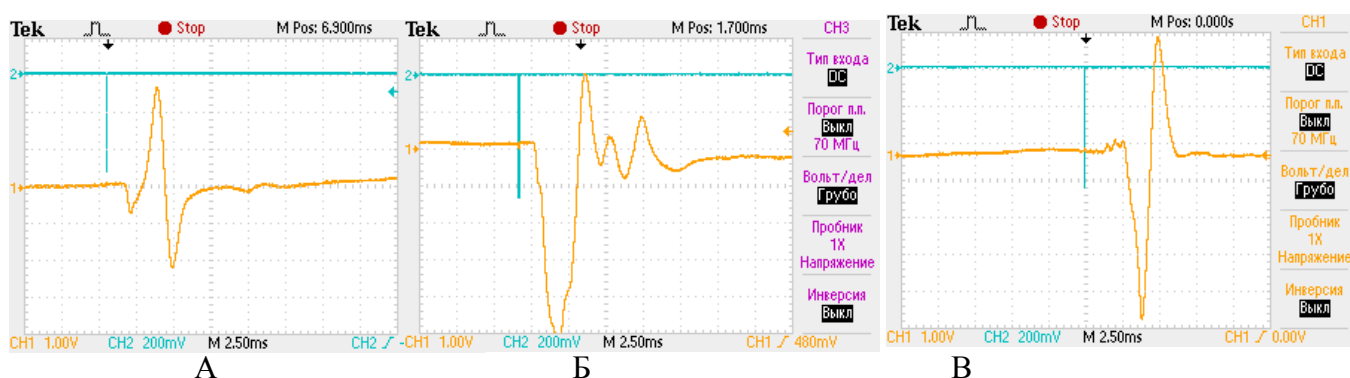


Рисунок 3.12 – Образцы записей одиночных М-ответов *m. tibialis anterior* контрольного животного (А), крысы, получавшей дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом на протяжении 30 дней (Б), а также животного, получавшего альфакальцидол на протяжении 30 дней (В)

Примечания – по каналу CH2 показана отметка времени, по каналу CH1 – запись М-ответа

В связи с тем, что увеличение амплитуды М-ответов мышцы крыс АЛФ-групп наблюдалось на фоне отсутствия значимых изменений их длительности, наиболее вероятной его причиной может быть повышение степени синхронизации возбуждения в мышце и возможное увеличение амплитуды ПД мышечных волокон, в том числе обусловленное их гипертрофией. В пользу возможной гипертрофии мышцы под влиянием длительно вводимого альфакальцидола косвенно свидетельствует значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение ее массы у животных 60АЛФ-группы (на 27 %, таблица 3.24).

Вместе с тем, увеличение массы передней большеберцовой мышцы отмечалось только спустя 60 дней введения препарата, тогда как амплитуда М-ответа возрастала уже спустя первые 10 дней введения альфакальцидола. В связи с этим наиболее вероятной причиной увеличения амплитуды М-ответа на начальных этапах введения альфакальцидола (спустя первые 10-30 дней) является повышение степени синхронизации возбуждения в мышечных волокнах или амплитуды их ПД.

Таблица 3.23 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров М-ответа мышцы крыс контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп

Группа животных	Параметры М-ответа							
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс		% полифазных потенциалов	
	исходный	после УР	исходная	после УР	исходная	после УР	исходный	после УР
К	1,2±0,05	1,3±0,06	2,6±0,22	1,7±0,25 (-36•)	5,5±0,51	7,6±0,62 (+38•)	0	0
10АЛФ	1,3±0,08	1,5±0,13	3,7±0,38 [+41*]	2,6±0,28 (-30•), [+56*]	6,4±0,62	9,0±0,86 (+41•)	0	0
10ДМ+АЛФ	1,2±0,06	1,8±0,11 (+47•), [+34*]	4,7±0,54 [+78*]	3,7±0,51 [+120*]	6,9±0,68	10,9±0,99 (+58•), [+43*]	20	0
30АЛФ	1,3±0,06	1,5±0,11	4,0±0,38 [+53*]	2,6±0,29 (-34•), [+58*]	6,2±0,63	9,2±0,78 (+48•)	0	0
30ДМ+АЛФ	1,3±0,07	1,7±0,16 (+34•), [+32*]	4,8±0,40 [+85*]	2,7±0,37 (-44•), [+62*]	8,8±0,39 [+60*]	12,1±0,61 (+38•), [+59*]	50	0
60АЛФ	1,3±0,06	1,4±0,09	4,4±0,44 [+68*]	3,1±0,34 (-29•), [+87*]	6,6±0,51	9,9±0,98 (+50•)	0	0
60ДМ+АЛФ	1,2±0,06	1,8±0,14 (+45•), [+32*]	4,2±0,46 [+60*]	3,9±0,93 [+135*]	6,6±0,36	11,2±1,40 (+70•), [+47*]	20	0

Примечания – • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после выполнения утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таблица 3.24 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы мышцы и количества активируемых ДЕ у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц	
		исходное (до УР)	после УР
К	399,8±6,81	14,1±1,21	10,4±0,91, (-26•)
10АЛФ	404,5±9,12	15,8±1,13	11,3±1,33, (-28•)
10ДМ+АЛФ	383,5±7,99	13,0±1,23	9,3±0,98, (-29•)
30АЛФ	399,0±8,70	17,1±1,76	12,2±1,15, (-28•)
30ДМ+АЛФ	372,9±10,53	16,4±1,71	7,7±0,67, [-26*], (-53•)
60АЛФ	509,0±11,31, [+27*]	16,2±1,81	11,3±1,13, (-30•)
60ДМ+АЛФ	377,2±11,18	17,2±2,10	11,5±1,28, (-33•)

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после выполнения утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Изолированное применение альфакальцидола существенным образом не отразилось на характере изменения параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ мышцы после выполнения утомляющей работы в сравнении с контролем (таблицы 3.23, 3.24).

Введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном модулировало некоторые сдвиги как параметров исходных М-ответов мышцы, так и характера их изменения после утомляющей работы в сравнении с ДМ-группой. Так, альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил типичное для 30ДМ-группы удлинение латентного периода и уменьшение амплитуды М-ответа (таблица 3.23, рисунок 3.13). Более того, амплитуда М-ответов у животных всех ДМ+АЛФ-групп значимо превосходила контрольную ($p < 0,05$), что было характерно и для АЛФ-групп (таблица 3.23, рисунок 3.13). Вместе с тем, у АЛФ-групп это повышение амплитуды М-ответов не было сопряжено с изменением их длительности, тогда как у животных 30ДМ+АЛФ-групп наблюдалось их существенное удлинение (на 60 % относительно контроля, $p < 0,05$, таблица 3.23, рисунок 3.13).

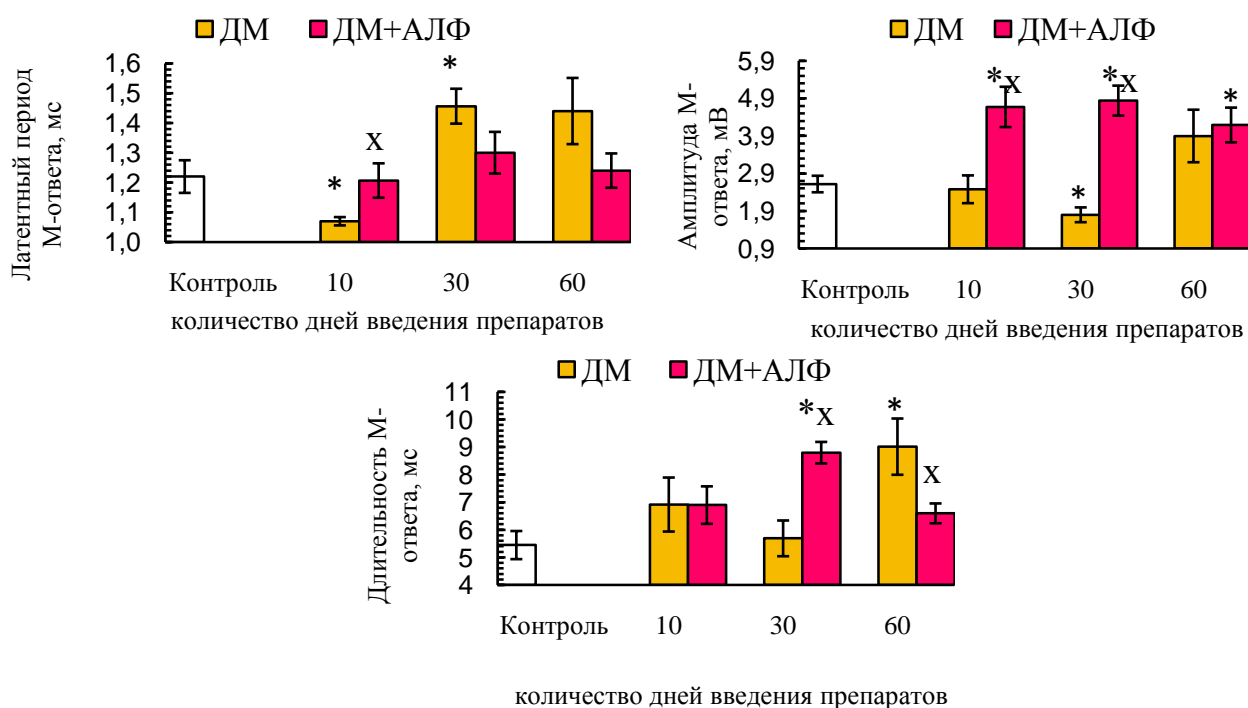


Рисунок 3.13 – Средние значения параметров М-ответа *m. tibialis anterior* животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; х – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Частота встречаемости полифазных потенциалов спустя первые 10-30 дней введения пары препаратов (20-50 %) была аналогична таковой животных ДМ-группы (20-40 %). В то же время, в отличие от 30ДМ-группы, у животных 30ДМ+АЛФ-группы эти полифазные М-ответы были не сниженной, а, напротив, увеличенной амплитуды и длительности (таблица 3.23, рисунок 3.13). По окончании 2-месячного периода введения пары препаратов частота полифазных М-ответов (20 %) была ниже таковой 60ДМ-группы (40 %), и М-ответы сохраняли увеличенную амплитуду, тогда как у животных 60ДМ-группы их амплитуда значимо не отличалась от контроля, а длительность достоверно увеличивалась (таблица 3.23, рисунок 3.13).

Масса исследуемой мышцы у животных ДМ+АЛФ-групп значимо не отличалась от контрольной, хотя некоторая тенденция к ее уменьшению, носившая наиболее выраженный характер спустя 30 дней введения пары препаратов, все же наблюдалась ($p > 0,05$, таблица 3.24, рисунок 3.14). В то же время, у животных ДМ+АЛФ-групп не отмечалось типичного для 30ДМ- и 60ДМ-групп значимого уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы (таблица 3.24, рисунок 3.14), что косвенно указывает в пользу эффективности альфакальцидола в ослаблении катаболического действия дексаметазона на исследуемую мышцу.

Вместе с тем, увеличение амплитуды и длительности М-ответов на фоне тенденции к уменьшению массы мышцы у животных 30ДМ+АЛФ-группы, по всей видимости, свидетельствует в пользу увеличения плотности мышечных волокон в составе ДЕ вследствие их расщепления, а также регенерации фрагментов частично расщепленных волокон, получивших каждый самостоятельную иннервацию (на стадии, когда они были разделены некротическими участками). При этом при тяжелой миопатии, несмотря на увеличение плотности мышечных волокон в составе ДЕ, как правило, не наблюдается увеличения амплитуды ПД ДЕ в связи с существенным уменьшением амплитуды ПД дегенеративно измененных мышечных волокон [484], что, по всей видимости, как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.2.1), было характерно для животных 60ДМ-группы.

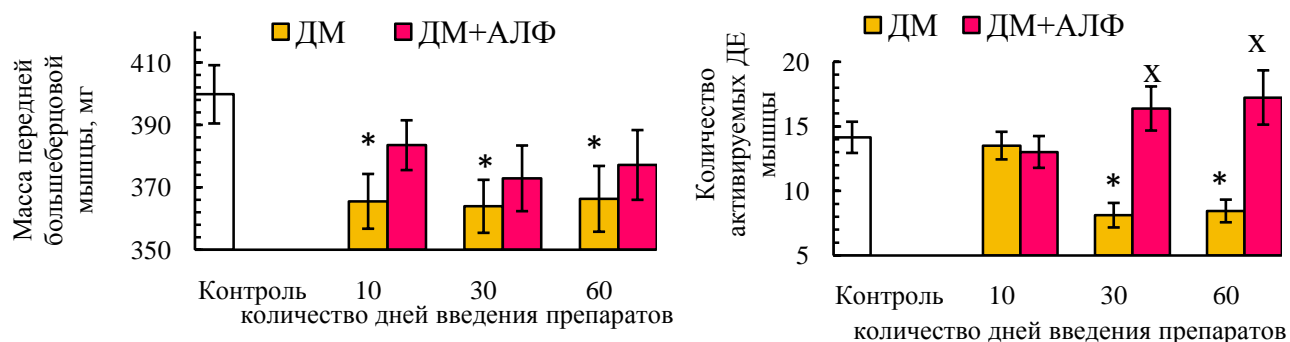


Рисунок 3.14 – Средние значения массы *m. tibialis anterior* и количества активируемых ее ДЕ у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

В случае же комплексного применения дексаметазона и альфакальцидола наблюдались признаки увеличения плотности мышечных волокон в составе ДЕ (увеличение амплитуды М-ответов на фоне их удлинения), что очевидно происходило за счет коллатерального спрутинга дегенеративно измененных мышечных волокон. Но при этом амплитуда М-ответов не уменьшалась, а, напротив, возрастала. Данный факт косвенно указывает в пользу того, что у крыс 30ДМ+АЛФ-группы не происходило выраженной дегенерации мышечных волокон, сопровождающейся снижением амплитуды их ПД и, как следствие, снижением или отсутствием

изменений амплитуды суммарного М-ответа. Данное обстоятельство на фоне отсутствия уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы и значимого уменьшения ее массы у крыс ДМ+АЛФ-групп еще раз указывает в пользу способности альфакальцидола ослаблять выраженность катаболических процессов в мышечных волокнах, вызванных длительным введением дексаметазона.

Процент полифазных М-ответов у крыс 30ДМ+АЛФ-группы был таким же (50 %), как и в 30ДМ-группе (40 %), но М-ответы были увеличенной амплитуды и длительности. Увеличение амплитуды и длительности М-ответа на фоне появления полифазных потенциалов у животных 30ДМ+АЛФ-группы может отчасти свидетельствовать не только о миогенном повреждении нервно-мышечного аппарата, в том числе, коллатеральном спрутинге частично расщепленных некротическими очагами мышечных волокон, но и в пользу нейрогенного генеза расстройств при длительном введении ГК, в том числе в пользу частичного повреждения аксонов или самих мотонейронов, сопровождающегося коллатеральным спрутингом денервированных мышечных волокон и соответственно укрупнением ДЕ. Иными словами, повышение плотности мышечных волокон в составе ДЕ происходило не только в результате коллатерального спрутинга дегенеративно измененных мышечных волокон, но и, возможно, реиннервации части денервированных нормальных мышечных волокон, утративших иннервацию вследствие дегенеративных повреждений аксонов. И как раз повышенная амплитуда и увеличенная длительность М-ответов у крыс 30ДМ+АЛФ-группы является одним из доказательств возможности не только миогенных, но и нейрогенных нарушений при длительном введении дексаметазона.

Очевидно в условиях тяжелых миопатических нарушений, типичных для 30ДМ-группы, признаки нейрогенных нарушений не проявляются, поскольку маскируются выраженным ухудшением параметров М-ответа в связи с выраженными дистрофическими изменениями мышечных волокон. При комплексном введении пары препаратов и соответственно отсутствии признаков выраженных дистрофических изменений мышечных волокон, нейрогенные нарушения, обусловленные длительным введением ГК, могут проявиться.

Данный факт частично объясняет противоречивость литературных данных относительно природы нервно-мышечных расстройств при гиперкортицизме: одни авторы [361, 368, 667] указывают на миопатическую природу нарушений, другие – наблюдали признаки нейрогенных расстройств у людей с гиперкортицизмом [3, 4] или у животных с модельной формой дексаметазонового гиперкортицизма [186]. На самом деле и те и другие расстройства, вероятнее всего, имеют место при гиперкортицизме.

Вместе с тем, для более детальной оценки характера нервно-мышечных нарушений у животных, получавших дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом, необходим анализ степени изменения параметров М-ответа при разных режимах стимуляции нервно-мышечного аппарата и после утомляющей работы, а также детальное изучение сократительных параметров мышцы.

Анализ изменения параметров М-ответа мышцы крыс ДМ+АЛФ-групп после выполнения утомляющей работы выявил как некоторые общие, так и особенные черты в

сравнении с ДМ-группой. Так, подобно ДМ-группе и в отличие от контроля, латентный период М-ответа у крыс всех ДМ+АЛФ-групп после выполнения утомляющей работы значительно удлинился в сравнении с исходным значением ($p < 0,05$, таблица 3.23, рисунок 3.15). Данный факт свидетельствует в пользу сохранности повышенной утомляемости синапсов и, возможно, сниженной надежности синаптической передачи у крыс, получавших дексаметазон, независимо от применения альфакальцидола.

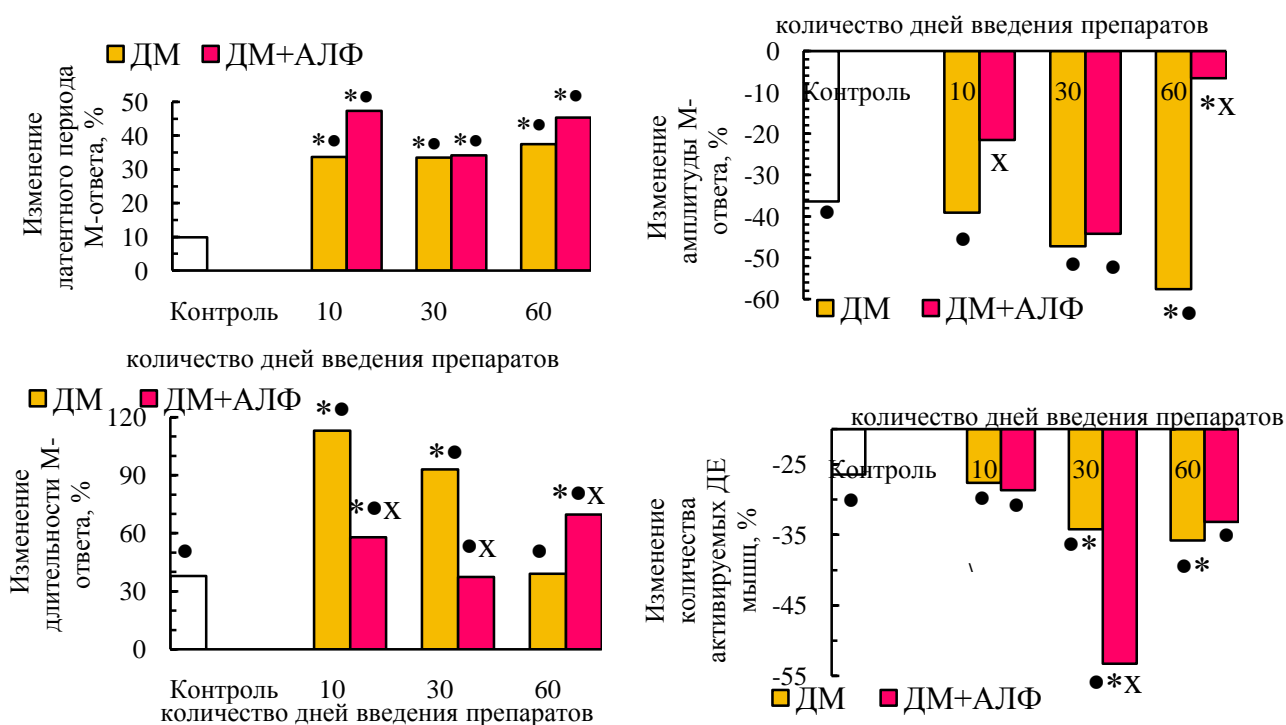


Рисунок 3.15 – Изменение параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп, после выполнения утомляющей работы (в % относительно исходного значения соответствующего параметра, принятого за 100 %)

Примечания – • – изменение значения параметра после утомляющей работы статистически значимо ($p < 0,05$) относительно соответствующего исходного значения, * – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в контрольной группе; x – степень изменения параметров статистически значимо ($p < 0,05$) отличается относительно соответствующих значений ДМ-группы

Вместе с тем, у животных ДМ+АЛФ-групп полифазные М-ответы после утомляющей работы не обнаруживались вообще (таблица 3.23), тогда как в ДМ-группах они, хоть и реже, чем до утомляющей работы, но после утомляющей работы все же регистрировались (у 20 % особей). Причиной таких отличий в изменении частоты полифазных М-ответов после утомляющей работы у животных ДМ- и ДМ+АЛФ-групп, по всей видимости, служит разная причина полифазии у них.

Так, основной причиной полифазии у животных 30ДМ- и 60ДМ-групп, по-видимому, является недостаточность нормальных мышечных волокон в составе ДЕ для формирования полноценного М-ответа вследствие выраженных дистрофических изменений мышечных волокон.

И эта причина сохраняется и после утомляющей работы, вследствие чего полифазные М-ответы после утомляющей работы все же встречались. Но у некоторых животных ДМ-групп наблюдалось уменьшение количества фаз в полифазных М-ответах, что отчасти свидетельствует в пользу частичного выключения патологически измененных нервных или мышечных волокон из возбуждения после утомляющей работы. Как следствие, у таких животных ДМ-групп исходно полифазные М-ответы превращались иногда даже в монофазные после утомляющей работы.

У крыс ДМ+АЛФ-групп дистрофические изменения мышечных волокон, по-видимому, были выражены в меньшей степени, но при этом на фоне менее выраженных миопатических изменений лучше проявлялись нейрогенные изменения, обуславливающие развитие денервационно-реиннервационного процесса, поскольку нейрогенные изменения, как уже обсуждалось ранее, не так сильно, как в ДМ-группах, маскировались тяжелыми миопатическими. После утомляющей работы у крыс ДМ+АЛФ-групп наблюдалось частичное выключение патологически измененных нервных или мышечных волокон из возбуждения, что обуславливало исчезновение некоторых фаз из полифазных М-ответов, в результате чего они из исходно полифазных превращались в нормальные.

Исходно повышенная относительно контроля амплитуда М-ответов у крыс 10ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-групп в отличие от ДМ-, АЛФ-групп и контроля имела лишь тенденцию к некоторому уменьшению после утомляющей работы ($p > 0,05$), тогда как у контрольных животных и крыс, получавших дексаметазон или альфакальцидол изолированно, она значительно снижалась относительно исходных значений ($p < 0,05$, таблица 3.23, рисунок 3.15). Одновременно длительность М-ответов спустя 10 и 60 дней введения пары препаратов после утомляющей работы возрастала в гораздо большей степени относительно исходного уровня, чем у контроля ($p < 0,05$, таблица 3.23, рисунок 3.15).

Вместе с тем, количество активируемых ДЕ мышцы после выполнения утомляющей работы у крыс 10ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-групп уменьшалось в такой же степени, как и у контроля, тогда как у животных 60ДМ-группы степень уменьшения этого параметра после утомляющей работы превосходила таковую контроля ($p < 0,05$, таблица 3.24, рисунок 3.15).

Данные факты позволяют сделать, как минимум, два предположения. Во-первых, менее выраженная степень уменьшения амплитуды М-ответов на фоне более выраженного увеличения их длительности, но при этом сравнимого с контролем уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы, типичная для крыс 10ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-групп, не свидетельствует о более высокой устойчивости мышцы к утомлению, поскольку количество активируемых ДЕ уменьшалось в такой же степени, как и у контроля. В то же время, за счет некоторого увеличения плотности мышечных волокон в составе ДЕ, обусловленного спустя первые 10 дней введения пары препаратов, возможно, эфapticкой передачей возбуждения между дистрофически измененными мышечными волокнами, а, в дальнейшем, спустя 60 дней введения дексаметазона с альфакальцидолом, – компенсаторным спрутингом разделенных некротическими

очагами волокон, наблюдались меньшая степень снижения амплитуды и более выраженное удлинение М-ответов после утомляющей работы в сравнении с контролем.

Во-вторых, меньшая степень ухудшения после утомляющей работы параметров М-ответа у крыс 60ДМ+АЛФ-группы в сравнении с 60ДМ-группой, для которой было характерно более выраженное снижение амплитуды М-ответов в сравнении с таковым контроля, позволяет предположить, что введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном несколько ослабило повышенную утомляемость мышцы, характерную для изолированного применения дексаметазона. Следовательно, альфакальцидол сам по себе не привел к повышению устойчивости мышцы к утомлению, но вводимый в комплексе с дексаметазоном, ослабил повышенную утомляемость мышцы, типичную для длительного применения дексаметазона.

Учитывая, что длительный гиперкортицизм обуславливает развитие недостаточности кальцитриола в организме [25] и затруднение реализации его эффектов на ткани-мишени [222], а также факт улучшения под действием альфакальцидола функциональных возможностей скелетных мышц только при исходном дефиците кальцитриола, но при этом отсутствие значимых позитивных его эффектов в норме [343, 866, 921], становится отчасти понятной некоторая компенсация под действием альфакальцидола признаков повышенной утомляемости мышцы, имевшая место в условиях нашей модели эксперимента спустя 60 дней введения пары препаратов (дексаметазон + альфакальцидол).

Вместе с тем, такой эффект альфакальцидола проявлялся только на начальных (спустя первые 10 дней введения препаратов) и заключительных (спустя 60 дней введения) этапах введения пары препаратов. Спустя же 30 дней введения дексаметазона с альфакальцидолом характер изменения параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы был во многом аналогичен таковому 30ДМ-группы. Так, исходно повышенная относительно контроля амплитуда и длительность М-ответов изменялись после утомляющей работы в такой же степени, как и у контроля, но все равно после утомляющей работы превосходили соответствующие контрольные значения ($p < 0,05$, таблица 3.23, рисунок 3.15). Степень уменьшения исходно повышенной относительно контроля амплитуды М-ответа после утомляющей работы у крыс 30ДМ+АЛФ-группы была сравнима с таковой 30ДМ-группы, но сама амплитуда М-ответа после утомляющей работы у животных 30ДМ+АЛФ-группы превосходила таковую контрольных и 30ДМ-особей ($p < 0,05$, таблица 3.23). Степень удлинения исходно удлиненного относительно контроля М-ответа после утомляющей работы у животных 30ДМ+АЛФ-группы была значимо ниже таковой 30ДМ-группы ($p < 0,05$), тогда как собственно длительности М-ответа после утомляющей работы у крыс 30ДМ+АЛФ- и 30ДМ-групп значимо не отличались и превышали соответствующее контрольное значение ($p < 0,05$, таблица 3.23). Количество активируемых ДЕ мышцы животных 30ДМ+АЛФ-группы уменьшалось после утомляющей работы в гораздо большей степени, чем у контроля ($p < 0,05$, таблица 3.24, рисунок 3.15), что было характерно и для 30ДМ-группы с той лишь разницей, что в 30ДМ-группе и исходное количество активируемых ДЕ мышцы было значимо меньше контрольного ($p < 0,05$, рисунок 3.14).

По всей видимости, спустя первые 10 дней введения дексаметазона с альфакальцидолом тяжелые миопатические изменения еще не успевали развиваться. По окончании же 2-месячного периода введения дексаметазона с альфакальцидолом наблюдалась некоторая адаптация организма и нервно-мышечного аппарата к длительному введению дексаметазона в постоянной дозе и, как следствие, стремление к нормализации функционального состояния нервно-мышечной системы, в том числе за счет развивающихся компенсаторных реакций в ней.

В то же время спустя 1 месяц введения пары препаратов отмеченные после 10 и 60 дней применения дексаметазона с альфакальцидолом признаки нормализации устойчивости мышцы к утомлению под действием альфакальцидола были выражены в гораздо меньшей степени. Данное обстоятельство на фоне тенденции к уменьшению массы мышцы у животных 30ДМ+АЛФ-группы и выраженных миопатических изменений у крыс 30ДМ-группы указывает в пользу того, что спустя 1 месяц изолированного применения дексаметазона миопатические проявления носят наиболее выраженный характер, и введение альфакальцидола полностью их не компенсирует, хотя, по-видимому, ускоряет развитие и эффективность коллатерального спрутинга, вследствие чего амплитуда и длительность М-ответов у крыс 30ДМ+АЛФ-групп увеличивались, в сравнении с контролем, тогда как утомляемость, оцениваемая по степени изменения параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ мышцы после выполнения утомляющей работы, была сопоставима с таковой 30ДМ-группы. Вместе с тем, спустя 10 и 60 дней введения пары препаратов альфакальцидол отчасти компенсировал повышенную утомляемость мышцы, обусловленную дексаметазоном. В то же время для полноценной оценки степени функциональных расстройств в случае комплексного с альфакальцидолом введения дексаметазона необходимо проанализировать и состояние синаптического звена, и сократительные параметры мышцы.

В связи с этим на следующем этапе исследований мы провели оценку надежности синаптической передачи у животных, получавших дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом. Образцы записей серии М-ответов и одиночных сокращений *m. tibialis anterior* животных контрольной, ДМ+АЛФ- и АЛФ-групп при низкой частоте стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с) приведены на рисунке 3.16.

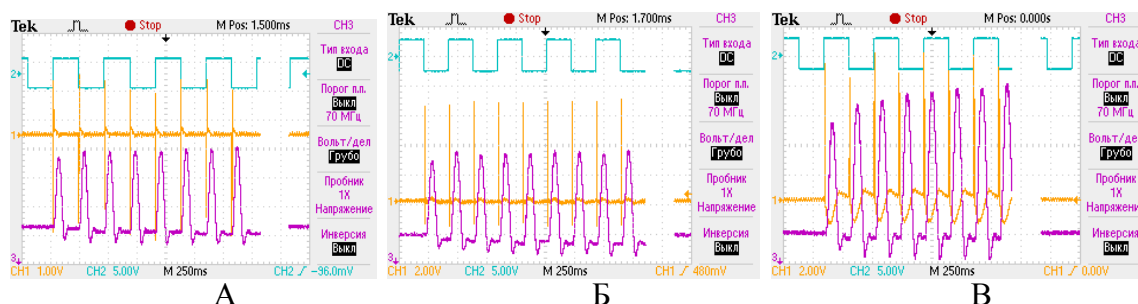


Рисунок 3.16 – Образцы записей серии М-ответов (канал 1, CH1) и соответствующих им одиночных сокращений (канал 3, CH3) *m. tibialis anterior* контрольного животного (А), крысы, получавшей дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом на протяжении 30 дней (Б), а также животного, получавшего альфакальцидол на протяжении 30 дней (В)

Примечания – по каналу 2 (CH2) показан момент прохождения импульса электрического тока

Длительное изолированное введение альфакальцидола в организм крыс не оказывало существенного влияния на надежность синаптической передачи ни до, ни после выполнения утомляющей работы (таблица 3.25). В то же время, для животных АЛФ-групп была характерна более высокая амплитуда исходных М-ответов в серии в сравнении с контролем ($p < 0,05$, таблица 3.25), что наблюдалось и при регистрации одиночных М-ответов (таблица 3.23). Изолированное введение альфакальцидола существенно не повлияло и на степень посттетанической потенциации (таблица 3.26).

Таблица 3.25 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и ее декремент (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с) в мышце животных контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %
К	2,5±0,21	2,4; 3,1 {0,2; 5,9}	0	1,6±0,22, (-37●)	1,9; 2,8 {0; 4,8}	0
10АЛФ	3,8±0,39, [+54*]	5,4; 5,9 {0,9; 8,0}	0	2,4±0,26, (-38●), [+50*]	2,4; 3,2 {0,2; 5,9}	0
10ДМ+АЛФ	4,6±0,67, [+85*]	6,5; 5,7 {-0,8; 10,8}	0	3,1±0,30, [+82*]	3,2; 3,7 {-1,0; 6,9}	0
30АЛФ	4,1±0,44, [+65*]	1,5; 2,3 {-2,0; 7,1}	0	2,8±0,33, (-31●), [+77*]	-2,5; 1,6 {-4,1; 3,2}	0
30ДМ+АЛФ	4,1±0,29, [+64*]	-0,7; -1,4 {-4,5; 3,8}	0	2,5±0,31, (-40●), [+54*]	1,1; -2,3 {-10,4; 7,7}	30
60АЛФ	3,9±0,41, [+58*]	0,9; 2,1 {-2,6; 5,4}	0	2,5±0,29, (-36●), [+56*]	1,1; 2,4 {-3,2; 6,1}	0
60ДМ+АЛФ	3,6±0,40, [+46*]	0,6; 1,9 {-2,4; 4,8}	0	2,8±0,32, [+77*]	5,2; 3,9 {1,9; 7,4}	0

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Вместе с тем, альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, частично модулировал характер изменения надежности синаптической передачи, типичный для ДМ-групп. Так, у животных ДМ+АЛФ-групп исходная амплитуда М-ответов в серии при раздражении малоберцового нерва с низкой частотой (4 имп/с) значимо превосходила

контрольную (таблица 3.25), что наблюдалось и при регистрации одиночных М-ответов мышцы (таблица 3.23, рисунок 3.13). Патологически значимый декремент амплитуды М-ответов до выполнения утомляющей работы не регистрировался ни у одного животного ДМ+АЛФ-групп, и степень изменения амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го в ДМ+АЛФ-группах значимо не отличалась от контроля (таблица 3.25, рисунок 3.17). Вместе с тем, после выполнения утомляющей работы этот декремент появлялся у 30 % особей 30ДМ+АЛФ-группы (таблица 3.25), что соответствовало частоте его появления после утомляющей работы у животных 30ДМ-группы и свидетельствует в пользу несколько меньшей надежности синаптической передачи и, возможно, более высокой утомляемости синапсов.

Анализ степени посттетанической потенциации, позволяющий выявить пресинаптические расстройства (в частности, исходную заблокированность синапсов), показал, что у животных всех ДМ+АЛФ-групп не наблюдалось типичного для 30ДМ- и 60ДМ-групп более выраженного, в сравнении с контролем, увеличения амплитуды М-ответа после 6-секундного тетануса относительно исходной (до тетануса) (таблица 3.26, рисунок 3.18). Данный факт позволяет исключить исходную заблокированность синапсов у животных ДМ+АЛФ-групп. В связи с этим наблюдаемое нами у части животных 30ДМ+АЛФ-группы появление патологически значимого декремента амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата после утомляющей работы, вероятнее всего, обусловлено постсинаптическими нарушениями или посттетаническим истощением запасов медиатора.

Таблица 3.26 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степень ее изменения (в % относительно исходного значения, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) после 6-секундной тетанизации в мышце животных контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп

Группа животных	Амплитуда М-ответа исходная, мВ	Амплитуда М-ответа после 6-секундной тетанизации, мВ	Процентное изменение амплитуды М-ответа после тетануса к исходной	% особей, у которых амплитуда М-ответа после тетануса относительно исходной		
				возрастала	уменьшалась	не изменялась
К	3,1±0,24	2,8±0,28	-10,9; -8,7 {-15,5; -4,5}	10	70	20
10АЛФ	3,7±0,30	3,6±0,38	-1,8; -3,9 {-9,2; 3,9}	50	50	0
10ДМ+АЛФ	4,0±0,36	4,2±0,71	5,0; -3,4 {-8,9; 17,8}	40	60	0
30АЛФ	3,9±0,38	3,8±0,41	-2,6; -4,2 {-9,3; 2,6}	50	50	0
30ДМ+АЛФ	3,4±0,33	3,4±0,34	1,9; 0,9 {-7,0; 9,6}	50	30	20
60АЛФ	4,7±0,42, [+48*]	4,5±0,43, [+62*]	-2,5; -3,6 {-8,9; 3,2}	30	50	20
60ДМ+АЛФ	3,0±0,37	2,8±0,42	-6,6; -7,9 {-13,4; -2,1}	40	50	10

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

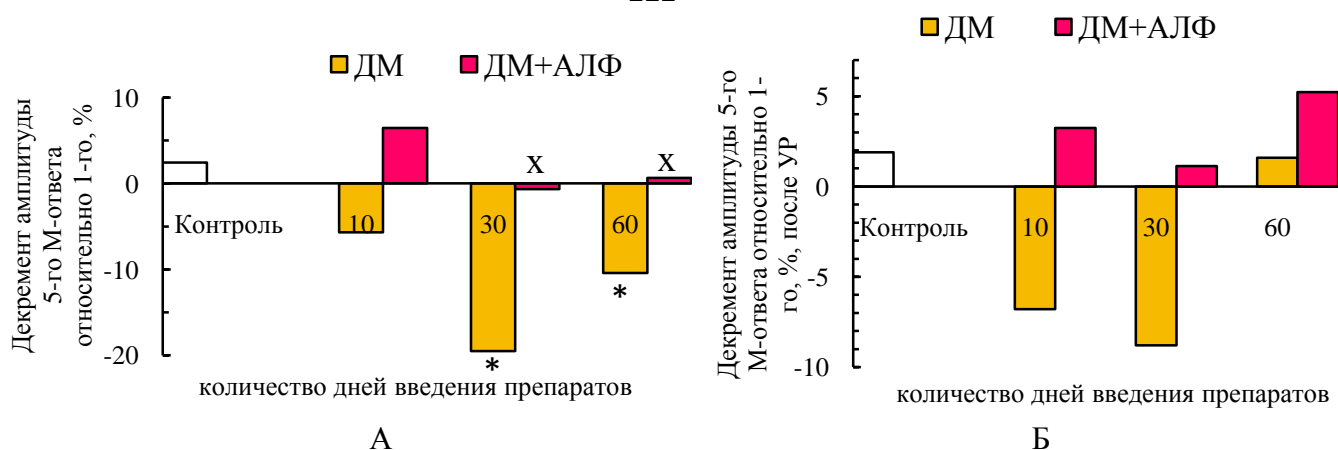


Рисунок 3.17 – Средние значения декремента амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го до (А) и после (Б) выполнения мышцей утомляющей работы у животных, получавших дексаметазон изолированно и в комплексе с альфакальцидолом

Примечание – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – значение декремента амплитуды М-ответов в ДМ+АЛФ-группе статистически значимо ($p < 0,05$) отличается относительно соответствующих значений ДМ-группы

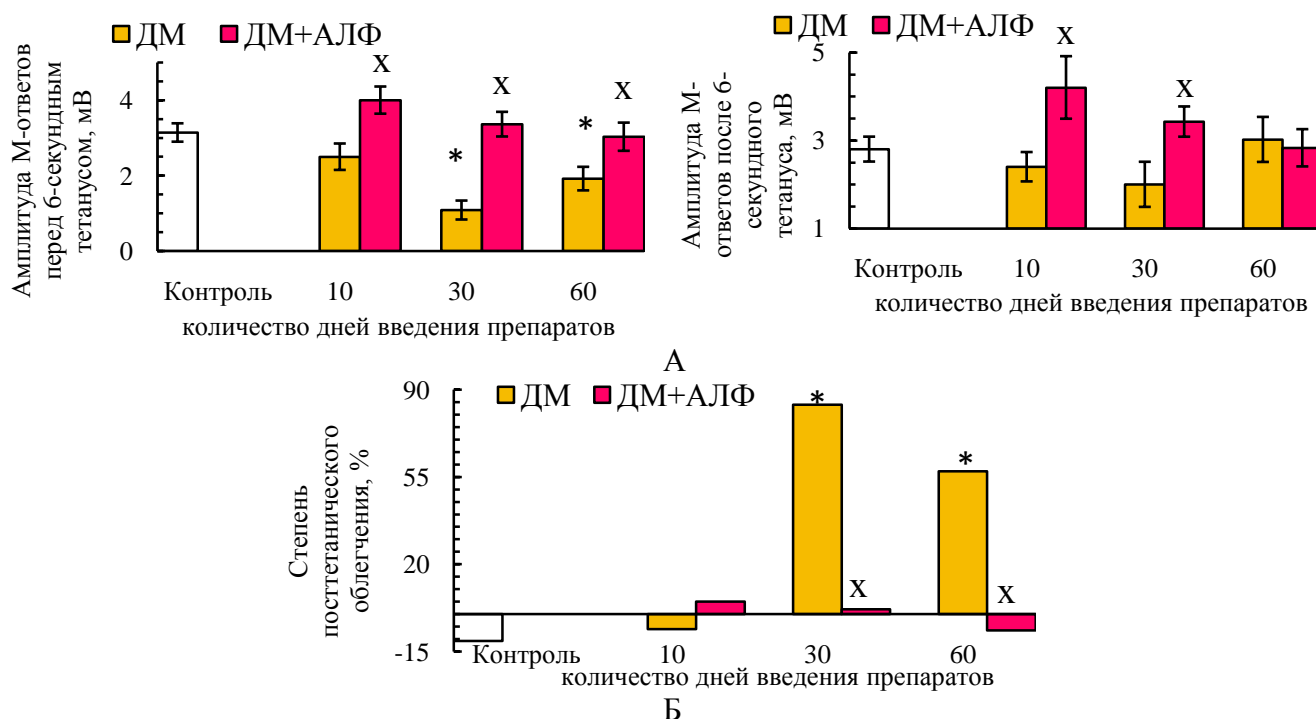


Рисунок 3.18 – Средние значения амплитуды М-ответов мышцы до и после 6-секундного тетануса (А) и степени ее изменения после тетануса относительно исходной (Б) у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

В пользу способности альфакальцидола ослаблять выраженность или уменьшать риск развития нервно-мышечных заболеваний свидетельствуют и другие авторы [727]. Обнаружена

способность кальцитриола проникать через гематоэнцефалический барьер, а также наличие витамин D-рецепторов в различных структурах не только центральной, но и периферической нервной системы [97]. Установлено нейропротекторное действие кальцитриола, его способность улучшать когнитивные функции [176, 581, 609]. Доказано участие кальцитриола через стимуляцию синтеза нейротрофических агентов (фактор роста нервов и глиальный нейротрофический фактор) регулировать созревание и дифференцировку нервной ткани [56, 97], путем снижения активности γ -секретазы выступать в роли защитного фактора от развития болезни Альцгеймера у человека [450].

Таким образом, в наших экспериментах показано некоторое ослабление под действием альфакальцидола синаптических расстройств, вызванных длительным введением дексаметазона. Однако для более полной оценки состояния синаптического аппарата животных ДМ+АЛФ-групп на следующем этапе мы сочли необходимым исследовать степень облегчения и депрессии синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с).

Анализ полученных данных показал, что изолированное применение альфакальцидола не отражалось на характере изменения амплитуды М-ответов, в сравнении с контролем, при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с, см. таблица 3.27 и 3.28; образцы записей серии М-ответов животных К-, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп представлены на рисунке 3.19). Вместе с тем, введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном несколько модулировало характер изменения амплитуды М-ответов при оптимальной частоте раздражения нервно-мышечного аппарата, в сравнении с изолированным введением дексаметазона.

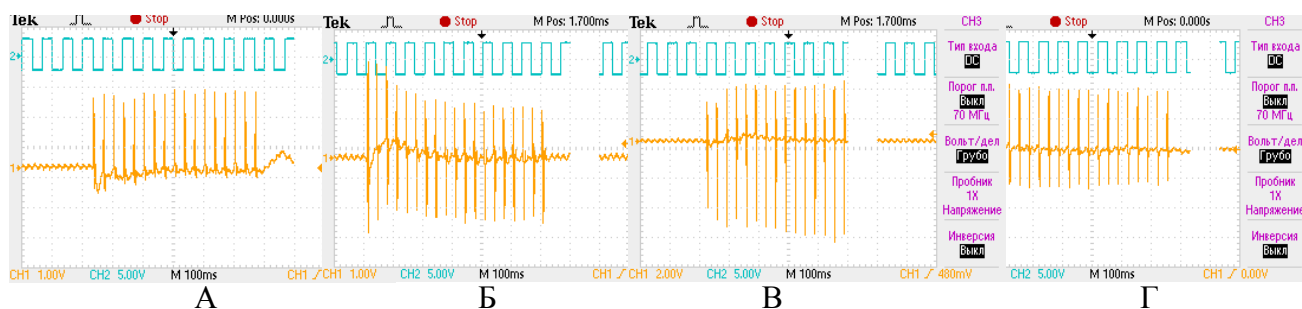


Рисунок 3.19 – Образцы записей М-ответов *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (А) и животных, получавших дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом на протяжении 30 дней (Б, В) и альфакальцидол на протяжении 30 дней (Г), при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с

Примечания – по каналу 1 (CH1) показана серия М-ответов мышцы, а по каналу 2 (CH2) момент прохождения импульсов раздражающего тока

Во-первых, альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил типичное для 30ДМ-группы снижение амплитуды 1-го М-ответа в серии при ритмической стимуляции нервно-мышечного аппарата с частотой 30 имп/с и даже обусловил увеличение амплитуды 1-го М-ответа в серии относительно контроля ($p < 0,05$, таблица 3.27), что наблюдалось и при регистрации одиночных М-ответов (таблица 3.23, рисунок 3.13).

Таблица 3.27 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степени облегчения синаптической передачи (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в мышце животных контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %
К	2,4±0,21	11,1; 9,3 {4,5; 15,4}	0	1,5±0,19 (-38●)	18,2; 19,4 {9,2; 25,9}	0
10АЛФ	3,7±0,44 [+51*]	8,2; 9,7 {3,9; 14,2}	0	2,3±0,23 (-36●) [+56*]	15,6; 17,2 {7,2; 24,8}	0
10ДМ+АЛФ	5,8±0,68 [+139*]	8,9; 10,1 {2,6; 16,9}	0	3,4±0,49 (-41●) [+99*]	18,4; 17,8 {8,4; 26,3}	0
30АЛФ	4,7±0,57 [+94*]	10,5; 9,6 {3,8; 18,5}	0	2,8±0,31 (-40●) [+89*]	12,2; 15,7 {2,8; 23,2}	0
30ДМ+АЛФ	4,6±0,55 [+91*]	7,7; 9,1 {2,5; 14,3}	0	3,1±0,37 (-32●) [+109*]	9,1; 13,4 {1,8; 19,3}	0
60АЛФ	3,9±0,43 [+60*]	17,4; 13,3 {7,1; 24,6}	0	2,5±0,36 (-39●) [+67*]	9,0; 12,9 {2,6; 18,0}	0
60ДМ+АЛФ	3,9±0,43 [+62*]	8,3; 9,8 {2,7; 16,1}	0	3,1±0,44 [+107*]	16,4; 17,1 {4,7; 26,3}	0

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Таблица 3.28 – Значения степени депрессии синаптической передачи (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в мышце животных контрольной, ДМ+АЛФ- и АЛФ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %
Контроль	-5,7; -7,2 {-11,2; -2,5}	0	-8,1; -9,4 {-15,9; -2,0}	0
10АЛФ	-11,7; -9,8 {-14,4; -7,2}	0	-15,9; -12,6 {-23,3; -7,1}	0
10ДМ+АЛФ	-24,9; -24,1 {-31,2; -16,2} °	40	-12,4; -10,8 {-17,2; -5,8}	10
30АЛФ	-8,5; -9,6 {-15,1; -3,7}	0	-7,9; -9,1 {-15,6; -1,2}	0
30ДМ+АЛФ	-18,7; -20,2 {-28,2; -11,0} °	30	-26,2; -28,3 {-34,2; -15,8} °	50
60АЛФ	-2,1; -3,2 {-6,1; 0}	0	-11,7; -10,9 {-21,3; -4,4}	0
60ДМ+АЛФ	-15,7; -14,8 {-24,2; -8,8}	20	-18,0; -20,4 {-29,2; -8,3}	40

Примечания – ° – разница степени депрессии синаптической передачи относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни); УР – утомляющая работа

Во-вторых, у крыс всех ДМ+АЛФ-групп не наблюдалось патологически значимого облегчения синаптической передачи ни до, ни после утомляющей работы, типичного для части особей ДМ-групп, и степень облегчения синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в ДМ+АЛФ-группах значимо не отличалась от контроля (таблица 3.27, рисунок 3.20). Данный факт косвенно указывает в пользу отсутствия исходной заблокированности синапсов, типичной для некоторых особей ДМ-групп и согласуется с отмеченным нами ранее отсутствием в мышце животных ДМ+АЛФ-групп выраженного посттетанического облегчения, типичного для 30ДМ- и 60ДМ-групп (таблица 3.26, рисунок 3.18).

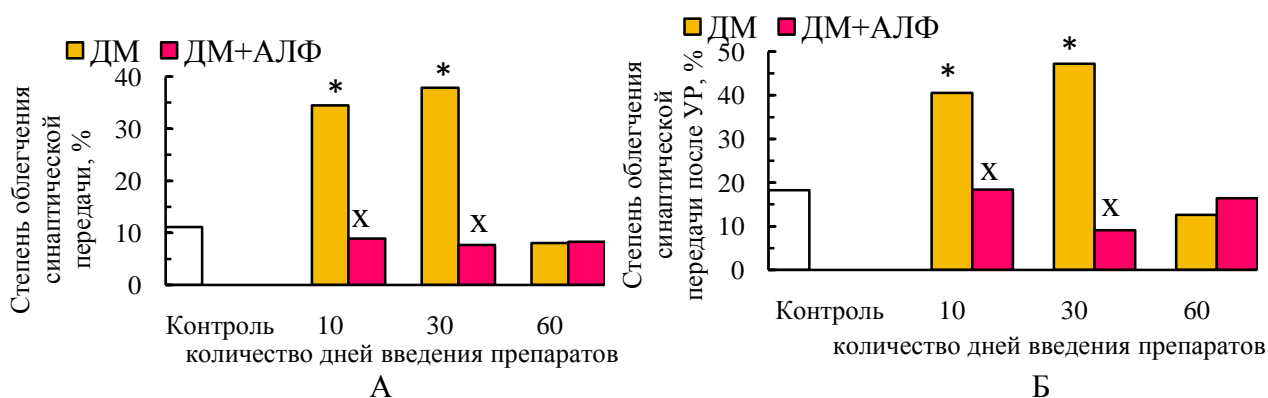


Рисунок 3.20 – Средние значения степени облегчения синаптической передачи при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы (УР) у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

В-третьих, введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном не предотвратило появления случаев выраженной депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с), типичных для ДМ-групп, и не обусловило уменьшения частоты их появления (таблица 3.28, рисунок 3.21). Данный факт указывает в пользу того, что определенные постсинаптические нарушения, вызванные дексаметазоном, у животных ДМ+АЛФ-групп развивались. В качестве причин такой депрессии синаптической передачи у животных ДМ- и ДМ+АЛФ-групп могли быть нарушения в самих мышечных волокнах – уменьшение плотности холинорецепторов в синаптической мембране или их чувствительности к ацетилхолину.

В связи с выявленными у животных ДМ+АЛФ-групп признаками постсинаптических нарушений на следующем этапе представляло интерес оценить характер изменения параметров М-ответа при раздражении нервно-мышечного аппарата импульсами нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с) и при высокочастотной стимуляции (70 имп/с).

Анализ полученных данных показал, что для животных АЛФ-групп были характерны такие же физиологические колебания амплитуды М-ответов при разной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30-50 имп/с и 70 имп/с), как и для контроля (таблица 3.29).

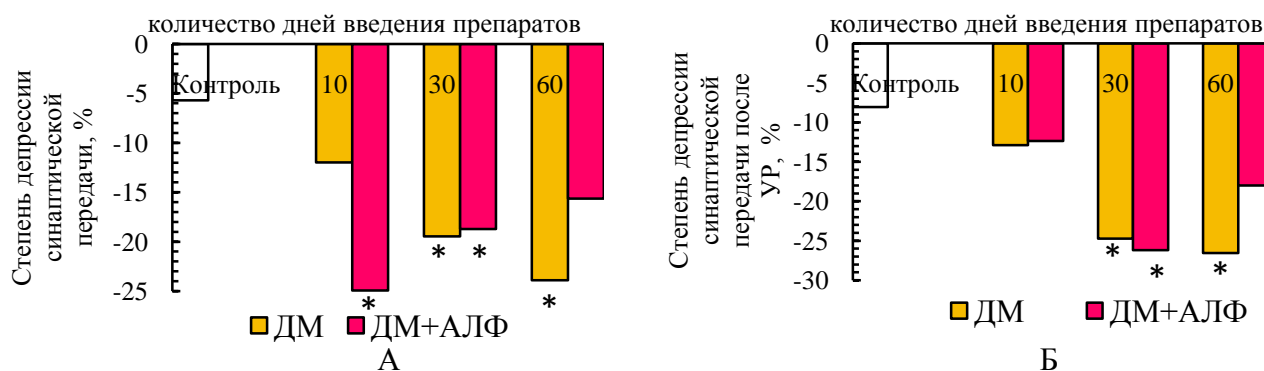


Рисунок 3.21 – Средние значения степени депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы (УР) у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы

Таблица 3.29 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы по мере увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата от 0,2 до 70 имп/с у животных контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп

Группа животных	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ (при частоте стимуляции 0,2 имп/с)	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) в процессе развития сокращения	
		при частоте стимуляции 30-50 имп/с	при частоте стимуляции 70 имп/с
К	2,2±0,24	16,8; 15,2 {9,3; 22,1}	-3,9; -4,4 {-7,1; -2,5}
10АЛФ	2,4±0,21	12,4; 13,2 {4,2; 18,0}	-5,0; -4,9 {-8,7; -3,4}
10ДМ+АЛФ	3,0±0,35	16,3; 15,6 {9,2; 23,8}	-23,3; -24,9 {-29,7; -18,2} °
30АЛФ	2,9±0,33	25,9; 19,2 {8,8; 29,3}	-3,4; -4,2 {-8,1; -0,8}
30ДМ+АЛФ	2,7±0,29	9,1; 11,6 {4,4; 19,8}	-43,3; -40,9 {-53,1; -31,2} •°
60АЛФ	3,7±0,39, [+65*]	14,4; 12,9 {6,3; 20,4}	-7,3; -5,9 {-10,2; -2,6}
60ДМ+АЛФ	3,1±0,32	13,5; 12,9 {6,6; 22,4}	-42,1; -40,4 {-52,6; -29,6} •°

Примечания – при выполнении тетанического сокращения мышца поднимала груз массой 20 г, * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); • – изменение амплитуды М-ответа относительно таковой 1-го в серии статистически значимо ($p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном несколько модулировало характер изменения амплитуды М-ответов мышцы при раздражении нервно-мышечного аппарата плавно нарастающей частотой (от 0,2 до 70 имп/с) в сравнении с ДМ-группами. Во-первых, при комплексном применении дексаметазона и альфакальцидола не наблюдалось типичного для 30ДМ-группы уменьшения амплитуды 1-го М-ответа в серии (таблица 3.29).

Во-вторых, у животных всех ДМ+АЛФ-групп не наблюдалось типичного для ДМ-групп более существенного, в сравнении с контролем, повышения амплитуды М-ответов относительно таковой 1-го в серии в диапазоне частот стимуляции малоберцового нерва 30-

50 имп/с (таблица 3.29, рисунок 3.22), что еще раз подтверждает отсутствие у них заблокированности синапсов.

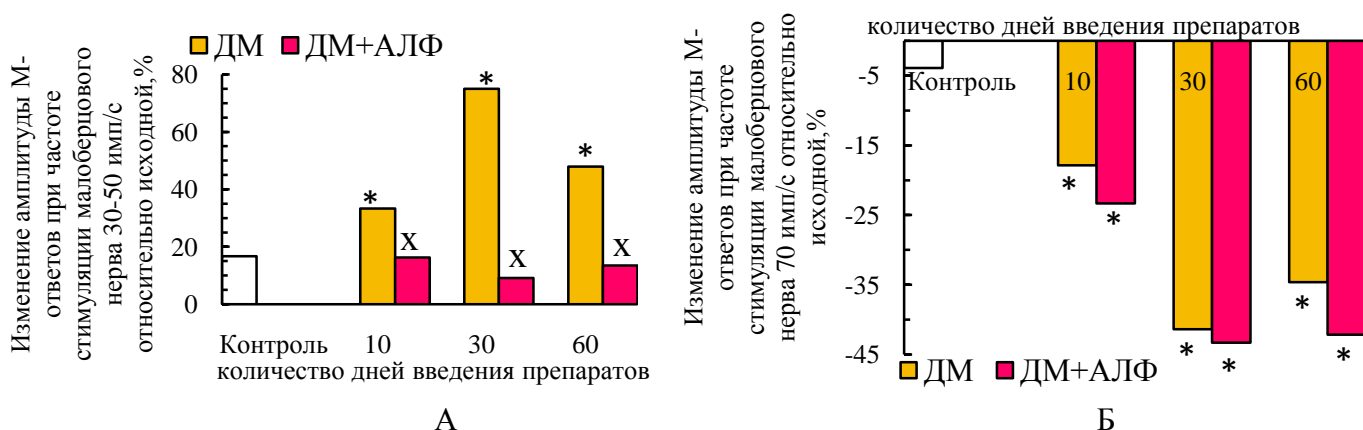


Рисунок 3.22 – Средние значения степени изменения амплитуды М-ответов (в % относительно исходного при частоте стимуляции 0,2 имп/с) по мере увеличения частоты стимуляции малоберцового нерва: при частоте стимуляции 30-50 имп/с (А) и частоте стимуляции 70 имп/с (Б) у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Вместе с тем, подобно ДМ-группам, в 30ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-группах сохранялось более выраженное, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), снижение амплитуды М-ответов относительно таковой 1-го в серии в диапазоне высоких частот стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с, таблица 3.29, рисунок 3.22), что указывает в пользу сниженной лабильности синапсов, типичной и для ДМ-групп. Поскольку одновременно в ДМ+АЛФ-группах регистрировались случаи патологически значимой депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции малоберцового нерва (30 имп/с), можно предположить, что основными причинами сниженной лабильности синапсов являются постсинаптические нарушения.

В связи с тем, что у животных ДМ+АЛФ-групп, подобно ДМ-группам, были выявлены косвенные признаки снижения лабильности синаптической передачи на следующем этапе представляло интерес проанализировать характер изменения амплитуды М-ответов мышцы при стимуляции нервно-мышечного аппарата с частотой 70 имп/с в динамике выполнения мышцей утомляющей работы в режиме гладкого тетануса с внешней нагрузкой 70 г.

Анализ изменения амплитуды М-ответов по мере выполнения мышцей утомляющей тетанической работы показал следующее. В случае изолированного введения альфакальцидола наблюдались аналогичные таковым в контрольной группе изменения амплитуды М-ответов при выполнении утомляющей работы с той лишь разницей, что амплитуда 1-го М-ответа в серии у крыс 60АЛФ-группы превышала соответствующее контрольное значение ($p < 0,05$, таблица 3.30). Аналогично амплитуде М-ответов, максимально достижимая амплитуда тетануса у

животных 60АЛФ-группы также превосходила соответствующее контрольное значение ($p < 0,05$, таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы в момент ее тетанической утомляющей работы у животных контрольной, ДМ+АЛФ- и АЛФ-групп

Группа животных	Максимальная амплитуда тетанического сокращения ($\bar{X} \pm m$), мм	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) на разных этапах тетанической работы		
			при максимальной амплитуде тетанического сокращения	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 50 % относительно максимальной	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 80 % относительно максимальной
К	13,4±1,17	2,4±0,23	-9,8; -9,2 {-18,1; -2,9}	-68,6; -67,2 {-74,8; -60,9}	-87,0; -87,6 {-91,0; -85,2}
10АЛФ	13,1±1,19	2,6±0,29	-9,9; -9,0 {-18,6; -2,4}	-73,3; -69,8 {-78,8; -64,9}	-87,8; -87,3 {-90,1; -86,4}
10ДМ+АЛФ	12,8±1,20	2,9±0,31	-11,5; -10,2 {-21,1; -5,5}	-87,9; -85,3 {-90,6; -82,1} °	-94,6; -95,2 {-98,1; -93,2} °
30АЛФ	14,6±1,39	2,8±0,29	-3,7; -5,2 {-8,4; -0,9}	-76,6; -74,2 {-83,2; -67,8}	-86,0; -86,3 {-90,4; -83,8}
30ДМ+АЛФ	14,6±1,66	2,6±0,29	-5,9; -7,1 {-12,1; -1,5}	-77,0; -75,4 {-82,4; -68,6}	-91,2; -90,4 {-93,1; -87,1}
60АЛФ	17,1±1,03, [+28*]	3,4±0,34, [+42*]	-6,3; -7,5 {-13,9; -1,8}	-75,4; -73,9 {-82,6; -66,2}	-87,6; -86,1 {-92,7; -80,9}
60ДМ+АЛФ	14,3±1,25	3,2±0,34	-15,1; -12,2 {-23,3; -4,2}	-79,2; -75,2 {-86,1; -70,1}	-91,9; -90,4 {-94,3; -87,2}

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Наблюдаемое нами сочетанное увеличение и амплитуды М-ответов, и тетанического сокращения у животных 60АЛФ-группы может быть связано как с функциональными изменениями в мышце (в частности, повышением степени синхронизации возбуждения и сокращения, улучшением сопряжения между возбуждением и сокращением в мышечных волокнах, обусловленным увеличением инфлюкса кальция из депо в цитозоль при возбуждении и т.д.), так и с возможными морфологическими изменениями (в частности, гипертрофией мышечных волокон). В пользу возможной гипертрофии мышцы у животных 60АЛФ-групп косвенно свидетельствует обсуждаемое нами ранее увеличение массы мышцы и амплитуды М-ответов без изменения их длительности.

Введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном модулировало характер изменения амплитуды М-ответов мышцы в динамике выполнения утомляющей работы, в сравнении с ДМ-

группами, и это модулирующее влияние четко проявлялось у животных, подвергавшихся длительному введению пары препаратов (т.е. в 30ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-группах).

Так, спустя первые 10 дней введения пары препаратов «дексаметазон + альфакальцидол» изменение амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии при выполнении утомляющей работы подчинялось тем же закономерностям, что в 10ДМ-группе. В частности, у крыс 10ДМ+АЛФ-группы снижение амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии на заключительных этапах развития утомляющей работы – при снижении амплитуды тетануса на 50 % и 80 % относительно максимально достижимой – значимо превосходило уровень контроля ($p < 0,05$) и не отличалось от степени этого снижения в 10ДМ-группе (таблица 3.30, рисунок 3.23). Данный факт свидетельствует в пользу сохранности признаков более высокой утомляемости мышечных волокон у животных, получавших дексаметазон, независимо от применения альфакальцидола, на начальном этапе введения препаратов.

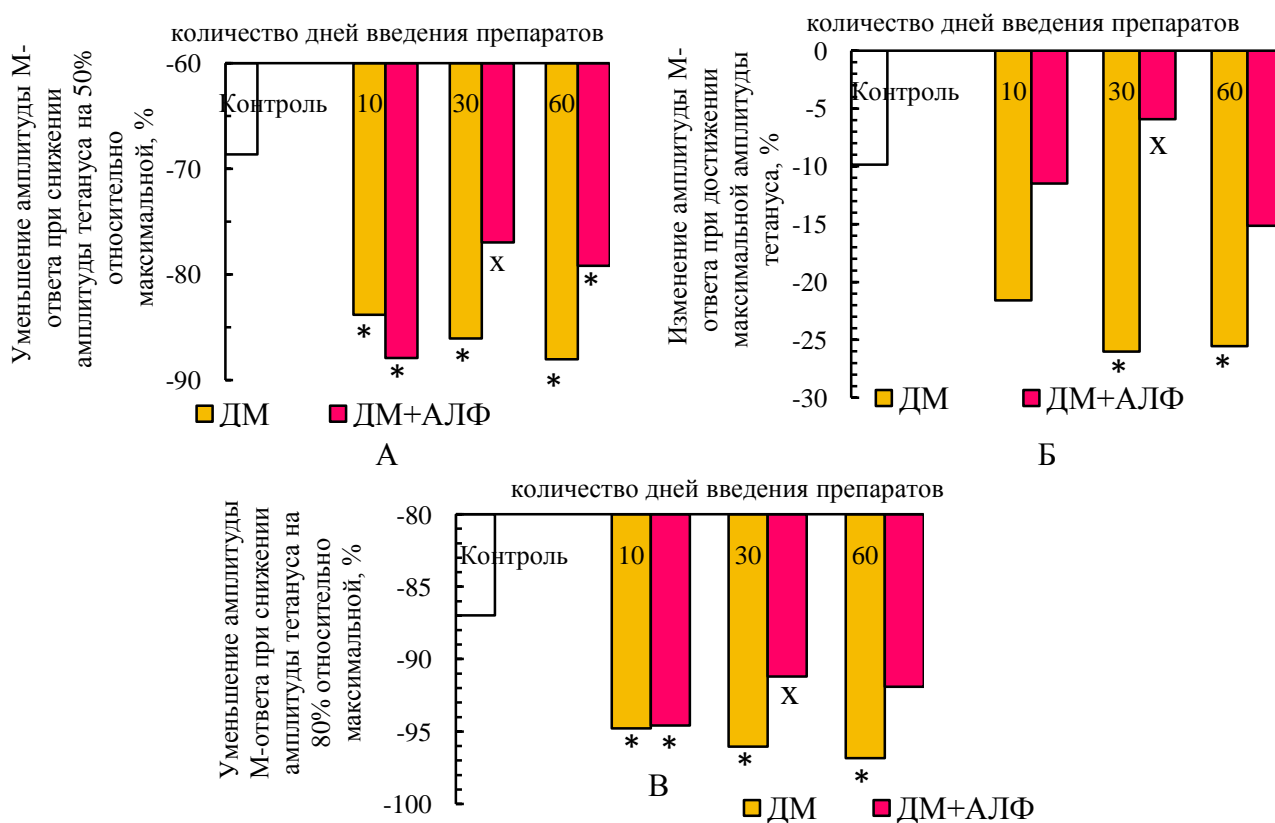


Рисунок 3.23 – Средние значения степени изменения амплитуды М-ответов мышцы (в % относительно исходного уровня) при достижении максимальной амплитуды тетануса (А) и снижении амплитуды тетануса 50 % (Б) и 80 % (В) относительно максимальной у животных, получавших дексаметазон изолированно и в комплексе с альфакальцидолом

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Вместе с тем, по мере дальнейшего введения пары препаратов, спустя 30 и 60 дней их применения, ситуация менялась, и характер изменения амплитуды М-ответов в динамике

выполнения утомляющей работы уже принципиально отличался от такового ДМ-групп. Во-первых, у животных 30ДМ+АЛФ-группы не наблюдалось значимого относительно контроля снижения амплитуды 1-го М-ответа в серии, что было характерно для 30ДМ-группы (таблица 3.30, рисунок 3.23). Во-вторых, у крыс 30ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-групп степень уменьшения амплитуды М-ответа относительно 1-го в серии при раздражении малоберцового нерва высокой частотой (70 имп/с) вплоть до почти полного расслабления значимо не отличалась от таковой контроля, тогда как в 30ДМ- и 60ДМ-группах она превосходила соответствующие контрольные значения как при достижении максимальной амплитуды тетануса, так и на заключительных этапах утомления (при снижении амплитуды тетануса на 50 % и 80 % относительно максимальной) (таблица 3.30, рисунок 3.23). Данный факт указывает в пользу менее выраженных энергетических нарушений в мышечных волокнах животных 30ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-групп в сравнении с ДМ-группами. Вместе с тем, спустя первые 10 дней введения дексаметазона с альфакальцидолом характер изменения амплитуды М-ответов был аналогичным таковому 10ДМ-группы.

Таким образом, при исследовании степени снижения амплитуды М-ответов мышцы по мере развития утомления в условиях нашего эксперимента не было обнаружено способности альфакальцидола существенным образом повышать устойчивость мышцы к утомлению. Вместе с тем, при комплексном введении с дексаметазоном альфакальцидол существенно ослабил степень уменьшения амплитуды М-ответов по мере выполнения утомляющей работы в сравнении с ДМ-группой. Очевидно, способность альфакальцидола позитивно влиять на устойчивость мышцы к утомлению, действительно проявляется в условиях его исходного дефицита, в том числе обусловленного длительным введением ГК [25, 222, 561, 601].

Вместе с тем, признаки сниженной лабильности синаптической передачи, типичные для ДМ-групп, сохранялись и у животных, подвергавшихся комплексному применению дексаметазона и альфакальцидола, в виде более выраженного, в сравнении с контролем, уменьшения амплитуды М-ответов относительно исходного в серии при плавном увеличении частоты стимуляции от 0,2 до 70 имп/с в диапазоне высоких частот (70 имп/с).

В связи с тем, что у животных, получавших дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом, выявлялись определенные электрофизиологические нарушения, на следующем этапе наших исследований представляло интерес выявить, как эти электрофизиологические расстройства отразятся на сократительной функции скелетной мышцы и насколько эффективным окажется альфакальцидол в предотвращении сократительных расстройств.

3.3.2 Модуляция альфакальцидолом эффектов дексаметазона на сократительную функцию передней большеберцовой мышцы

Изолированное введение альфакальцидола определенным образом отразилось как на параметрах одиночных сокращений *m. tibialis anterior*, так и на характере их изменения после выполнения утомляющей работы. Так, спустя первые 10 дней введения альфакальцидола не

наблюдалось типичного для контрольных особей уменьшения амплитуды одиночных сокращений после утомляющей работы, вследствие чего этот параметр после утомляющей работы превышал соответствующее контрольное значение ($p < 0,05$, таблица 3.31). Кроме того, степень изменения скорости расслабления после утомляющей работы у животных 10АЛФ-группы была значимо меньше таковой контроля ($p < 0,05$, таблица 3.32). Данные факты свидетельствуют в пользу большей скорости восстановления мышцы крыс 10АЛФ-группы после утомления и возможного улучшения электромеханического сопряжения в мышечных волокнах.

Таблица 3.31 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитуды и латентного периода одиночного сокращения мышцы крыс контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Амплитуда, мм	Латентный период, мс	Амплитуда, мм	Латентный период, мс
К	3,0±0,22	11,2±0,57	2,3±0,21, (-24●)	16,0±0,83, (+43●)
10АЛФ	3,5±0,34	12,3±0,59	3,8±0,41, [+67*]	16,5±0,76, (+34●)
10ДМ+АЛФ	2,6±0,14	12,3±0,66	2,7±0,31	17,3±1,12, (+40●)
30АЛФ	3,2±0,26	12,4±0,68	4,0±0,30, [+75*]	17,0±1,10, (+37●)
30ДМ+АЛФ	2,7±0,16	13,5±0,53, [+21*]	3,5±0,39, [+53*]	17,9±1,40, (+33●)
60АЛФ	3,9±0,23, [+29*]	9,8±0,48	4,2±0,54, [+84*]	14,2±1,17, (+44●)
60ДМ+АЛФ	3,0±0,24	12,4±0,62	3,8±0,37, [+63*]	16,6±1,24, (+34●)

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Таблица 3.32 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) скорости фаз укорочения и расслабления одиночного сокращения мышцы животных контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с
К	102,9±5,37	55,1±4,39	92,0±8,67	42,8±4,33
10АЛФ	108,6±5,91	55,2±7,12	95,0±9,13	56,1±9,17
10ДМ+АЛФ	71,6±3,61, [-30*]	42,1±3,25, [-24*]	66,8±6,35, [-27*]	33,9±5,23
30АЛФ	101,9±6,41	50,3±7,27	99,4±9,07	58,3±9,29
30ДМ+АЛФ	74,3±4,27, [-28*]	41,4±4,44, [-25*]	81,7±6,60	44,3±6,05
60АЛФ	125,8±7,52, [+22*]	58,4±4,59	119,8±10,37	60,3±11,25
60ДМ+АЛФ	95,5±5,84	40,3±4,46, [-27*]	102,7±7,12	45,0±7,35

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

По мере дальнейшего введения альфакальцидола в организм, спустя 30-60 дней, отмеченные особенности изменения параметров одиночного сокращения после утомляющей

работы, типичные для животных 10АЛФ-группы, сохранялись с той лишь разницей, что у крыс 30АЛФ- и 60АЛФ-групп наблюдалось и менее выраженное, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), изменение скорости укорочения после утомляющей работы (таблица 3.32). Кроме того, спустя 2-месячный период введения альфакальцидола имело место увеличение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), амплитуды исходных (до утомляющей работы) одиночных сокращений (таблица 3.31). Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.3.1, таблица 3.24), к данному сроку значительно увеличивалась, в сравнении с контролем, и масса мышцы (на 27 %, $p < 0,05$). Данные факты косвенно свидетельствуют в пользу возможной гипертрофии мышечных волокон под действием длительно вводимого альфакальцидола.

Литературные данные относительно способности альфакальцидола и его активного метаболита кальцитриола увеличивать массу мышц путем индукции их гипертрофии и повышать устойчивость мышц к утомлению весьма противоречивы. Так, некоторые авторы [478, 645, 738] высказывают мнение, согласно которому дефицит кальцитриола в организме может быть одной из причин мышечной боли, утомляемости и слабости у людей. Показано участие кальцитриола в поддержании нормальной силы мышц и их способности выдерживать нагрузки [728, 739], улучшении метаболизма кости и функции скелетных мышц у пожилых женщин [594]. Установлена способность кальцитриола стимулировать метаболизм в мышечных волокнах [805], увеличивать скорость поглощения кислорода организмом и улучшать аэробный метаболизм у спортсменов [358, 511, 699], путем усиления экспрессии рецепторов PPAR γ [757] способствовать лучшей переносимости физической нагрузки при метаболическом синдроме.

В то же время в модельных экспериментах на овариэктомированных 7-месячных крысах показано, что введение на протяжении 4 недель альфакальцидола приводило к увеличению максимальной силы икроножной мышцы, но при этом не оказывало существенного влияния на мышечную утомляемость [535]. Некоторые специалисты [315, 343, 866] свидетельствуют в пользу улучшения мышечной силы и выносливости после приема альфакальцидола только у индивидов с его исходным дефицитом.

В наших исследованиях получен факт улучшения под действием альфакальцидола способности мышцы к восстановлению после выполнения утомляющей работы, в пользу чего свидетельствует отсутствие типичного для контроля уменьшения амплитуды одиночных сокращений после утомляющей работы у животных всех АЛФ-групп. Вместе с тем, как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.3.1), амплитуда М-ответов, в отличие от амплитуды одиночных сокращений, а также количество активируемых ДЕ после утомляющей работы у животных АЛФ-групп значительно уменьшались относительно исходного уровня, и это уменьшение было аналогичным таковому контролю (таблицы 3.23, 3.24).

Известно, что восстановление мышечной силы после утомления происходит медленнее, чем восстановление возбудимости и амплитуды М-волны, что обусловлено длительным сохранением нарушения сопряжения между возбуждением и сокращением после утомления (в частности, уменьшением выделения кальция из СР в цитозоль) [623]. Наблюдаемое нами

отсутствие значимого относительно исходного уровня уменьшения амплитуды одиночных сокращений после утомляющей работы у животных АЛФ-групп на фоне снижения амплитуды М-ответов указывает в пользу более быстрого, в сравнении с контролем, восстановления у них эффективности сопряжения между возбуждением и сокращением.

В основе более быстрого восстановления эффективности электромеханического сопряжения после утомления под действием альфакальцидола может лежать способность его активного метаболита кальцитриола индуцировать инфлюкс кальция в мышечных волокнах в результате как активации ядерного механизма, так и негеномного действия, реализующегося вследствие активации с участием G-белков фосфолипазы D и аденилатциклазы, вызывающих активацию фосфокиназ C и A, обуславливающих стимуляцию высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо (боковых цистерн CP) и активацию потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов L-типа в плазматической мембране мышечных волокон, предопределяющую дополнительный вход кальция в мышечные волокна из межклеточных щелей [406, 919].

Альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, определенным образом модулировал характер изменения как исходных параметров одиночных сокращений мышцы, так и степени их нарушения после утомляющей работы, в сравнении с ДМ-группами.

Во-первых, введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном предотвратило типичное для 10ДМ- и 30ДМ-групп значимое относительно контроля снижение амплитуды одиночных сокращений (таблица 3.31, рисунок 3.24).

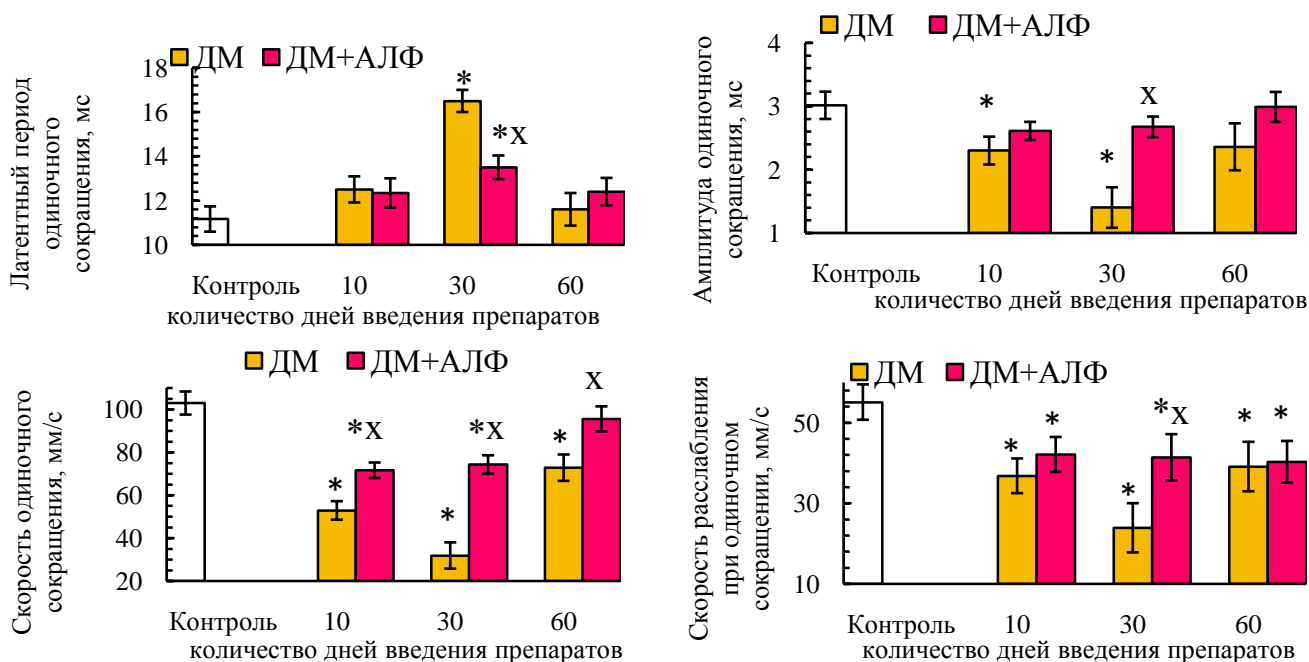


Рисунок 3.24 – Средние значения параметров одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Во-вторых, альфакальцидол ослабил степень удлинения латентного периода и уменьшения скорости укорочения одиночных сокращений мышцы, в сравнении с ДМ-группами ($p < 0,05$), но не предотвратил полностью изменения данных показателей относительно контроля спустя первые 30 дней введения препаратов (таблицы 3.31, 3.32, рисунок 3.24).

В-третьих, альфакальцидол ослабил степень уменьшения скорости расслабления мышцы при одиночном сокращении в сравнении с 30ДМ-группой, но не предотвратил уменьшение данного параметра относительно контроля на протяжении всего 2-месячного периода ведения пары препаратов ($p < 0,05$, таблица 3.32, рисунок 3.24).

Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.3.1, таблица 3.24, рисунок 3.14), у крыс ДМ+АЛФ-групп, в отличие от ДМ-групп, не наблюдалось значимого относительно контроля уменьшения массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ.

Все эти факты косвенно указывают в пользу менее выраженных дистрофических изменений мышечных волокон в мышце животных, получавших пару препаратов. Вместе с тем, частичная сохранность отмеченных изменений скорости укорочения и, особенно скорости расслабления, свидетельствует в пользу уменьшения доли быстрых мышечных волокон, задействованных в сокращении, в том числе в результате возможного дистрофического их повреждения.

Одним из доказательств уменьшения доли быстрых мышечных волокон, задействованных в сокращении, у животных, получавших дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом, служит и уменьшение степени посттетанической потенциации на фоне увеличения соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения ($p < 0,05$ в сравнении с контролем), отмеченные во всех ДМ+АЛФ-группах (таблица 3.33, рисунок 3.25).

Таблица 3.33 – Значения амплитуды одиночных и тетанических сокращений мышцы ($\bar{X} \pm m$) и степень посттетанической потенциации (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) у животных контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп

Группа животных	Амплитуда одиночного сокращения исходная (до тетануса), мм	Посттетаническая потенциация, %	Амплитуда тетануса с нагрузкой 20 г, мм	Отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения
К	3,2±0,24	49,7; 48,2 {41,6; 55,6}	11,4±1,24	3,6±0,29
10АЛФ	3,9±0,34	51,3; 49,2 {41,9; 58,4}	13,5±1,15	3,5±0,31
10ДМ+АЛФ	2,8±0,24	27,0; 28,1 {22,4; 32,3} °	13,6±1,47	4,9±0,52°
30АЛФ	3,6±0,29	52,0; 48,4 {37,6; 59,6}	13,9±1,12	3,8±0,42
30ДМ+АЛФ	3,1±0,34	35,5; 34,8 {29,2; 39,7} °	14,8±1,69	4,8±0,43°
60АЛФ	4,3±0,36, [+35*]	45,8; 46,3 {39,1; 51,2}	14,0±0,98	3,2±0,31
60ДМ+АЛФ	3,2±0,48	35,9; 34,2 {28,9; 40,2} °	15,2±1,98	4,7±0,41°

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – отличия степени посттетанической потенциации и соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения мышцы у опытных групп статистически значимы относительно таковой контрольной группы ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Вместе с тем, спустя 30 дней введения дексаметазона с альфакальцидолом степень посттетанической потенциации, хоть была и меньше контрольного значения ($p < 0,05$), но значительно превышала таковую 30ДМ-группы ($p < 0,05$, таблица 3.33, рисунок 3.25). Данный факт на фоне отсутствия значимого относительно контроля уменьшения массы мышцы и количества активируемых ДЕ у животных 30ДМ+АЛФ-группы косвенно свидетельствует в пользу меньшей степени повреждений мышечных волокон гликолитического типа, в сравнении с изолированным введением дексаметазона.

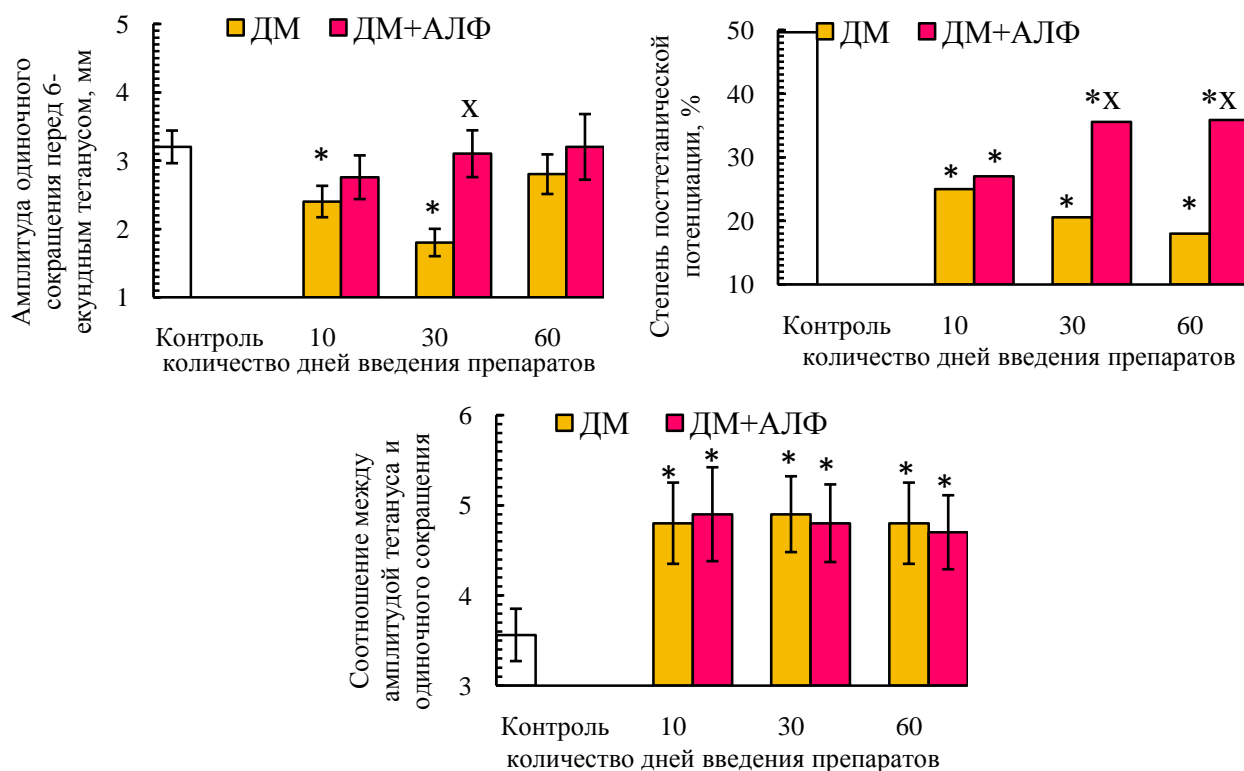


Рисунок 3.25 – Средние значения амплитуды одиночных сокращений мышцы (до 6-секундного тетануса), степени посттетанической потенциации и соотношения между амплитудой тетанического и одиночного сокращения у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; X – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Таким образом, ухудшение некоторых параметров одиночного сокращения мышцы (скорости укорочения и расслабления) на фоне уменьшения степени посттетанической потенциации и увеличения соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения, отмеченные в ДМ+АЛФ-группах, свидетельствуют в пользу уменьшения удельной доли быстрых мышечных волокон, задействованных в сокращении. Вместе с тем, степень нарушения параметров одиночного сокращения у животных 30ДМ+АЛФ-группы была гораздо меньшей в сравнении с 30ДМ-группой, что отчасти может быть связано как с анаболическим влиянием метаболита альфакальцидола – кальцитриола – на мышечные волокна, так и с более эффективным

компенсаторным спрутингом дистрофически измененных мышечных волокон, в пользу которого указывает существенное увеличение амплитуды М-ответов на фоне их удлинения.

Наряду с модуляцией изменения параметров исходных одиночных сокращений, альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, ослабил выраженность нарушения этих параметров после утомляющей работы в сравнении с ДМ-группами. Так, в отличие от ДМ-групп и контроля, в ДМ+АЛФ-группах не наблюдалось значимого относительно исходного уровня уменьшения амплитуды одиночных сокращений после утомляющей работы, что было характерно и для АЛФ-групп (таблица 3.31, рисунок 3.26). Соответственно амплитуда одиночных сокращений после утомляющей работы у животных 30ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-групп превышала не только соответствующие значения 30ДМ- и 60ДМ-групп ($p < 0,05$), но и контроля ($p < 0,05$, таблица 3.31). Спустя первые 10 дней введения пары препаратов амплитуда одиночных сокращений после выполнения утомляющей работы не претерпевала значимых изменений относительно исходного уровня, превышала соответствующее значение 10ДМ-группы (на 125 %, $p < 0,05$), но значимо не отличалась от контрольного значения после утомляющей работы (таблица 3.31, рисунок 3.26).

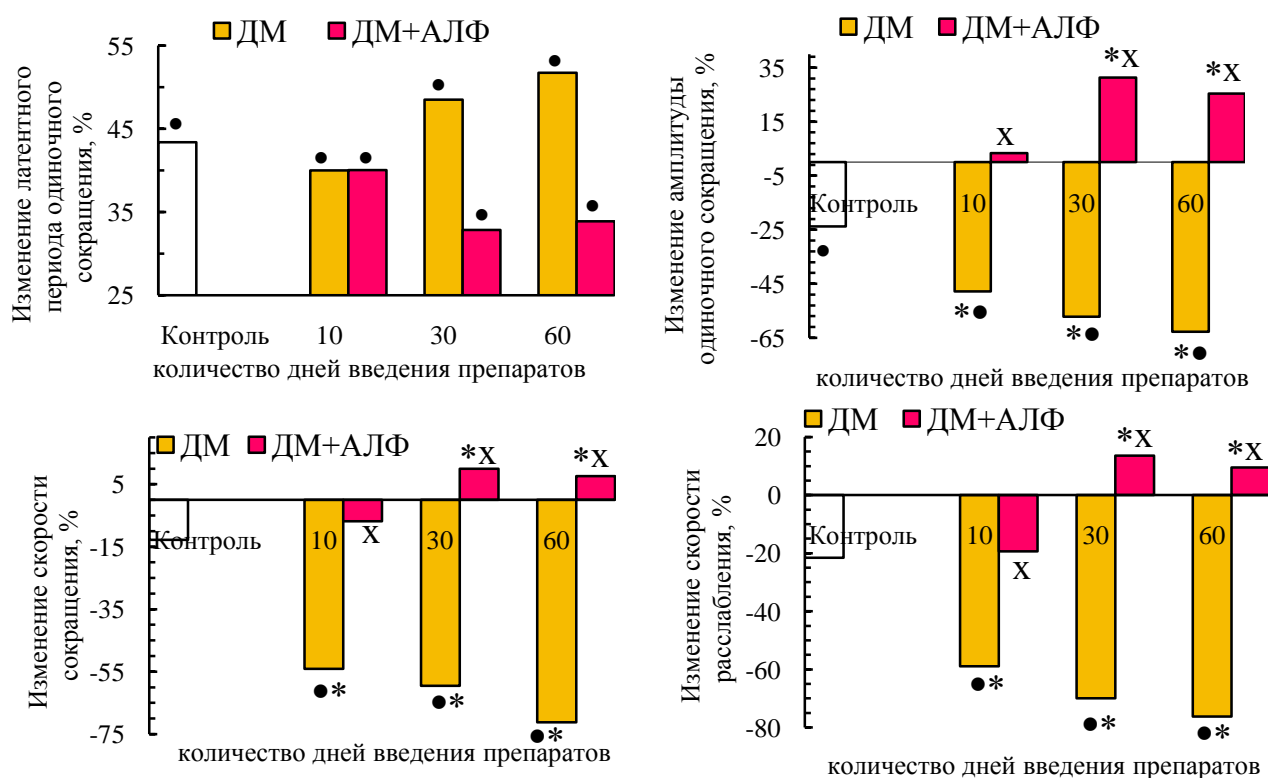


Рисунок 3.26 – Изменение параметров одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп после выполнения утомляющей работы (в % относительно исходного значения соответствующего параметра, принятого за 100 %)

Примечания – • – изменение значения параметра после утомляющей работы статистически значимо ($p < 0,05$) относительно соответствующего исходного значения, * – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в контрольной группе; X – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Кроме того, как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.3.1), в отличие от АЛФ-групп, для которых было характерно снижение амплитуды М-ответов на фоне отсутствия значимого уменьшения амплитуды одиночных сокращений после утомляющей работы, у крыс 10ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-групп не наблюдалось значимого относительно исходного уровня уменьшения ни амплитуды М-ответов (см. пункт 3.3.1, таблица 3.23), ни амплитуды одиночных сокращений после утомляющей работы (таблица 3.31, рисунок 3.26). В то же время спустя 30 дней введения пары препаратов, когда выраженность нарушений в нервно-мышечном аппарате была наибольшей, имело место значимое относительно исходного уровня снижение амплитуды М-ответа после утомляющей работы (см. пункт 3.3.1, таблица 3.22), но амплитуда одиночных сокращений после утомляющей работы значимо не отличалась от исходной, что было характерно и для АЛФ-групп (таблица 3.31, рисунок 3.26).

Таким образом, альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил снижение относительно контроля амплитуды исходных (до утомляющей работы) одиночных сокращений и предопределил отсутствие значимого относительно исходного уровня снижения этой амплитуды после утомляющей работы. Данный факт на фоне отсутствия значимого снижения амплитуды М-ответов после утомляющей работы у особей 10ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-групп свидетельствует в пользу более высокой устойчивости мышцы к утомлению и большей скорости восстановления нервно-мышечного аппарата после утомления, в том числе вследствие более быстрого восстановления эффективности электромеханического сопряжения в мышечных волокнах. В то же время у животных 30ДМ+АЛФ-группы, подобно АЛФ-группам, амплитуда М-ответа значимо снижалась относительно исходного уровня после утомляющей работы, тогда как амплитуда одиночных сокращений не претерпевала значимых изменений. Данный факт свидетельствует не столько в пользу более высокой устойчивости к утомлению мышцы животных 30ДМ+АЛФ-группы, сколько в пользу более быстрой нормализации электромеханического сопряжения после утомляющей работы в их мышечных волокнах.

Комплексное применение дексаметазона с альфакальцидолом предотвратило типичное для всех ДМ-групп снижение скорости укорочения при одиночном сокращении после утомляющей работы (таблица 3.32, рисунок 3.26). Как следствие, данный параметр после утомляющей работы у животных ДМ+АЛФ-групп значимо превышал соответствующие значения ДМ-групп ($p < 0,05$).

Аналогично скорости укорочения, скорость расслабления при одиночном сокращении у животных ДМ+АЛФ-групп не претерпевала значимых изменений относительно исходного уровня после утомляющей работы, тогда как во всех ДМ-группах она снижалась (таблица 3.32, рисунок 3.26). Соответственно данный параметр после утомляющей работы в ДМ+АЛФ-группах значимо превосходил ($p < 0,05$) соответствующие значения ДМ-групп.

Полученные данные еще раз подтверждают мнение некоторых авторов [921] относительно способности альфакальцидола улучшать функциональные параметры скелетных мышц только на фоне исходного его дефицита и не оказывать существенного влияния на данные параметры в норме. Дефицит же кальцитриола в организме крыс, получавших

дексаметазон, вполне возможен, поскольку, согласно данным других исследователей, ГК, особенно длительно вводимые, обуславливают и уменьшение гидроксирования витамина D в печени [25, 133], и уменьшение плотности витамин D-рецепторов в периферических тканях [222]. В то же время, спустя 30 дней введения пары препаратов отмеченная способность альфакальцидола повышать устойчивость мышцы к утомлению была выражена гораздо слабее, чем в 10ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-группах, в пользу чего свидетельствует наблюдаемое нами в 30ДМ+АЛФ-группе уменьшение амплитуды М-ответов после утомляющей работы. Очевидно, спустя месячный период введения дексаметазона патологические изменения в мышце были в наибольшей степени выражены, и альфакальцидол на этом фоне не мог полностью проявить свой эффект в плане повышения устойчивости мышцы к утомлению.

На заключительном этапе мы сочли необходимым оценить эффективность альфакальцидола в компенсации негативных эффектов длительно вводимого дексаметазона на амплитудные, временные и эргометрические параметры тетанического сокращения исследуемой мышцы. Анализ кривых 6-секундных сокращений мышцы с внешними нагрузками 20 г и 70 г животных АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп позволил выявить следующие факты.

Длительное изолированное применение альфакальцидола существенно не повлияло на амплитуду тетануса при малой внешней нагрузке (20 г), но привело к существенному увеличению, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), скорости развития тетанического сокращения (на 59-63 % у животных 30АЛФ- и 60АЛФ-групп, таблица 3.34). При работе мышцы с большей внешней нагрузкой (70 г) наблюдалось значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение амплитуды тетануса (у животных 60АЛФ-группы) и существенное увеличение скорости его развития (на 42-114 % у особей 30АЛФ-60АЛФ-групп, таблица 3.34).

Таблица 3.34 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитудных и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп, при внешних нагрузках 20 г и 70 г

Группа животных	Внешняя нагрузка – 20 г			Внешняя нагрузка – 70 г		
	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс
К	11,4±1,14	4,4±0,39	130,0±13,90	9,8±1,13	3,4±0,32	90,2±8,92
10АЛФ	13,5±1,15	5,2±0,56	124,3±13,65	12,2±1,14	4,2±0,43	86,7±8,54
10ДМ+АЛФ	13,6±1,47	5,0±0,63	182,9±16,72, [+41*]	12,0±1,16	4,3±0,49	134,3±15,72, [+49*]
30АЛФ	13,9±1,12	6,9±0,88, [+59*]	128,3±12,98	12,7±1,26	4,8±0,49, [+42*]	87,9±9,21
30ДМ+АЛФ	14,8±1,69	6,3±0,76, [+45*]	186,4±17,98, [+43*]	9,6±1,01	3,0±0,32	132,1±14,98, [+46*]
60АЛФ	14,0±0,98	7,1±0,84 [+63*]	125,6±12,32	13,1±0,86 [+33*]	7,2±0,63 [+114*]	100,4±9,98
60ДМ+АЛФ	15,2±1,98	5,8±0,52, [+34*]	179,2±16,87	12,1±1,03	4,2±0,45	129,7±13,78, [+44*]

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (v %, $p < 0,05$)

В целом, наблюдаемое нами увеличение скорости развития тетанического сокращения у животных 30АЛФ- и 60АЛФ-групп как при малой (20 г), так и при большей (70 г) нагрузке может отражать увеличение степени синхронизации возбуждения и сокращения мышечных волокон и отчасти быть обусловлено улучшением электромеханического сопряжения в них благодаря способности альфакальцидола увеличивать инфлюкс кальция в цитозоль мышечных волокон при возбуждении [406, 919].

Альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, частично модулировал характер изменения амплитуды и скорости тетанического сокращения при разных нагрузках, типичный для ДМ-групп. Так, в отличие от 30ДМ-группы, у животных 30ДМ+АЛФ-группы не наблюдалось уменьшения амплитуды и скорости тетануса при внешней нагрузке 70 г, в результате чего эти параметры значимо превышали таковые ($p < 0,05$) в 30ДМ-группе (таблица 3.34, рисунок 3.27).

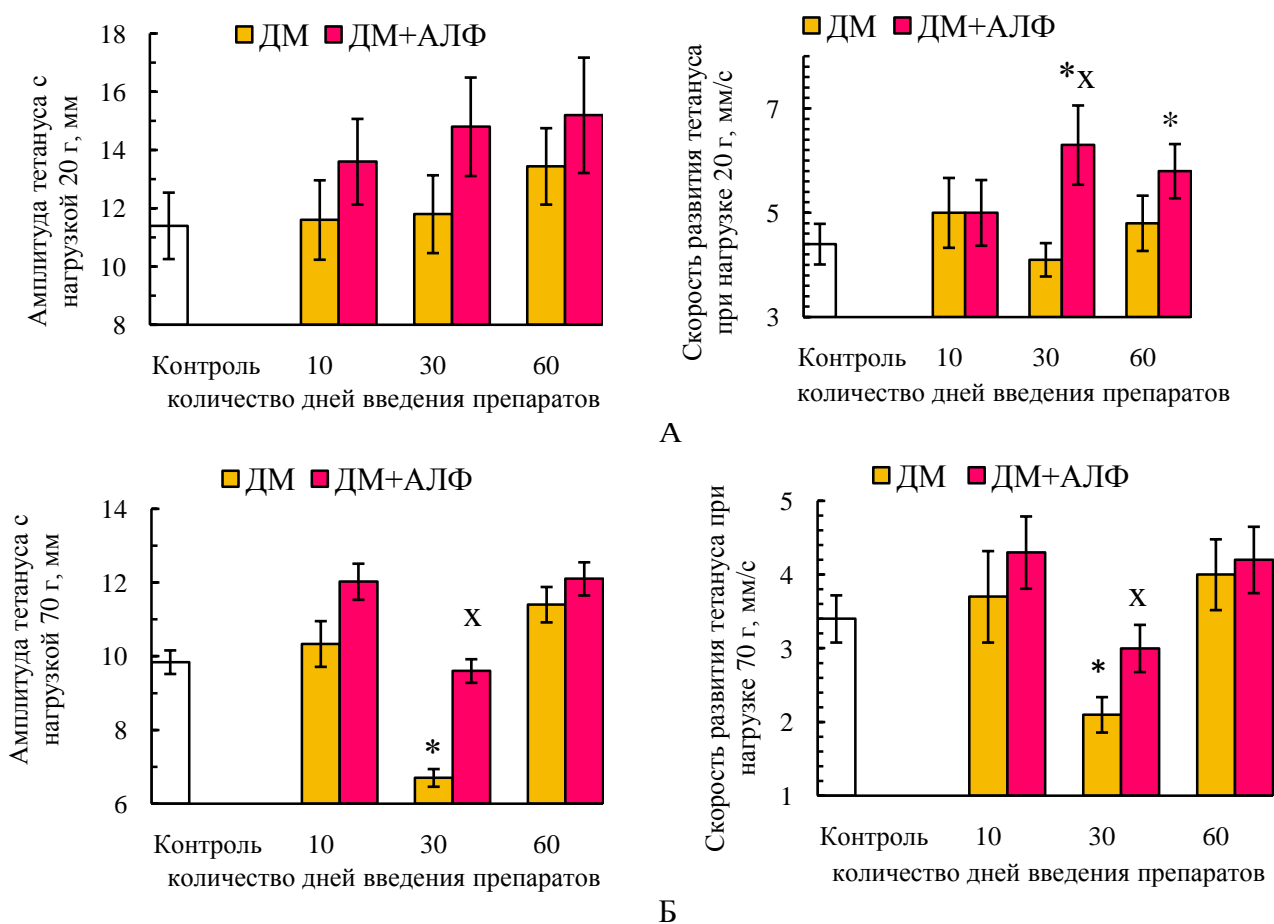


Рисунок 3.27 – Средние значения амплитуды и скорости развития тетанического сокращения мышцы у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп, при внешней нагрузке 20 г (А) и 70 г (Б)

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Более того, при малой внешней нагрузке (20 г) у животных, получавших дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом на протяжении 30 и 60 дней, наблюдалось типичное и для 30АЛФ-

и 60АЛФ-групп увеличение скорости развития тетануса, в сравнении с контролем ($p < 0,05$, таблица 3.34, рисунок 3.27). Вместе с тем, при большей внешней нагрузке (70 г) типичного для животных АЛФ-групп ускорения развития тетануса в случае комплексного применения альфакальцидола с дексаметазоном не отмечалось (таблица 3.34, рисунок 3.27).

Наблюдаемое нами у животных 30ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-групп увеличение скорости развития тетануса при малой нагрузке (20 г), вероятнее всего, связано с ускоряющим действием альфакальцидола на мышечное сокращение, в том числе обусловленным улучшением эффективности электромеханического сопряжения в мышечных волокнах. Тот факт, что при большей нагрузке (70 г) это ускоряющее действие альфакальцидола на развитие тетануса в ДМ+АЛФ-группах не проявлялось, тогда как в АЛФ-группах оно имело место, свидетельствует в пользу некоторого ухудшения силовых характеристик мышцы под действием дексаметазона, в результате чего нагрузка в 70 г оказалась для нее слишком высокой.

Несмотря на некоторое увеличение скорости развития тетануса при работе мышцы с малой нагрузкой (20 г) спустя 30-60 дней введения дексаметазона с альфакальцидолом, продолжительность периода полурасслабления мышцы у всех ДМ+АЛФ-групп значимо удлинялась в сравнении с контролем ($p < 0,05$, таблица 3.34, рисунок 3.28), что было характерно и для всех ДМ-групп. Данный факт, наряду с обсуждаемыми ранее уменьшением скорости расслабления мышцы при одиночных сокращениях и степени посттетанической потенциации на фоне увеличения соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (таблица 3.33, рисунок 3.25), служит еще одним доказательством в пользу уменьшения удельной доли быстрых мышечных волокон, задействованных в сокращении, у животных ДМ+АЛФ-групп.

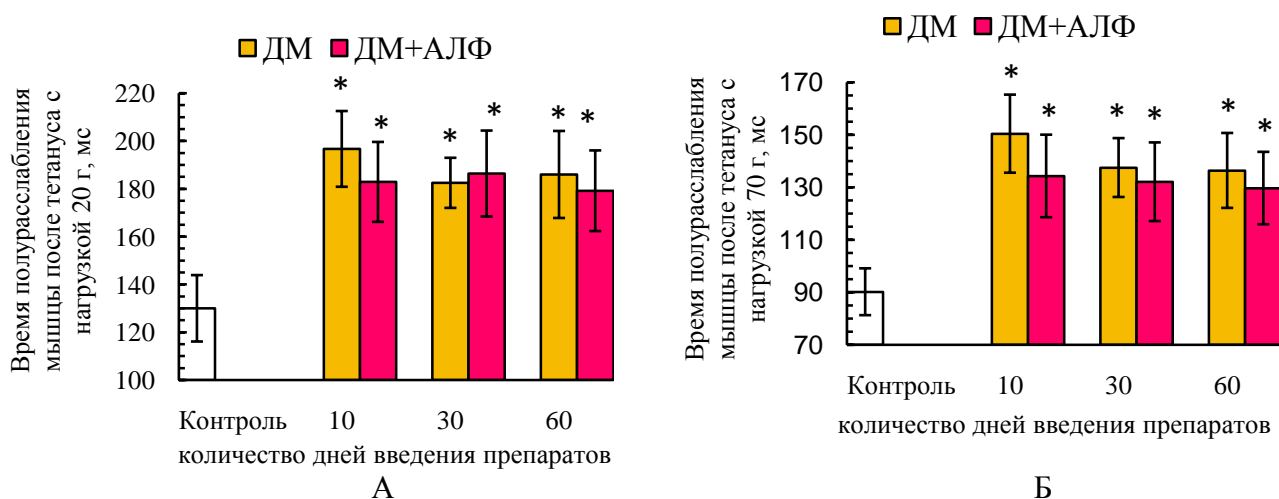


Рисунок 3.28 – Средние значения времени полурасслабления мышцы после тетануса у животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп, при внешней нагрузке 20 г (А) и 70 г (Б)

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; х – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Анализ временных и силовых параметров тетанического сокращения мышцы при выполнении ею утомляющей работы в режиме высокочастотного тетануса выявил некоторое их улучшение в случае длительного применения альфакальцидола. Так, у животных 10АЛФ-группы внешняя работа мышцы, абсолютная и удельная сила ее сокращения не претерпевали значимых изменений относительно контроля (таблица 3.35). Аналогично этим параметрам существенно не изменялась и продолжительность периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы (таблица 3.35). Вместе с тем, спустя 30 дней ежедневного введения альфакальцидола наблюдалась тенденция к увеличению внешней работы мышцы, не достигавшая значимого относительно контроля уровня ($p > 0,05$), но обусловившая увеличение абсолютной силы ее сокращения (на 47 %, $p < 0,05$, таблица 3.35). По окончании 2-месячного периода введения альфакальцидола имело место значимое, в сравнении с контролем, увеличение внешней работы мышцы (на 40 %, $p < 0,05$), которое обусловило еще большее увеличение абсолютной силы тетанического сокращения (на 61 %, $p < 0,05$ относительно контроля), чем у животных 30АЛФ-группы (таблица 3.35).

Таблица 3.35 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) силовых и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, АЛФ- и ДМ+АЛФ-групп, в момент выполнения утомляющей работы

Группа животных	Внешняя работа, мышцы мДж	Сила тетанического сокращения, мН	Удельная сила сокращения, мН/100 мг массы мышцы	Длительность удержания максимальной амплитуды тетанического сокращения, с	Длительность снижения амплитуды сокращения на 50 % относительно максимальной, с
Контроль	6,6±0,81	0,81±0,10	0,20±0,03	3,6±0,39	9,2±1,08
10АЛФ	8,3±0,82	1,02±0,13	0,25±0,03	3,6±0,28	8,4±0,97
10ДМ+АЛФ	8,1±0,82	1,04±0,14	0,27±0,04	3,3±0,49	11,6±1,78
30АЛФ	8,7±0,89	1,19±0,14, [+47*]	0,27±0,04	4,0±0,55	8,7±0,73
30ДМ+АЛФ	6,3±0,67	0,81±0,13	0,22±0,03	3,9±0,48	9,6±0,93
60АЛФ	9,2±0,71, [+40*]	1,30±0,15, [+61*]	0,26±0,03	5,7±0,50, [+57*]	10,0±0,95
60ДМ+АЛФ	8,3±0,79	1,09±0,15	0,27±0,04	3,7±0,45	8,3±0,94

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Несмотря на увеличение абсолютной силы тетанического сокращения мышцы у животных 30АЛФ- и 60АЛФ-групп, удельная сила имела тенденцию к увеличению в 30АЛФ-группе ($p > 0,05$), а в 60АЛФ-группе соответствовала контрольной (таблица 3.35), что было обусловлено увеличением массы мышцы к данному сроку (см. пункт 3.3.1, таблица 3.24). Как уже обсуждалось ранее, при анализе 6-секундных тетанусов с внешней нагрузкой 20 г и 70 г также было выявлено увеличение скорости развития тетануса в 30АЛФ- и 60АЛФ-группах (таблица 3.34).

Наряду с некоторым увеличением абсолютной силы тетанического сокращения, по окончании 2-месячного периода введения альфакальцидола наблюдалось также значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), увеличение продолжительности периода максимальной устойчивой работоспособности мышцы (на 57 %, таблица 3.35).

Таким образом, длительное изолированное введение альфакальцидола обусловило как увеличение скорости развития тетануса и соответственно абсолютной его силы, так и удлинение периода максимальной устойчивой работоспособности мышцы, косвенно свидетельствующее в пользу повышения ее устойчивости к утомлению.

Альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, частично модулировал характер влияния дексаметазона на амплитудные, временные параметры и работоспособность исследуемой мышцы. Так, у животных 30ДМ+АЛФ-группы не наблюдалось типичного для 30ДМ-группы уменьшения относительно контроля внешней работы мышцы и абсолютной и удельной силы ее тетанического сокращения, а также укорочения периода максимальной работоспособности мышцы (таблица 3.35, рисунки 3.29, 3.30). Как следствие, все эти параметры у животных 30ДМ+АЛФ-группы превышали соответствующие значения 30ДМ-группы ($p < 0,05$). Как уже обсуждалось ранее, и при регистрации 6-секундных тетанусов с внешней нагрузкой 70 г у крыс 30ДМ+АЛФ-группы также не наблюдалось уменьшения амплитуды и скорости развития тетануса, типичного для 30ДМ-группы (таблица 3.34, рисунок 3.27).

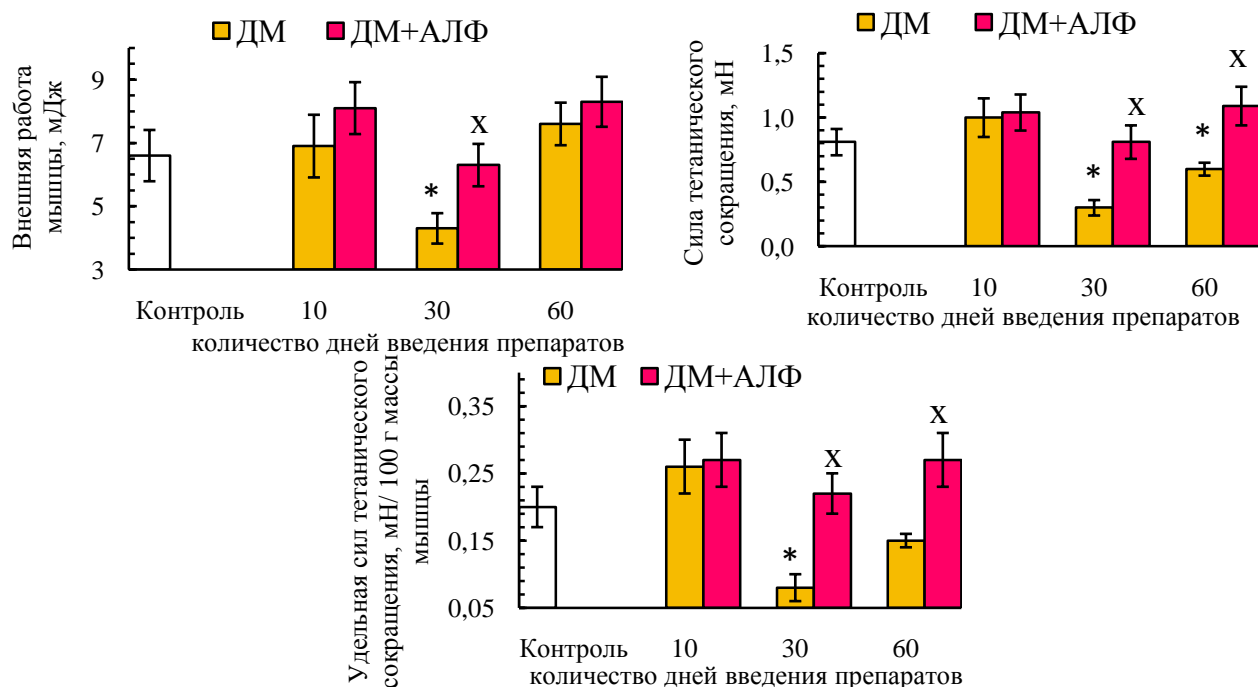


Рисунок 3.29 – Средние значения силовых параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

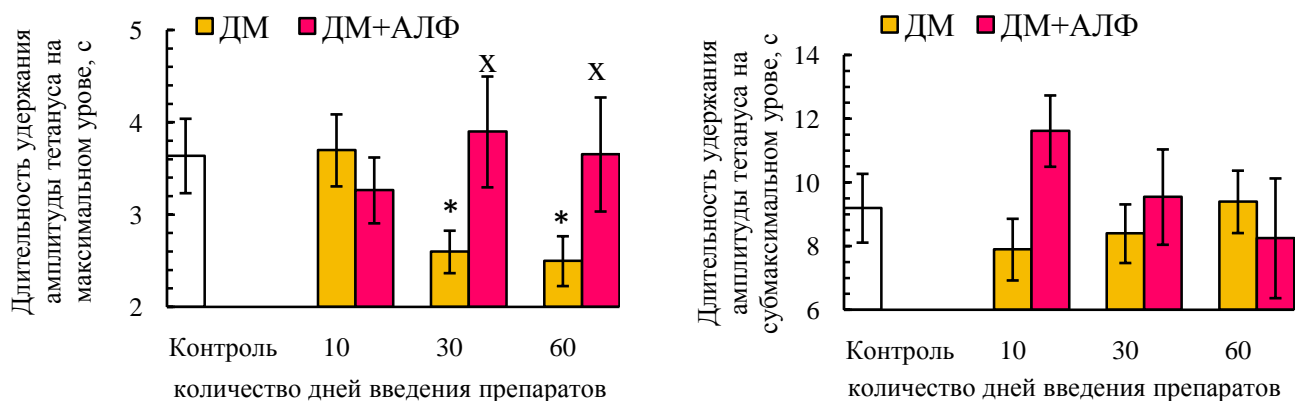


Рисунок 3.30 – Средние значения параметров работоспособности мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+АЛФ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Аналогично 30ДМ+АЛФ-группе для животных 60ДМ+АЛФ-группы не было характерно типичного для 60ДМ-группы уменьшения относительно контроля силы тетанического сокращения, а также укорочения периода максимальной работоспособности мышцы (таблица 3.35, рисунки 3.29, 3.30). Данные факты свидетельствуют в пользу способности альфакальцидола предотвращать развитие как тяжелых структурных, так и функциональных, в том числе энергетических нарушений в мышечных волокнах, обуславливающих ухудшение параметров тетанического сокращения мышцы и ее работоспособности.

Вместе с тем, нарушение некоторых электрофизиологических и сократительных параметров мышцы у крыс ДМ+АЛФ-групп все же наблюдалось. Так, для ДМ+АЛФ-групп было характерно типичное для ДМ-групп и не характерное для контроля удлинение латентного периода М-ответов мышцы после утомляющей работы относительно исходного уровня, свидетельствующее в пользу повышенной утомляемости или сниженной надежности синапсов. Кроме того, у крыс ДМ+АЛФ-групп примерно с такой же частотой, как и в ДМ-группах, встречались случаи патологически значимой депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с), свидетельствующие в пользу постсинаптических нарушений. В некоторых ДМ+АЛФ-группах выявлялись нарушения параметров одиночного сокращения: значимое относительно контроля уменьшение скорости сокращения (в 10ДМ+АЛФ- и 30ДМ+АЛФ-группах) и расслабления (во всех ДМ+АЛФ-группах). Кроме того, во всех ДМ+АЛФ-группах имело место менее выраженное, в сравнении с контролем, посттетаническое потенцирование на фоне увеличения соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения. Эти изменения на фоне уменьшения скорости расслабления при одиночных сокращениях и удлинения времени полурасслабления после тетануса, типичных для всех ДМ- и ДМ+АЛФ-групп, свидетельствуют в пользу уменьшения удельной доли быстрых

мышечных волокон, задействованных в сокращении. В то же время, нарушения параметров одиночного сокращения в 30ДМ+АЛФ-группе были выражены в гораздо меньшей степени, чем при изолированном применении дексаметазона, а параметры тетанического сокращения у животных, получавших пару препаратов, фактически не страдали. Более того, для животных ДМ+АЛФ-групп была к тому же характерна даже более высокая, в сравнении с контролем, скорость восстановления мышцы после утомляющей работы.

Полученные нами факты позволяют рассматривать альфакальцидол как одно из относительно эффективных средств для ослабления выраженности ряда функциональных нарушений в скелетной мышце при длительной ГК-терапии. Вместе с тем, как показали результаты наших исследований, полностью предотвратить ухудшение электрофизиологических параметров и некоторых параметров одиночного сокращения мышцы альфакальцидол в применяемой нами дозе, эквивалентной безопасной терапевтической дозе для человека, в модельных экспериментах на крысах оказался не способен. В то же время, учитывая возможный дефицит витамина D в организме при длительном приеме ГК [25, 222], а также способность альфакальцидола компенсировать гипокальциемию [561] и улучшать метаболизм костной и хрящевой ткани при ГК-терапии [150, 225, 375, 762, 766, 812], становится обоснованным прием альфакальцидола для компенсации некоторых негативных эффектов длительно вводимых ГК, особенно нарушений параметров тетанического сокращения мышцы, которое она, как правило, развивает в реальных условиях.

3.4 Оценка эффективности антиоксидантов в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на нервно-мышечный аппарат

3.4.1 Модуляция таурином и α -липоевой кислотой эффектов дексаметазона на параметры М-ответа передней большеберцовой мышцы при разных режимах стимуляции малоберцового нерва

Модуляция антиоксидантами эффектов дексаметазона на параметры одиночного М-ответа мышцы. Эффекты таурина. Изолированное введение таурина на протяжении от 10 до 60 дней существенно не повлияло на параметры исходных (до утомляющей работы) М-ответов мышцы (образцы записей М-ответов мышцы животных разных групп представлены на рисунке 3.31). Вместе с тем, длительно вводимый таурин модулировал характер изменения параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы, в сравнении с контролем. Так, спустя 30-60 дней введения таурина амплитуда М-ответов значительно не изменялась относительно исходной после утомляющей работы, тогда как у контроля имело место ее снижение ($p < 0,05$ относительно исходной, таблица 3.36). При этом длительность М-ответов после утомляющей работы у животных ТАУ-групп изменялась относительно исходной примерно в такой же степени, как и у контроля (таблица 3.36).

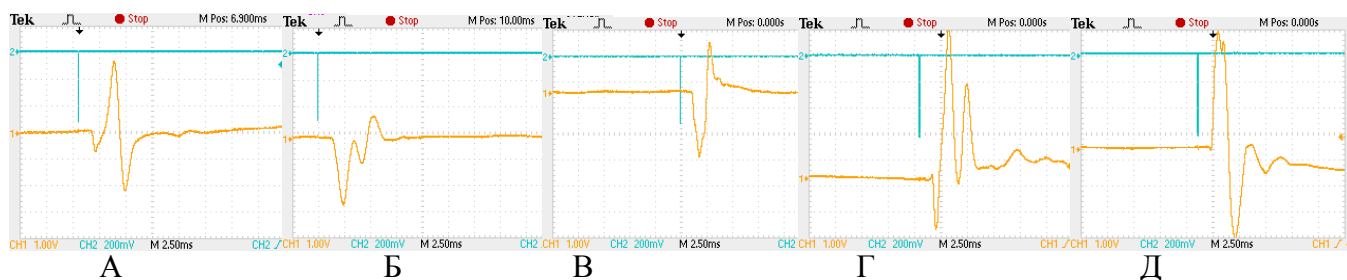


Рисунок 3.31 – Образцы записей одиночных М-ответов *m. tibialis anterior* животного контрольной группы (А) и крыс, получавших дексаметазон в комплексе с таурином (Б) и таурин (В), дексаметазон в комплексе с α -липоевой кислотой (Г) и α -липоевую кислоту (Д) на протяжении 30 дней

Примечания – по каналу 2 (CH2) показана отметка времени, по каналу 1 (CH1) – запись М-ответа

Таблица 3.36 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров М-ответа мышцы крыс контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Параметры М-ответа							
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс		% полифазных потенциалов	
	исходный	после УР	исходная	после УР	исходная	после УР	исходный	после УР
Контроль	1,2 \pm 0,05	1,3 \pm 0,06	2,6 \pm 0,22	1,7 \pm 0,25 (-35 \bullet)	5,5 \pm 0,51	7,6 \pm 0,76 (+39 \bullet)	0	0
10ТАУ	1,3 \pm 0,06	1,4 \pm 0,05	2,9 \pm 0,30	2,1 \pm 0,22 (-29 \bullet)	6,4 \pm 0,52	9,5 \pm 0,91 (+48 \bullet)	0	0
10ДМ+ТАУ	1,3 \pm 0,07	1,7 \pm 0,12, [+30*], (+35 \bullet)	2,4 \pm 0,21	1,6 \pm 0,11 (-33 \bullet)	6,4 \pm 0,55	9,1 \pm 0,74 (+41 \bullet)	10	0
30ТАУ	1,1 \pm 0,06	1,3 \pm 0,09	3,0 \pm 0,31	2,5 \pm 0,23 [+47*]	5,9 \pm 0,41	7,8 \pm 0,72 (+32 \bullet)	0	0
30ДМ+ТАУ	1,3 \pm 0,10	1,8 \pm 0,13, [+38*], (+38 \bullet)	2,3 \pm 0,28	1,3 \pm 0,21 (-41 \bullet)	6,3 \pm 0,31	9,5 \pm 0,82 (+50 \bullet)	10	0
60ТАУ	1,3 \pm 0,08	1,5 \pm 0,13	3,2 \pm 0,33	2,6 \pm 0,27 [+53*]	6,4 \pm 0,48	9,2 \pm 0,78 (+44 \bullet)	0	0
60ДМ+ТАУ	1,3 \pm 0,06	1,6 \pm 0,14, [+26*], (+28 \bullet)	2,8 \pm 0,49	1,1 \pm 0,12 (-48 \bullet)	6,5 \pm 0,46	9,2 \pm 0,56 (+42 \bullet)	0	0

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); \bullet – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Аналогично амплитуде М-ответов, количество активируемых ДЕ мышцы у животных 30ТАУ- и 60ТАУ-групп не претерпело значимых изменений после утомляющей работы относительно исходных значений, тогда как у контрольных особей данный параметр снижался ($p < 0,05$ относительно исходного значения, таблица 3.37). Данные факты указывают в пользу более высокой устойчивости мышцы крыс 30ТАУ- и 60ТАУ-групп к утомлению и согласуются с мнением других авторов об улучшении энергообмена в мышце под действием таурина [938] и повышении их устойчивости к утомлению [256, 362, 446].

Таблица 3.37 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ у животных контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц	
		исходное (до УР)	после УР
К	399,8±6,81	14,1±1,21	10,4±0,91, (-26●)
10ТАУ	399,7±9,46	13,8±0,94	10,8±0,88, (-22●)
10ДМ+ТАУ	378,6±13,16	13,0±1,13	9,2±1,02, (-29●)
30ТАУ	431,2±25,16	14,8±1,17	13,9±1,24, [+34*]
30ДМ+ТАУ	413,5±21,69	11,7±1,06	8,4±0,89, (-28●)
60ТАУ	491,9±11,55, [+23*]	14,0±0,99	13,8±1,12, [+33*]
60ДМ+ТАУ	431,5±23,17	11,9±0,82	8,7±0,98, (-27●)

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после выполнения утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Исследованиями других авторов установлено, что таурин может выступать в роли внутриклеточного осморегулятора, препятствуя развитию отеков тканей [822], предотвращать потерю клетками калия [137] и кальциевую перегрузку [500, 589], оказывать антиоксидантное, антигипоксическое и мембраностабилизирующее действие [308, 806, 859], ускорять восполнение запасов гликогена в скелетных мышцах в фазе восстановления после физической активности [822]. В исследованиях *in vitro* на миотрубках C2C12 показана способность таурина увеличивать содержание в них факторов, стимулирующих биогенез митохондрий [308], что должно предопределять повышение мощности митохондриального окисления и, как следствие, устойчивости к физической нагрузке. И, действительно, в исследованиях на мышцах, получавших таурин (500 мг/кг), показано, что усиленное восполнение запасов гликогена в передней большеберцовой мышце после тренировки сопровождалось более низкими уровнями гликогенолитических / гликолитических промежуточных продуктов, что свидетельствует в пользу активации более экономного (аэробного) пути ресинтеза АТФ [880]. Кроме того, таурин, увеличивая хлорную проницаемость мембраны мышечных волокон [346, 372], обуславливает ускорение ее реполяризации после генерации ПД, что также должно предопределять более быстрое восстановление электрической активности мышечных волокон после утомления.

Вместе с тем, позитивное влияние таурина на устойчивость скелетных мышц к утомлению и скорость их восстановления после утомления, обнаруженное преимущественно в модельных экспериментах на грызунах, не всегда подтверждается в исследованиях на людях [423, 425]. Некоторые авторы высказывают мнение относительно отсутствия острого эргогенного эффекта у таурина [882], а также о том, что попытки повлиять на мышечную функцию с помощью добавок таурина могут происходить у людей только через взаимодействия за пределами мышечной клетки [859].

В то же время, согласно авторитетному мнению Pierno S. и соавт. [732], защитные эффекты добавок таурина обусловлены долгосрочным модулирующим эффектом, тогда как острые его эффекты не всегда выражены, особенно на медленных мышцах, в связи с высоким содержанием внутриклеточного таурина в них и соответственно меньшей их зависимостью от внеклеточных концентраций таурина.

В наших исследованиях оценивался характер изменения параметров М-ответа в быстрой скелетной мышце крыс, и была обнаружена меньшая степень их ухудшения после утомляющей работы у животных 30ТАУ- и 60ТАУ-групп, в сравнении с контролем, что косвенно свидетельствует в пользу большей скорости восстановления нервно-мышечного аппарата после утомления. Вместе с тем, для подтверждения такого заключения необходимо проанализировать и характер изменения сократительных параметров мышцы после утомляющей работы, а также оценить ее максимальную и субмаксимальную работоспособность, что будет сделано в следующем пункте данной главы.

Наряду с большей скоростью восстановления мышцы животных 30ТАУ- и 60ТАУ-групп после утомляющей работы, длительное введение таурина обуславливало увеличение ее массы (на 23 % у крыс 60ТАУ-группы, $p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.37), несмотря на то, что прирост массы тела за 2-месячный период, как уже обсуждалось ранее (см. пункт 2.3), был примерно одинаковым в контрольной и ТАУ-группе. Одной из возможных причин увеличения массы мышцы спустя 2 месяца введения таурина может быть ее гипертрофия, обусловленная анаболическим действием этой аминокислоты на скелетные мышцы, особенно быстрого типа, но для косвенного подтверждения этого предположения необходимо оценить и сократительные параметры мышцы, что будет сделано в следующем пункте настоящей главы.

Введение таурина в комплексе с дексаметазоном сгладило некоторые негативные эффекты синтетического ГК на электрофизиологические параметры мышцы. Так, таурин предотвратил удлинение латентного периода и уменьшение амплитуды М-ответов, имевшие место у животных 30ДМ-группы, а также увеличение длительности М-ответа, типичное для 60ДМ-группы (таблица 3.36, рисунок 3.32).

Кроме того, спустя первые 10 дней введения пары препаратов «дексаметазон + таурин» не наблюдалось типичного для 10ДМ-группы укорочения латентного периода М-ответов в сравнении с контролем (таблица 3.35, рисунок 3.32). Данный факт указывает в пользу отсутствия первоначального облегчающего действия дексаметазона на синаптическую передачу в случае комплексного его применения с таурином и может быть обусловлен способностью таурина понижать возбудимость мембран мышечных волокон в связи с активацией хлорных каналов [346, 372] и ингибирующим влиянием на натриевые электровозбудимые каналы в скелетных мышечных волокнах [345].

У животных, получавших дексаметазон в комплексе с таурином, полифазные М-ответы встречались гораздо реже (у 10 % особей), чем у крыс, подвергавшихся изолированному введению дексаметазона (у 20-40 % особей), и характеризовались нормальной, а не сниженной, как в 30ДМ-группе, амплитудой. После утомляющей работы полифазные М-ответы у животных ДМ+ТАУ-

групп не регистрировались вообще (таблица 3.36). Крайне низкая частота полифазных М-ответов у животных ДМ+ТАУ-групп, а также нормальная их амплитуда и длительность указывают в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений мышечных волокон передней большеберцовой мышцы, особенно типичных для 30ДМ-группы.

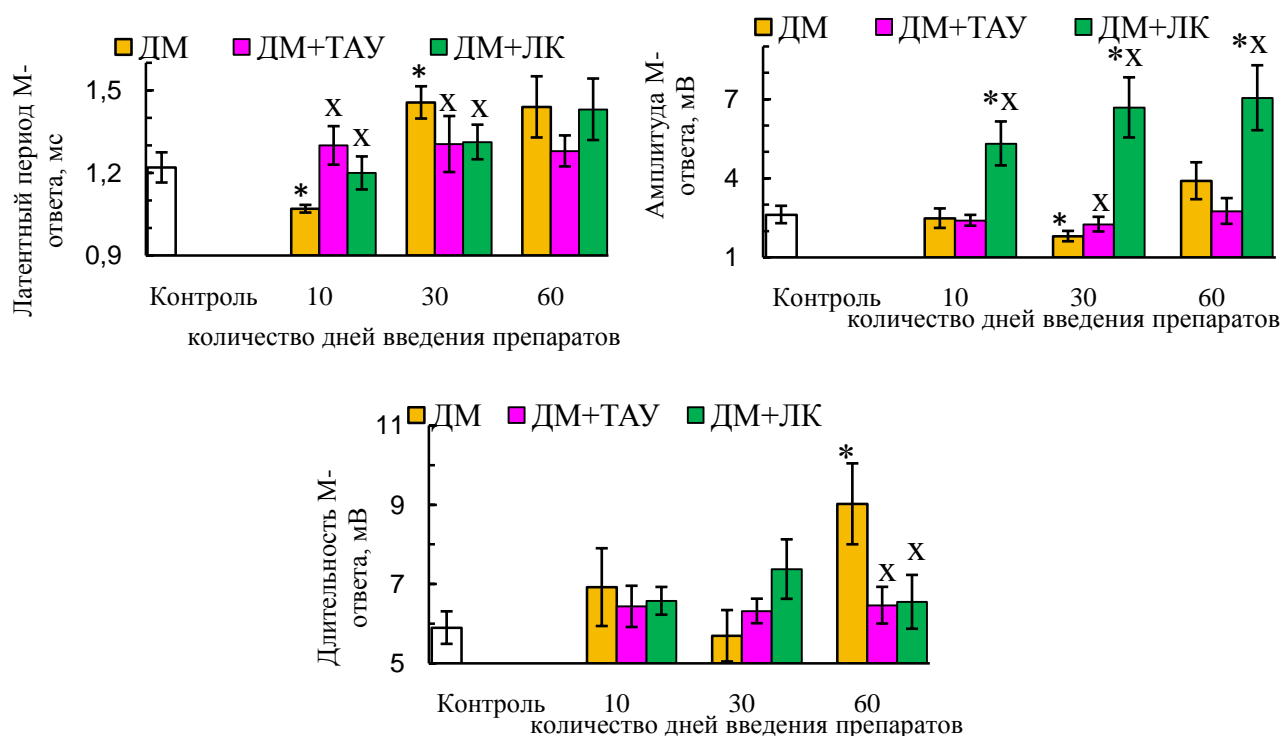


Рисунок 3.32 – Средние значения параметров М-ответа мышцы крыс контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

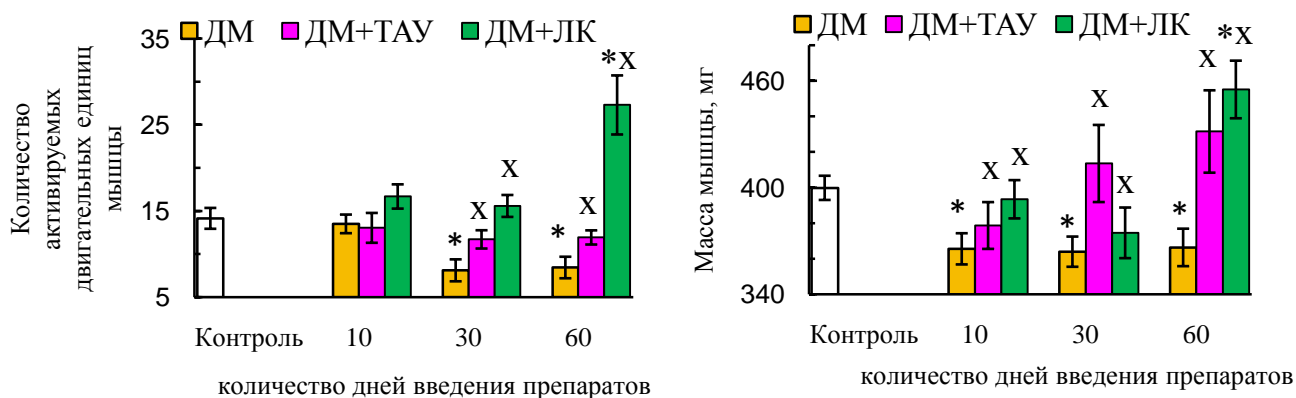


Рисунок 3.33 – Средние значения массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ у животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Кроме того, важным доказательством отсутствия выраженных дистрофических изменений в мышце крыс ДМ+ТАУ-групп служат и относительно нормальные (соответствующие контролю) значения массы мышцы и количества активируемых ДЕ (таблица 3.37, рисунок 3.33). Наконец, для животных 60ДМ+ТАУ-группы не было характерно типичных для 60ДМ-группы удлинения М-ответов на фоне снижения массы мышцы и количества активируемых ДЕ, что свидетельствует в пользу отсутствия у них признаков расширения ДЕ за счет коллатерального спрутинга, вероятно характерного для 60ДМ-группы.

Характер изменения параметров М-ответа мышцы после утомляющей работы у животных ДМ+ТАУ-групп был во многом аналогичен таковому контролю. В частности, после утомляющей работы амплитуда М-ответов и количество активируемых ДЕ снижались, а длительность увеличивалась относительно исходных значений ($p < 0,05$) примерно в такой же степени, как и у контрольных особей (таблицы 3.36, 3.37, рисунок 3.34). Данный факт указывает в пользу меньшей десинхронизации возбуждения после утомления в мышце крыс, получавших дексаметазон в комплексе с таурином, по сравнению с животными ДМ-групп.

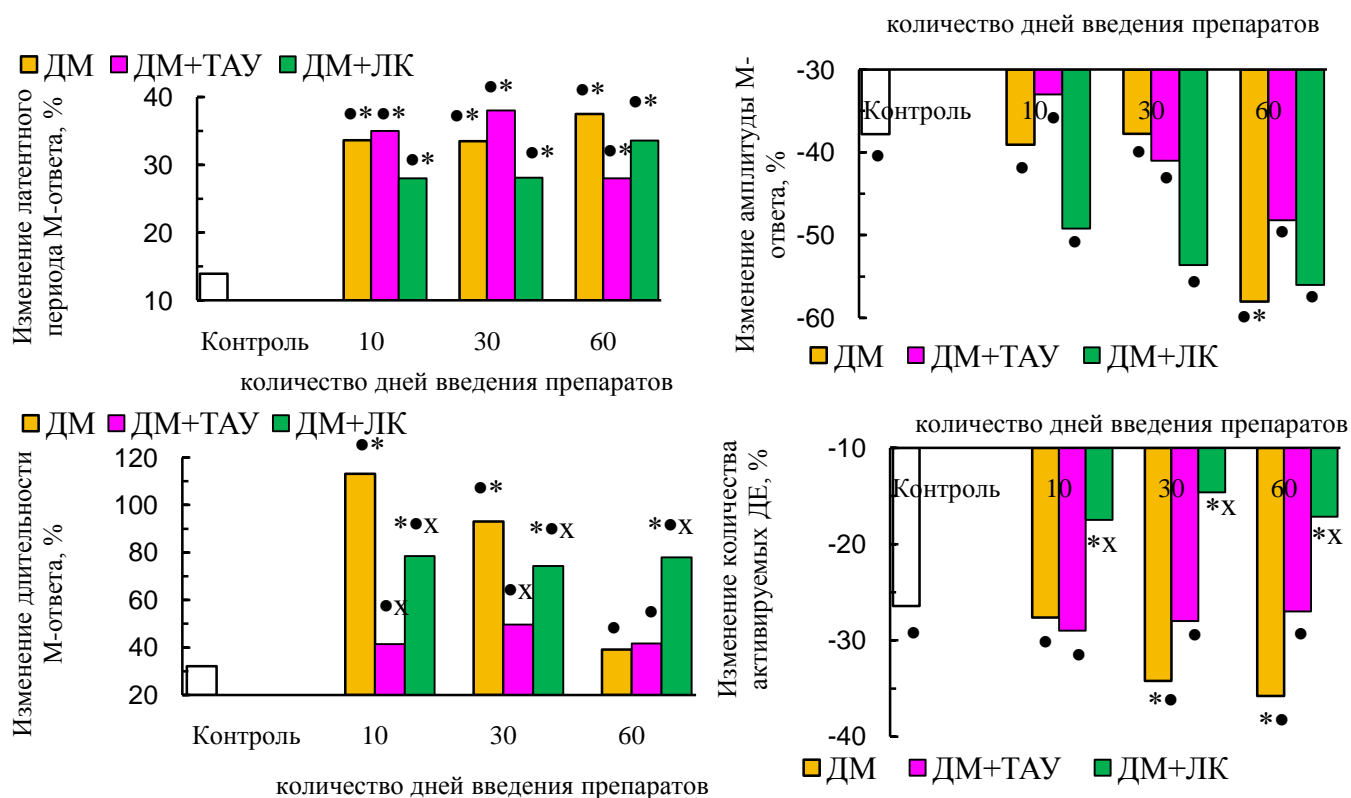


Рисунок 3.34 – Изменение некоторых параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛЖ-групп после выполнения утомляющей работы (в % относительно исходного значения соответствующего параметра, принятого за 100 %)

Примечания – • – изменение значения параметра после утомляющей работы статистически значимо ($p < 0,05$) относительно соответствующего исходного значения; * – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой контроля; х – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой ДМ-группы

Вместе с тем, у крыс ДМ+ТАУ-групп не отмечалось более быстрого восстановления электрофизиологических параметров мышцы после утомления в сравнении с контролем, типичного для ТАУ-групп.

В то же время, таурин не предотвратил удлинения латентного периода М-ответа после утомляющей работы относительно исходного уровня (на 28-38 %, $p < 0,05$) на протяжении всего периода введения пары препаратов, типичного для животных всех ДМ-групп (таблица 3.36, рисунок 3.34). Данный факт указывает в пользу сохранности признаков сниженной надежности синаптической передачи или повышенной утомляемости синапсов в случае комплексного применения дексаметазона с таурином.

Эффекты α -липоевой кислоты. Изолированное введение α -липоевой кислоты обуславливало увеличение ($p < 0,05$ относительно контроля) амплитуды исходных М-ответов без значимого изменения их длительности (таблица 3.38, образцы записей М-ответов животных разных групп приведены на рисунке 3.31). Наблюдаемый факт может быть обусловлен увеличением степени синхронизации возбуждения мышечных волокон, амплитуды их ПД и возможной их гипертрофией. Вместе с тем, значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение массы мышцы и количества активируемых ДЕ, косвенно свидетельствующее в пользу гипертрофии мышечных волокон, наблюдалось только спустя 30-60 дней введения α -липоевой кислоты (таблица 3.39).

Таблица 3.38 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров М-ответа мышцы крыс контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Параметры М-ответа							
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс		% полифазных потенциалов	
	исходный	после УР	исходная	после УР	исходная	после УР	исходный	после УР
К	1,2±0,05	1,3±0,06	2,6±0,22	1,7±0,25, (-35•)	5,5±0,51	7,6±0,76, (+38•)	0	0
10 α -ЛК	1,3±0,05	1,5±0,11	6,2±0,68 [+135*]	3,5±0,48 (-44•), [+108*]	7,2±0,77	13,3±1,96 (+86•), [+76*]	0	0
10ДМ+ α -ЛК	1,2±0,06	1,6±0,07 (+28•), [+17*]	5,3±0,83 [+103*]	2,7±0,45 (-49•)	6,6±0,35	11,7±1,30 (+78•), [+54*]	10	0
30 α -ЛК	1,3±0,04	1,6±0,14	6,7±0,82 [+157*]	3,5±0,53 (-49•), [+108*]	6,9±0,74	11,6±0,92 (+69•), [+53*]	0	0
30ДМ+ α -ЛК	1,3±0,06	1,7±0,14 (+28•), [+27*]	6,7±1,14 [+155*]	3,1±0,68 (-54•)	7,4±0,75	12,9±1,09 (+74•), [+69*]	50	0
60 α -ЛК	1,3±0,05	1,6±0,16	6,0±0,76 [+130*]	3,1±0,49 (-48•), [+88*]	6,6±0,52	11,1±0,91 (+67•), [+46*]	0	0
60ДМ+ α -ЛК	1,4±0,11	1,9±0,21 (+34•), [+44*]	7,1±1,23 [+169*]	3,6±0,72 (-49•), [+116*]	6,6±0,68	11,7±0,85 (+78•), [+53*]	30	0

Примечания – • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Таблица 3.39 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ у крыс контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц	
		исходное (до УР)	после УР
К	399,8±6,81	14,1±1,21	10,4±0,91 (-26●)
10 α -ЛК	394,0±10,96	18,5±1,68	15,5±1,62, [+49*]
10ДМ+ α -ЛК	393,4±10,76	16,7±1,41	13,8±1,43
30 α -ЛК	440,5±14,17, [+10*]	25,1±2,93, [+78*]	21,9±3,14, [+110*]
30ДМ+ α -ЛК	374,5±14,24	15,6±1,27	13,3±1,84
60 α -ЛК	470,4±15,52, [+18*]	29,5±3,56, [+109*]	26,4±3,76, [+154*]
60ДМ+ α -ЛК	455,1±16,20, [+14*]	27,3±3,43, [+93*]	22,9±3,03, [+121*]

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Изолированное применение α -липоевой кислоты определенным образом отразилось на характере изменения параметров М-ответа после выполнения утомляющей работы. Так, исходно повышенная относительно контроля амплитуда М-ответа у животных всех α -ЛК-групп уменьшалась после утомляющей работы примерно в такой же степени, как и у контроля, но оставалась значимо выше соответствующего контрольного значения ($p < 0,05$, таблица 3.38). Вместе с тем, длительность М-ответов у крыс α -ЛК-групп после утомляющей работы возрастала в гораздо большей степени, чем у контроля ($p < 0,05$, таблица 3.38), а количество активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы значимо не изменялось относительно исходного (таблица 3.39), что свидетельствует о выключении меньшего количества мышечных волокон из возбуждения после утомления, а, значит, и о более высокой устойчивости мышцы к утомлению и, возможно, большей скорости восстановления мышцы после утомления.

Литературные данные относительно эффективности α -липоевой кислоты в повышении устойчивости мышц к утомлению неоднозначны. Так, если одни авторы [559, 560, 871, 970] указывают в пользу позитивного влияния α -липоевой кислоты на устойчивость мышцы к утомлению, то другие не отмечают такого эффекта [777] или наблюдают его только при исходном нарушении окислительного потенциала мышечных волокон [949].

Введение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном предотвратило изменение параметров М-ответов, типичное для животных ДМ-групп. Во-первых, спустя 30 и 60 дней введения пары препаратов «дексаметазон + α -липоевая кислота» не наблюдалось типичного для 30ДМ-группы удлинения относительно контроля латентного периода исходных М-ответов (таблица 3.38, рисунок 3.32), что указывает в пользу нормальной синхронизации возбуждения мышечных волокон, их возбудимости и исходной скорости синаптической передачи.

Во-вторых, у животных 30ДМ+ α -ЛК-группы не наблюдалось типичного для крыс 30ДМ-группы снижения амплитуды исходных (до утомляющей работы) М-ответов (таблица 3.38, рисунок 3.32). Более того, амплитуда М-ответов у животных всех ДМ+ α -ЛК-групп значимо превышала контрольный уровень ($p < 0,05$) на фоне нормальной длительности (таблица 3.38, рисунок 3.32). Эта же закономерность была характерна и для животных α -ЛК-групп.

В-третьих, количество активируемых ДЕ мышцы у крыс 10ДМ+ α -ЛК- и 30ДМ+ α -ЛК-групп значимо не отличалось от контроля, а у крыс 60ДМ+ α -ЛК-группы даже превосходило контрольное значение ($p < 0,05$), что было характерно и для 30 α -ЛК- и 60 α -ЛК-групп (таблица 3.39, рисунок 3.33). Масса исследуемой мышцы у животных, получавших дексаметазон в комплексе с α -липоевой кислотой, не только не уменьшалась относительно контроля, что было характерно для всех ДМ-групп, а даже значимо увеличивалась спустя 60 дней введения пары препаратов ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.39, рисунок 3.33).

Вместе с тем, частота полифазных М-ответов в ДМ+ α -ЛК-группах (регистрировались у 10-50 % особей) была сопоставима с таковой ДМ-групп (обнаруживались у 20-40 % особей). В то же время, полифазные М-ответы мышцы крыс ДМ+ α -ЛК-группы характеризовались повышенной амплитудой и нормальной длительностью, тогда как в 30ДМ-группе они были сниженной амплитуды, а в 60ДМ-группе – нормальной или сниженной амплитуды и увеличенной длительности. После утомляющей работы частота полифазных М-ответов в ДМ-группах уменьшалась (до 20 %), тогда как в ДМ+ α -ЛК-группах они не регистрировались вообще (таблица 3.38).

Эти факты указывают в пользу разных причин полифазии М-ответов у животных ДМ- и ДМ+ α -ЛК-групп. Если в ДМ-группах основной причиной полифазии, по всей видимости, являлась недостаточность нормальных мышечных волокон в зоне основного их распределения в составе ДЕ для генерации полноценных М-ответов, то в ДМ+ α -ЛК-группах – изменение скорости проведения возбуждения по патологически измененным нервным волокнам или десинхронизация возбуждения собственно мышечных волокон. При этом вторая причина полифазии М-ответов у животных ДМ+ α -ЛК-групп мало вероятна, поскольку они характеризовались повышенной амплитудой и нормальной длительностью. В связи с этим наиболее вероятной причиной полифазии М-ответов у крыс ДМ+ α -ЛК-групп служат нейропатические изменения, которые в ДМ-группах маскировались выраженными миопатическими нарушениями, а в ДМ+ α -ЛК-группах степень миопатических изменений была гораздо меньшей, что сделало возможным проявление нейропатических нарушений.

В целом, наблюдаемый нами характер изменения параметров М-ответа у животных ДМ+ α -ЛК-групп на фоне отсутствия уменьшения массы мышцы и количества активируемых ДЕ и даже значимого увеличения этих параметров у животных 60ДМ+ α -ЛК-группы указывают в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений в мышце.

Способность α -липоевой кислоты ослаблять развитие нейродегенеративных заболеваний и дистрофических изменений различных структур организма, в том числе скелетных мышц, была обнаружена и в исследованиях других авторов [106, 179, 491, 528, 605, 631, 729, 802, 823, 840].

Вместе с тем, несмотря на косвенные признаки отсутствия выраженных дистрофических изменений в передней большеберцовой мышце крыс, получавших дексаметазон в комплексе с α -липоевой кислотой (35 мг/кг/сутки), применение α -липоевой кислоты не компенсировало некоторых более выраженных нарушений параметров М-ответа после выполнения утомляющей работы, типичных и для ДМ-групп. Так, у животных всех ДМ+ α -ЛК-групп наблюдалось типичное для ДМ-групп удлинение латентного периода М-ответов мышцы ($p < 0,05$ относительно исходного уровня) после выполнения утомляющей работы, что не было характерно для контрольных особей, мышца которых выполняла такую же утомляющую работу (таблица 3.38, рисунок 3.34). Данный факт указывает в пользу возможного более выраженного, в сравнении с контролем, уменьшения скорости нервно-мышечного проведения или возбудимости мышечных волокон вследствие утомления у животных ДМ+ α -ЛК-групп, что косвенно свидетельствует о меньшей надежности синаптической передачи.

Увеличенная относительно контроля амплитуда М-ответов мышцы крыс ДМ+ α -ЛК-групп после утомляющей работы значительно снижалась ($p < 0,05$ относительно исходного уровня), что было сопоставимо со степенью снижения данного параметра у контрольных особей и животных α -ЛК-групп (таблица 3.38, рисунок 3.34). В то же время, в случае комплексного введения дексаметазона с α -липоевой кислотой количество активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы значительно не уменьшалось относительно исходного, что было характерно и для α -ЛК-групп (таблица 3.39, рисунок 3.34).

Длительность М-ответов мышцы животных ДМ+ α -ЛК-групп после выполнения утомляющей работы существенно возрастала: на 74-79 % ($p < 0,05$ относительно исходных значений, таблица 3.38, рисунок 3.34), и степень этого прироста была сопоставима с таковой ДМ-групп (46-113 %) и превосходила удлинение М-ответа в контрольной группе (38 %). Вместе с тем, удлинение М-ответа после утомляющей работы у крыс ДМ+ α -ЛК-групп было сопоставимо с таковым не только в ДМ-, но и в α -ЛК-группах (67-86 %, таблица 3.38). Исходя из того, что более существенное, в сравнении с контролем, удлинение М-ответов после утомляющей работы у животных ДМ+ α -ЛК-групп сочеталось с отсутствием значимого уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы, что было характерно и для α -ЛК-групп, можно заключить, что в основе этого более выраженного удлинения М-ответов лежала некоторая десинхронизация возбуждения большего количества участвующих в возбуждении после утомляющей работы мышечных волокон. Данный факт указывает в пользу более высокой устойчивости мышцы животных ДМ+ α -ЛК-групп к утомлению и большей скорости восстановления мышечных волокон после утомления не только в сравнении с ДМ-группами, но и с контролем.

Таким образом, введение таурина в комплексе с дексаметазоном предотвратило типичные для ДМ-групп уменьшение массы передней большеберцовой мышцы и количества активируемых ее ДЕ, ухудшение параметров исходных М-ответов и обусловило существенное уменьшение частоты полифазных потенциалов. Кроме того, характер изменения амплитуды и длительности М-ответов, а также количества активируемых ДЕ мышцы животных ДМ+ТАУ-групп после утомляющей работы был аналогичен таковому контролю, что свидетельствует в пользу отсутствия у них признаков повышенной утомляемости мышцы и пониженной скорости ее восстановления после утомления, характерных для ДМ-групп.

Применение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном предотвратило нарушение параметров исходных М-ответов, типичное для животных 30ДМ-группы, а также уменьшение количества активируемых ДЕ мышцы и ее массы. Напротив, амплитуда М-ответов мышцы во всех ДМ+ α -ЛК-группах превышала контрольный уровень, а масса мышцы и количество активируемых ДЕ оказались значимо выше контрольного уровня спустя 60 дней введения пары препаратов, что свидетельствует в пользу возможной гипертрофии мышечных волокон. Кроме того, для мышцы животных ДМ+ α -ЛК-групп была характерна более высокая устойчивость к утомлению и большая скорость восстановления после утомляющей работы не только в сравнении с ДМ-группами, но и контролем, в пользу чего свидетельствует отсутствие у них значимого уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы, типичное не только для ДМ-групп, но и контроля.

Вместе с тем, у животных ДМ+ α -ЛК- и ДМ+ТАУ-групп наблюдалось характерное для ДМ-групп и не типичное для контроля удлинение латентного периода М-ответов после выполнения утомляющей работы, отражающее более высокую утомляемость синапсов и возможно меньшую надежность синаптической передачи.

Эффективность антиоксидантов в компенсации сниженной надежности синаптической передачи, вызванной введением дексаметазона. Эффекты таурина. Изолированное введение таурина не повлияло на надежность нервно-мышечной передачи (таблица 3.40, образцы записей серии М-ответов животных разных групп при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва приведены на рисунке 3.35). Кроме того степень посттетанического облегчения, оцениваемая по приросту амплитуды М-ответа после 6-секундного тетануса относительно исходной (до тетанизации), у крыс ТАУ-групп значимо не отличалась от контроля (таблица 3.41).

Применение таурина в комплексе с дексаметазоном не предотвратило появления случаев сниженной надежности синаптической передачи, типичных для ДМ-групп: патологически значимый декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с) у крыс ДМ+ТАУ-групп встречался примерно с такой же частотой, как и в ДМ-группах, и значение этого декремента в 30ДМ+ТАУ- и 60ДМ+ТАУ-группах отличалось от такового контроля ($p < 0,05$, таблица 3.40, рисунок 3.36). Причем, если в ДМ-группах его частота после утомляющей работы уменьшалась, то в ДМ+ТАУ-группах оставалась такой же, как и до утомляющей работы.

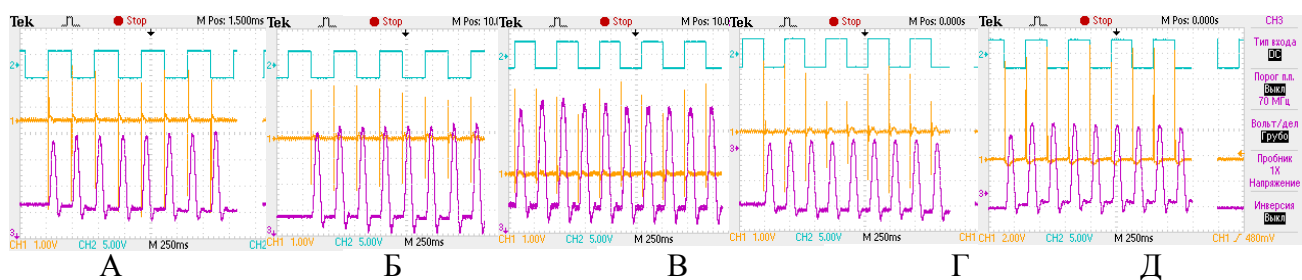


Рисунок 3.35 – Образцы записей серии М-ответов (канал 1, CH1) и соответствующих им одиночных сокращений (канал 3, CH3) *m. tibialis anterior* контрольной крысы (А) и животных, получавших дексаметазон в комплексе с таурином (Б), таурин (В), дексаметазон в комплекс с α -липоевой кислотой (Г) и α -липоевую кислоту (Д) на протяжении 30 дней

Примечания – по каналу 2 (CH2) показан момент прохождения импульса электрического тока

Таблица 3.40 – Значения амплитуды 1-го М-ответа в серии ($\bar{X} \pm m$) и ее декремент (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с) у крыс контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %
Контроль	2,5±0,21	2,4; 3,1 {0,9; 4,9}	0	1,6±0,22 (-36●)	1,9; 1,6 {0,2; 3,3}	0
10ТАУ	2,9±0,29	4,5; 3,7 {1,3; 7,2}	0	2,1±0,20 (-28●)	3,9; 3,4 {1,0; 5,7}	0
10ДМ+ТАУ	2,1±0,22	-3,8; -1,5 {-6,8; 3,4}	10	1,3±0,12 (-38●)	2,8; 1,9 {0,3; 4,6}	0
30ТАУ	3,0±0,30	5,7; 4,0 {0,5; 8,7}	0	2,4±0,26 [+48*]	4,3; 3,7 {0,4; 7,1}	0
30ДМ+ТАУ	2,2±0,26	-17,3; -16,5 {-23,6; -7,9} °	50	1,3±0,19 (-41●)	-13,5; -15,2 {-23,4; -5,9} °	50
60ТАУ	3,1±0,34	5,3; 4,8 {1,6; 7,9}	0	2,5±0,27 [+58*]	4,5; 3,6 {-0,7; 8,2}	0
60ДМ+ТАУ	2,7±0,46	-15,2; -11,6 {-22,9; -4,7} °	40	1,2±0,14 (-56●)	-11,4; -12,2 {-18,7; 0,1} °	40

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница декремента амплитуды М-ответа относительно такового контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни); УР – утомляющая работа

Применение таурина в комплексе с дексаметазоном предотвратило выраженное посттетаническое облегчение, типичное для 30ДМ- и 60ДМ-групп (таблица 3.41, рисунок 3.37).

Данный факт на фоне нормальной у животных ДМ+ТАУ-групп амплитуды 1-го М-ответа в серии при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с, таблица 3.40) и перед тетанусом (таблица 3.41) свидетельствует в пользу отсутствия у них исходной заблокированности синапсов. Вместе с тем, примерно одинаковая частота встречаемости случаев сниженной надежности синаптической передачи у животных ДМ+ТАУ-групп до и после утомляющей работы, вероятнее всего, обусловлена отсутствием выключения у них части мышечных волокон из возбуждения, в пользу чего указывает и обсуждаемое нами ранее отсутствие у них значимого уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы после утомления (таблица 3.37, рисунок 3.34), типичное для контроля и ДМ-групп.

Таблица 3.41 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степень ее изменения (в % относительно исходного значения, \bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) после 6-секундной тетанизации в мышце крыс контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Амплитуда М-ответа исходная, мВ	Амплитуда М-ответа после 6-секундной тетанизации, мВ	Процентное изменение амплитуды М-ответа после тетануса к исходной	% особей, у которых амплитуда М-ответа после тетануса относительно исходной		
				возрастала	уменьшалась	не изменялась
К	3,1±0,24	2,8±0,28	-10,9; -11,4 {-17,8; -6,2}	10	80	10
10ТАУ	2,8±0,30	2,6±0,32	-7,1; -8,6 {-13,4; -2,6}	10	80	10
10ДМ+ТАУ	2,7±0,23	2,2±0,24	-18,5; -14,7 {-24,9; 0}	20	80	0
30ТАУ	2,9±0,32	2,4±0,31	-17,2; -13,1 {-23,5; -3,0}	0	80	20
30ДМ+ТАУ	2,6±0,29	2,5±0,39	-3,8; -4,9 {-11,3; 6,5}	40	40	20
60ТАУ	3,1±0,32	2,6±0,29	-16,1; -12,4 {-21,9; 1,3}	0	70	30
60ДМ+ТАУ	2,9±0,48	2,8±0,51	-3,4; -5,2 {-10,6; 8,7}	30	70	0

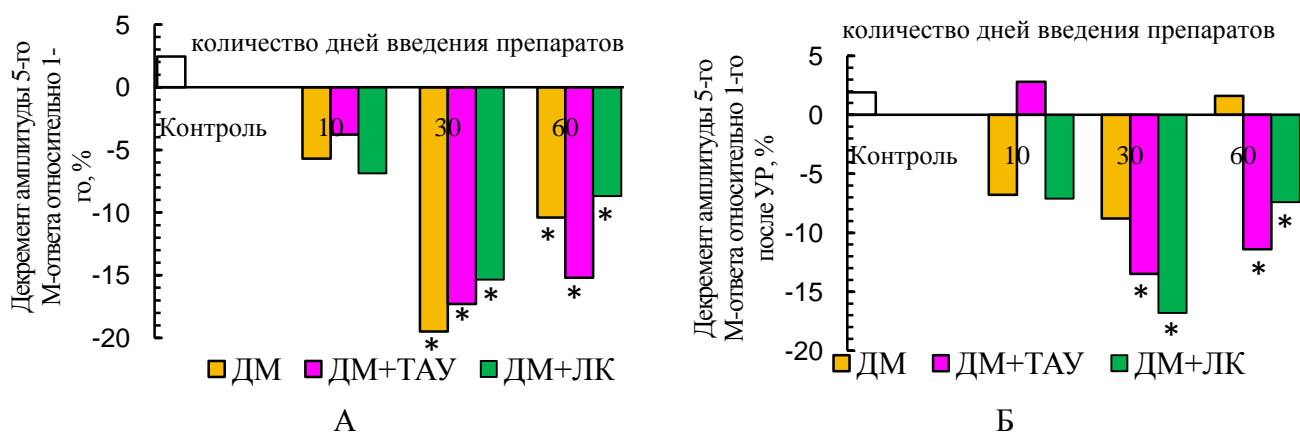


Рисунок 3.36 – Средние значения декремента амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+α-ЛК-групп до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы

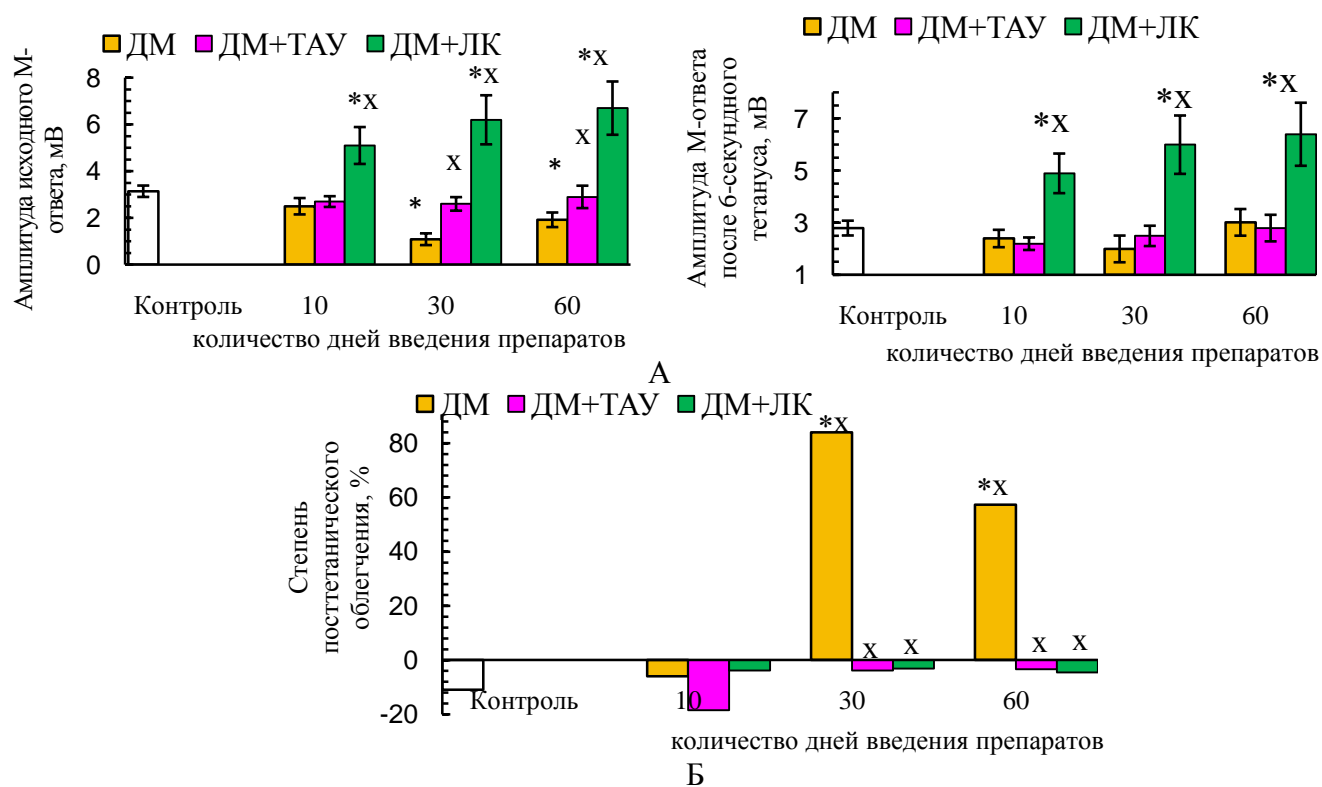


Рисунок 3.37 – Средние значения амплитуды М-ответов мышцы до и после 6-секундного тетануса (А) и степени ее изменения после тетануса относительно исходной (Б) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Эффекты α -липоевой кислоты. Длительное изолированное введение α -липоевой кислоты в организм крыс не оказывало существенного влияния на надежность синаптической передачи ни до, ни после выполнения утомляющей работы (таблица 3.42, образцы записей серии М-ответов *m. tibialis anterior* при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с приведены на рисунке 3.35). Кроме того, изолированное введение α -липоевой кислоты не отражалось на степени посттетанического облегчения мышцы после 6-секундного тетануса (таблица 3.43).

Введение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном уменьшило частоту патологически значимого декремента амплитуды М-ответов (до 30-20 % в 30ДМ+ α -ЛК- и 60ДМ+ α -ЛК-группах против 70-40 % в 30ДМ- и 60ДМ-группах), но не предотвратило полностью их появления (таблица 3.42). Кроме того, спустя 30-60 дней введения пары препаратов декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата значимо превосходил таковой контроля, а у животных 30ДМ+ α -ЛК-группы среднее его значение превышало 10 % (таблица 3.42, рисунок 3.36). При этом после утомляющей работы патологически значимый декремент амплитуды М-ответов в ДМ+ α -ЛК-группах встречался с такой же частотой, как до утомляющей работы (таблица 3.42), что, вероятнее всего, обусловлено

отсутствием выключения части патологически измененных мышечных волокон из возбуждения, в пользу чего свидетельствует и отсутствие в ДМ+ α -ЛК-группах значимого уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы.

Таблица 3.42 – Значения амплитуды 1-го М-ответа в серии ($\bar{X} \pm m$) и ее декремент (\bar{X} ; Ме [1Q; 3Q]) при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с) у животных контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %
К	2,5 \pm 0,21	2,4; 3,4 {0,7; 5,6}	0	1,6 \pm 0,22 (-37●)	1,9; 2,8 {0,4; 4,6}	0
10 α -ЛК	5,9 \pm 0,55, [+137*]	5,5; 4,3 {2,3; 7,8}	0	3,3 \pm 0,39 (-40●), [+106*]	7,2; 7,4 {1,7; 11,2}	0
10ДМ+ α -ЛК	5,3 \pm 0,87, [+111*]	-6,9; -4,7 {-8,5; 4,3}	20	2,8 \pm 0,59 (-46●), [+77*]	-7,1; -6,2 {-8,9; 3,7}	20
30 α -ЛК	6,6 \pm 0,72, [+167*]	3,8; 2,4 {-0,5; 7,6}	0	3,5 \pm 0,53 (-47●), [+119*]	2,9; 2,1 {0,2; 4,9}	0
30ДМ+ α -ЛК	6,5 \pm 1,31, [+161*]	-15,4; -12,6 {-26,9; 1,2} °	30	3,2 \pm 0,65 (-51●), [+98*]	-16,8; -15,4 {-23,3; -5,2} °	30
60 α -ЛК	5,7 \pm 0,68, [+129*]	3,1; 3,9 {-0,7; 7,8}	0	3,5 \pm 0,48 (-38●), [+119*]	5,7; 4,2 {-1,3; 9,7}	0
60ДМ+ α -ЛК	6,9 \pm 1,16, [+178*]	-8,7; -9,2 {-10,9; -1,5} °	20	3,3 \pm 0,65 (-52±●), [+106*]	-7,4; -9,6 {-10,4; 0,4} °	20

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после выполнения утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница декремента амплитуды М-ответа относительно такового контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

В случае комплексного применения дексаметазона с α -липоевой кислотой степень посттетанической потенциации значимо не отличалась от контроля, что на фоне повышенной ($p < 0,05$ относительно контроля) амплитуды исходного М-ответа (перед тетанусом) указывает в пользу отсутствия заблокированности синапсов (таблица 3.43, рисунок 3.37).

Таким образом, применение таурина или α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном не нивелировало негативных эффектов синтетического ГК на надежность нервно-мышечной передачи, но α -липоевая кислота уменьшила частоту встречаемости случаев патологически значимого декремента амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции

нервно-мышечного аппарата в 2 раза, по сравнению с ДМ-группами, спустя 30-60 дней введения препаратов. И таурин, и α -липоевая кислота, применяемые в комплексе с дексаметазоном, предотвратили существенное повышение степени посттетанического облегчения, имевшее место в 30ДМ- и 60ДМ-группах на фоне сниженной амплитуды исходного (до тетануса) М-ответа. Данный факт свидетельствует в пользу отсутствия заблокированности синапсов в исследуемой мышце животных ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп.

Таблица 3.43 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степень ее изменения (в % относительно исходного значения, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) после 6-секундной тетанизации в мышце животных контрольной, ДМ-, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Амплитуда М-ответа исходная, мВ	Амплитуда М-ответа после 6-секундной тетанизации, мВ	Процентное изменение амплитуды М-ответа после тетануса к исходной	% особей, у которых амплитуда М-ответа после тетануса относительно исходной		
				возрастала	уменьшалась	не изменялась
К	3,1±0,24	2,8±0,28	-10,9; -9,3 {-17,2; -6,2}	10	70	20
10 α -ЛК	5,4±0,92 [+72*]	5,1±0,97 [+82*]	-5,6; -7,1 {-12,6; -0,6}	30	60	10
10ДМ+ α -ЛК	5,1±0,79 [+62*]	4,9±0,76 [+75*]	-3,9; -4,1 {-8,7; 4,9}	40	50	10
30 α -ЛК	6,2±0,79 [+97*]	5,9±0,84 [+111*]	-4,8; -5,3 {-12,9; 1,1}	30	60	10
30ДМ+ α -ЛК	6,2±1,05 [+97*]	6,0±1,12 [+114*]	-3,2; -2,3 {-8,4; 3,9}	40	50	10
60 α -ЛК	5,8±0,72 [+85*]	5,5±0,76 [+96*]	-5,2; -4,9 {-11,2; 5,8}	40	50	10
60ДМ+ α -ЛК	6,7±1,14 [+113*]	6,4±1,21 [+129*]	-4,5; -6,7 {-12,9; 5,9}	50	50	0

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Модуляция антиоксидантами эффектов дексаметазона на степень облегчения и депрессии синаптической передачи при оптимальном режиме раздражения нервно-мышечного аппарата (30 имп/с). Эффекты таурина. Изолированное применение таурина существенно не повлияло на стабильность генерации М-ответов передней большеберцовой мышцей при оптимальной частоте раздражения малоберцового нерва (таблица 3.44, образцы записей серии М-ответов мышцы животных контрольной, ДМ+ТАУ- и ТАУ-групп представлены на рисунке 3.38).

Вместе с тем, у части особей ТАУ-групп (10-30 %) регистрировались случаи выраженного (превышающего 30 % относительно амплитуды 1-го М-ответа в серии) облегчения синаптической передачи на фоне нормальной амплитуды 1-го М-ответа в серии (таблица 3.44). Кроме того, как

уже обсуждалось выше, для ТАУ-групп была характерна нормальная (соответствующая контролю) степень посттетанического облегчения после 6-секундного тетануса. Все это позволяет исключить исходную заблокированность синапсов, как одну из причин выраженного облегчения синаптической передачи у части особей ТАУ-групп. Наиболее же вероятной причиной такого выраженного облегчения синаптической передачи может служить гиперполяризующее действие таурина, обусловленное его способностью повышать хлорную проницаемость мембраны мышечных волокон [346], что в условиях ритмической их активности может предопределять периодическую генерацию более высокоамплитудных ПД.

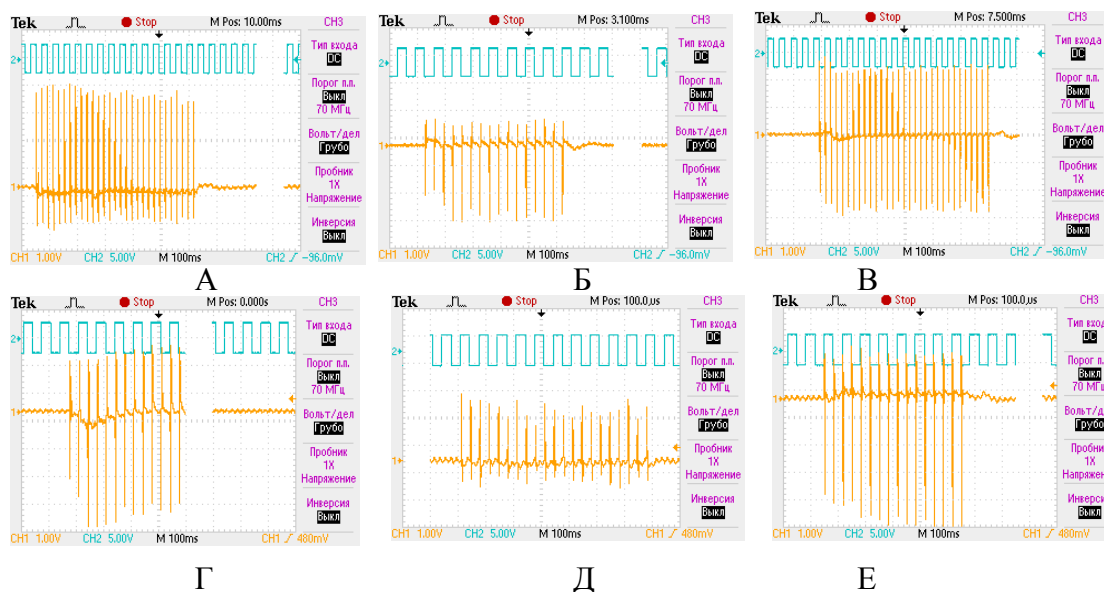


Рисунок 3.38 – Образцы записей М-ответов *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (А) и животных, получавших дексаметазон в комплексе с таурином (Б), таурин (В), дексаметазон в комплексе с α -липоевой кислотой (Г, Д) и α -липоевую кислоту (Е) на протяжении 30 дней, при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с

Примечания – по каналу 1 (СН1) показана серия М-ответов мышцы, а по каналу 2 (СН2) – момент прохождения импульсов раздражающего тока

Случаев патологически значимой депрессии синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата у крыс ТАУ-групп, подобно контрольным животным, не наблюдалось ни до, ни после выполнения утомляющей работы (таблица 3.45).

Введение таурина в комплексе с дексаметазоном обусловило уменьшение частоты встречаемости патологически значимого облегчения (регистрировалось у 10-40 % особей) и депрессии (отмечалась у 10 % особей) синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с), в сравнении с ДМ-группами, у которых выраженное облегчение синаптической передачи имело место у 20-50 % особей, а депрессия – у 20-30 % (таблицы 3.44, 3.45). При этом степень облегчения и депрессии синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата в ДМ+ТАУ-

группах значимо не отличалась от контроля, тогда как в некоторых ДМ-группах отличие от контроля носило статистически значимый характер (рисунки 3.39, 3.40).

Таблица 3.44 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степень облегчения синаптической передачи (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальной частоте стимуляции малоберцового нерва (30 имп/с) в мышце животных контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %
Контроль	2,4±0,21	11,1; 12,3 {6,8; 17,6}	0	1,5±0,19 (-38●)	18,2; 19,8 {10,5; 27,4}	0
10ТАУ	3,0±0,28	21,4; 19,6 {12,4; 31,9}	30	2,1±0,22 (-30●), [+50*]	24,6; 22,7 {14,6; 33,4}	30
10ДМ+ТАУ	2,0±0,19	28,9; 27,9 {16,4; 39,7} °	40	1,2±0,13 (-40●)	38,9; 32,6 {21,7; 53,3} °	40
30ТАУ	3,1±0,31	20,0; 18,1 {12,7; 26,6}	20	2,1±0,22 (-32●) [+43*]	19,0; 20,1 {14,2; 26,2}	20
30ДМ+ТАУ	2,1±0,23	19,2; 17,3 {6,9; 29,4}	20	1,1±0,13 (-48●)	23,2; 19,4 {7,1; 29,2}	20
60ТАУ	3,1±0,32	15,6; 13,8 {9,1; 24,4}	10	2,5±0,27 [+72*]	15,5; 17,3 {9,1; 23,5}	10
60ДМ+ТАУ	2,9±0,39	8,9; 12,1 {2,2; 18,2}	10	1,1±0,14 (-62●)	21,0; 19,2 {10,3; 29,2}	10

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени облегчения синаптической передачи относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Кроме того, выраженное облегчение синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции малоберцового нерва у животных ДМ+ТАУ-групп отмечалось на фоне нормальной амплитуды 1-го М-ответа в серии, что вместе с нормальной степенью посттетанического облегчения у них позволяет исключить заблокированность синапсов в качестве возможной причины такого облегчения. Наиболее же вероятной его причиной в ДМ+ТАУ-группах, подобно ТАУ-группам, является гиперполяризующее действие таурина [346] или возможно облегчающее действие дексаметазона на экзоцитоз медиатора.

Эффекты α-липоевой кислоты. Изолированное применение α-липоевой кислоты не отразилось на состоянии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции

нервно-мышечного аппарата (таблицы 3.46, 3.47, образцы записей серии М-ответов мышцы животных ДМ+ α -ЛК и α -ЛК-групп при частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата 30 имп/с приведены на рисунке 3.38).

Таблица 3.45 – Значения степени депрессии синаптической передачи (\bar{x} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в мышце животных контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %
Контроль	-5,7; -5,2 {-9,6; -0,2}	0	-8,1; -7,4 {-16,7; -2,0}	0
10ТАУ	-6,9; -5,4 {-11,7; -0,3}	0	-5,7; -6,9 {-12,3; -0,8}	0
10ДМ+ТАУ	-2,3; -3,1 {-5,4; -0,4}	0	-3,8; -4,2 {-9,8; -0,1}	0
30ТАУ	-10,0; -8,3 {-18,2; -0,4}	0	-4,8; -5,1 {-10,4; -1,4}	0
30ДМ+ТАУ	-14,1; -13,1 {-19,6; -5,7}	10	-11,9; -9,2 {-19,5; -2,1}	20
60ТАУ	-9,0; -7,2 {-15,7; -0,7}	0	-10,0; -8,6 {-16,2; -1,6}	0
60ДМ+ТАУ	-10,8; -8,6 {-16,2; -3,9}	10	-4,8; -5,2 {-9,8; 0}	10

Примечания – УР – утомляющая работа

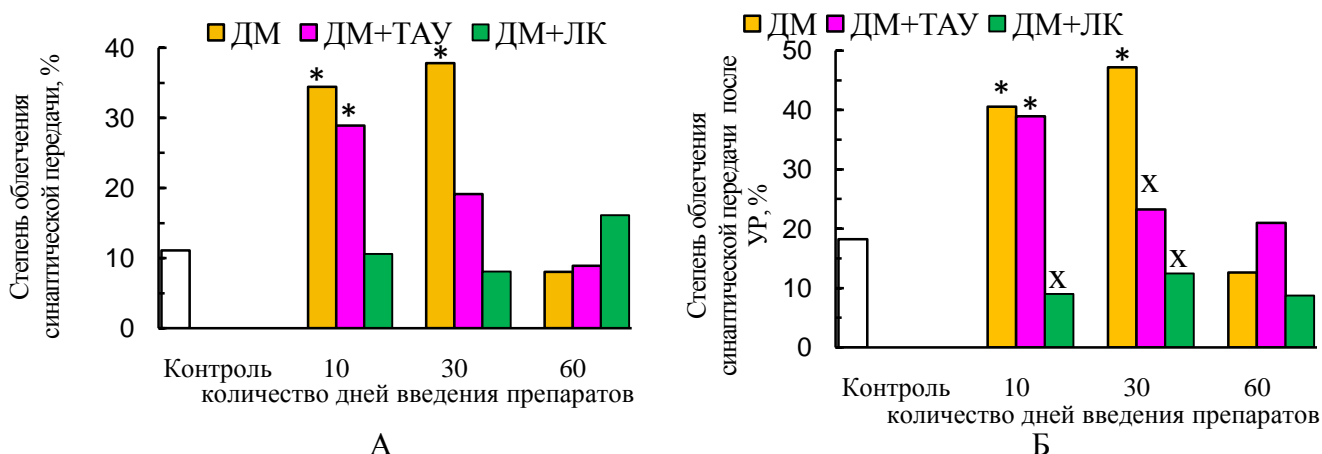


Рисунок 3.39 – Средние значения степени облегчения синаптической передачи при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы (УР) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Введение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном предотвратило типичное для 30ДМ-группы снижение амплитуды 1-го М-ответа в серии при ритмической стимуляции нервно-мышечного аппарата с оптимальной частотой и даже обусловило увеличение амплитуды 1-го М-ответа относительно контроля ($p < 0,05$), что было характерно и для α -ЛК-

групп (таблица 3.46). Вместе с тем, случаи выраженного облегчения синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата у части животных ДМ+ α -ЛК-групп до утомляющей работы все же встречались, но частота их возникновения (10-20 %) была существенно меньше, чем в ДМ-группах (20-50 %), и степень облегчения синаптической передачи в ДМ+ α -ЛК-группах значимо не отличалась от контроля (таблица 3.46, рисунок 3.39). Кроме того, после утомляющей работы случаи выраженного облегчения синаптической передачи у животных ДМ+ТАУ-групп не регистрировались вообще.

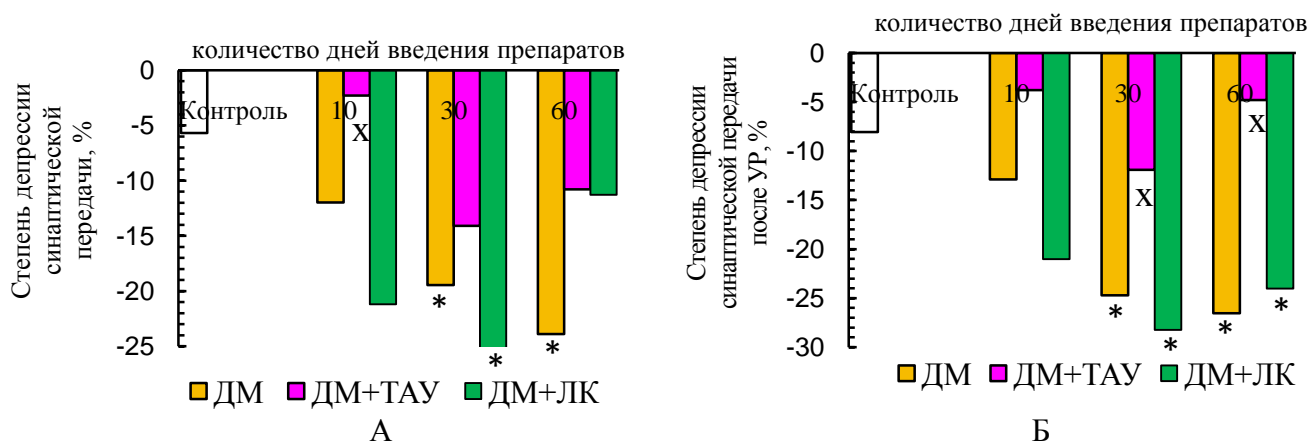


Рисунок 3.40 – Средние значения степени депрессии синаптической передачи при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы (УР) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

В связи с тем, что выраженное облегчение синаптической передачи у части животных ДМ+ α -ЛК-групп имело место на фоне не только не уменьшенной, а даже увеличенной относительно контроля амплитуды 1-го М-ответа в серии, его нельзя рассматривать как следствие заблокированности синапсов. В основе такого облегчения может лежать активирующее влияние дексаметазона на экзоцитоз медиатора, реализующееся через ослабление ингибиторного действия АТФ на этот процесс. После утомляющей работы, очевидно, в силу определенных функциональных изменений в синаптическом звене, в том числе, обусловленных некоторым истощением запасов медиатора, отмеченное облегчающее действие синтетического ГК на экзоцитоз медиатора переставало проявляться.

Патологически значимая (превышающая 25 %) депрессия синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) у животных ДМ+ α -ЛК-групп встречалась даже чаще облегчения (таблица 3.47). При этом у животных 10ДМ+ α -ЛК- и 30ДМ+ α -ЛК-групп частота ее возникновения (40 %) была сопоставима с таковой 10ДМ- и 30ДМ-групп (20-30 %), тогда спустя 2-месячный период введения пары препаратов

выраженная депрессия синаптической передачи встречалась реже (у 10 % особей), чем в 60ДМ-группе (у 30 % особей, таблица 3.47). При этом степень депрессии синаптической передачи в некоторых ДМ+ α -ЛК-группах значимо отличалась от таковой контроля ($p < 0,05$), что было характерно и для некоторых ДМ-групп (рисунок 3.40). Данные факты указывают в пользу того, что определенные постсинаптические нарушения, вызванные дексаметазоном, у животных ДМ+ α -ЛК-групп развивались.

Таблица 3.46 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степень облегчения синаптической передачи (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) при оптимальном режиме стимуляции малоберцового нерва (30 имп/с) в мышце животных контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %
К	2,4 \pm 0,21	11,1; 12,5 {6,8; 17,2}	0	1,5 \pm 0,19 (-38●)	18,2; 16,9 {8,2; 25,9}	0
10 α -ЛК	5,9 \pm 0,67 [+145*]	10,7; 11,5 {3,6; 19,7}	0	3,4 \pm 0,38 [+128*], (-42●)	11,6; 12,8 {5,6; 19,3}	0
10ДМ+ α -ЛК	5,9 \pm 0,96 [+142*]	10,6; 9,8 {4,0; 19,1}	10	2,8 \pm 0,53 [+88*], (-52●)	9,0; 12,1 {5,1; 16,9}	0
30 α -ЛК	6,5 \pm 0,97 [+169*]	5,6; 6,7 {1,0; 14,1}	0	3,7 \pm 0,55 [+147*], (-43●)	14,3; 15,2 {5,8; 24,6}	0
30ДМ+ α -ЛК	6,6 \pm 1,26 [+174*]	8,1; 9,2 {0,2; 18,1}	10	3,2 \pm 0,73 [+111*], (-52●)	12,4; 13,1 {6,7; 20,2}	0
60 α -ЛК	6,0 \pm 0,72 [+146*]	20,1; 16,9 {7,1; 27,2}	0	3,3 \pm 0,52 [+118*], (-45●)	23,6; 18,9 {9,0; 27,8}	0
60ДМ+ α -ЛК	6,7 \pm 1,34 [+175*]	16,1; 14,8 {2,3; 28,2}	20	3,2 \pm 0,70 [+111*], (-52●)	8,7; 9,1 {5,1; 18,3}	0

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Таким образом, введение таурина и α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном обусловило уменьшение частоты встречаемости выраженного облегчения синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата. Кроме того, это облегчение у животных ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп имело место на фоне нормальной (в ДМ+ТАУ-группах) и увеличенной относительно контроля (в ДМ+ α -ЛК-группах), а не сниженной, как в 30ДМ-группе, амплитуды 1-го М-ответа в серии. Наконец, степень посттетанического облегчения в ДМ+ТАУ- и

ДМ+ α -ЛК-группах значимо не отличалась от контроля, тогда как в 30ДМ- и 60ДМ-группах – была увеличена. Эти факты позволяют исключить заблокированность синапсов, как основную причину выраженного облегчения синаптической передачи при комплексном введении дексаметазона с таурином или α -липоевой кислотой.

Таблица 3.47 – Значения степени депрессии синаптической передачи (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в мышце животных контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Исходные значения (до утомляющей работы)		Значения после утомляющей работы	
	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %
Контроль	-5,7; -6,8 {-9,6; -0,8}	0	-8,1; -7,2 {-14,1; -0,5}	0
10 α -ЛК	-6,3; -7,4 {-12,8; -0,4}	0	-14,2; -12,3 {-22,5; -3,1}	0
10ДМ+ α -ЛК	-21,2; -14,7 {-33,2; -7,3}	40	-21,0; -19,2 {-34,4; -5,2}	30
30 α -ЛК	-11,0; -8,9 {-18,7; -0,4}	0	-8,1; -8,9 {-14,4; -0,7}	0
30ДМ+ α -ЛК	-26,3; -25,7 {-39,0; -15,2} °	40	-28,2; -24,3 {-36,1; -18,2} °	40
60 α -ЛК	-11,4; -8,7 {-18,2; -1,6}	0	-15,7; -12,1 {-24,2; -3,2}	0
60ДМ+ α -ЛК	-11,3; -9,8 {-17,1; -1,4}	10	-24,0; -22,4 {-29,6; -15,2} °	20

Примечания – ° – разница степени депрессии синаптической передачи относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Таурин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, обусловил уменьшение частоты встречаемости патологически значимой депрессии синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата, особенно спустя 30 дней введения пары препаратов, тогда как α -липоевая кислота такого эффекта не оказывала. Данный факт указывает в пользу развития определенных постсинаптических нарушений под действием дексаметазона, не зависимо от применения α -липоевой кислоты.

Модуляция антиоксидантами эффектов дексаметазона на лабильность синаптической передачи и утомляемость нервно-мышечного аппарата. Эффекты таурина. Изолированное введение таурина существенно не отразилось на характере изменения амплитуды М-ответов в процессе их генерации с нарастающей частотой (от 0,2 до 70 имп/с), в сравнении с контролем (таблица 3.48). Вместе с тем, для животных ТАУ-групп были характерны некоторые особенности изменения амплитуды М-ответов в процессе выполнения высокочастотной утомляющей работы. Во-первых, для всех ТАУ-групп было типично менее выраженное, чем в контроле ($p < 0,05$), уменьшение амплитуды М-ответов на начальных этапах развития тетануса (при достижении его максимальной амплитуды) (таблица 3.49). Известно, что в первые секунды после частой стимуляции мышечных волокон может отмечаться даже увеличение амплитуды

М-волны, в основе которого лежит компенсаторное усиление работы Na^+/K^+ -насоса и связанная с этим гиперполяризация мембраны мышечных волокон [623]. В нашем случае отсутствие снижения и даже увеличение амплитуды М-волны у части особей ТАУ-групп на начальных этапах высокочастотной стимуляции, вероятнее всего, обусловлено активирующим влиянием таурина на хлорную проводимость мембраны мышечных волокон [346], что обеспечивает эффективное противодействие деполяризации мембраны Т-трубочек, обусловленной накоплением калия в межклеточных щелях.

Таблица 3.48 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы по мере увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата от 0,2 до 70 имп/с у животных контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ (при частоте стимуляции 0,2 имп/с)	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) в процессе развития сокращения	
		при частоте стимуляции 30-50 имп/с	при частоте стимуляции 70 имп/с
К	2,2±0,24	16,8; 15,2 {9,4; 22,3}	-3,9; -4,7 {-8,3; -0,6}
10ТАУ	2,8±0,29	21,4; 19,3 {12,6; 28,0}	-3,6; -3,8 {-7,9; -0,2}
10ДМ+ТАУ	2,3±0,21	30,4; 31,2 {21,8; 37,6} °	-8,7; -7,6 {-17,8; -0,9}
30ТАУ	2,8±0,30	17,9; 16,3 {11,4; 21,4}	-7,1; -6,4 {-15,2; -0,9}
30ДМ+ТАУ	2,4±0,27	25,0; 23,8 {16,6; 31,2}	-12,5; -10,8 {-24,0; -4,0}
60ТАУ	2,9±0,32	17,2; 16,9 {9,8; 22,7}	-6,9; -7,4 {-14,2; -0,3}
60ДМ+ТАУ	2,7±0,46	18,5; 16,2 {12,1; 23,9}	-7,4; -8,1 {-16,9; -0,2}

Примечания – ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Во-вторых, при длительном введении таурина в организм, спустя 30-60 дней его применения, наблюдалось менее выраженное, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), уменьшение амплитуды М-волны на заключительных этапах утомления (при снижении амплитуды тетануса на 80 % относительно максимальной, таблица 3.49). Данный факт, вероятнее всего, обусловлен более высокой устойчивостью мышцы крыс 30ТАУ- и 60ТАУ-групп к утомлению, в сравнении с контролем. Как уже обсуждалось ранее, у животных ТАУ-групп наблюдались и другие признаки повышенной устойчивости мышцы к утомлению и большей скорости ее восстановления после утомляющей работы: отсутствие типичного для контроля значимого снижения амплитуды М-ответов и количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы относительно исходных значений.

Введение таурина в комплексе с дексаметазоном модулировало характер изменения амплитуды М-ответов, в сравнении с ДМ-группами, как при генерации их с нарастающей частотой, так и в процессе выполнения высокочастотной утомляющей работы.

Во-первых, для мышцы животных ДМ+ТАУ-групп не было характерно типичного для ДМ-групп более выраженного, в сравнении с контролем, снижения амплитуды М-ответов в диапазоне высокочастотной стимуляции малоберцового нерва (70 имп/с, таблица 3.48, рисунок 3.41). Данный

факт указывает в пользу отсутствия в ДМ+ТАУ-группах признаков сниженной лабильности синапсов, типичных для ДМ-групп.

Таблица 3.49 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы в момент ее тетанической утомляющей работы у животных контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Максимальная амплитуда тетанического сокращения ($\bar{X} \pm m$), мм	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) на разных этапах тетанической работы		
			при максимальной амплитуде тетанического сокращения	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 50 % относительно максимальной	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 80 % относительно максимальной
К	9,9±1,12	2,4±0,23	-9,8; -10,4 {-16,8; -0,3}	-68,6; -67,3 {-74,8; -60,3}	-87,0; -85,6 {-91,0; -81,3}
10ТАУ	11,1±1,02	2,5±0,29	4,3; 6,1 {-1,6; 12,4} °	-65,0; -63,2 {-69,4; -58,5}	-86,9; -85,2 {-88,4; -83,1}
10ДМ+ТАУ	11,7±1,26	2,2±0,20	-9,3; -8,7 {-14,5; -1,1}	-69,1; -70,4 {-78,2; -61,8}	-87,5; -86,8 {-92,4; -81,2}
30ТАУ	11,6±1,36	2,8±0,26	7,8; 8,2 {0,6; 16,3} °	-69,1; -68,7 {-77,1; -62,7}	-78,3; -76,9 {-82,2; -72,6} °
30ДМ+ТАУ	10,8±1,20	2,0±0,24	-12,0; -11,2 {-18,7; -2,1}	-74,6; -72,1 {-84,3; -67,1}	-85,8; -86,7 {-92,3; -81,3}
60ТАУ	13,1±0,98, [+36*]	2,9±0,31	5,1; 6,7 {-1,9; 14,2} °	-66,3; -67,8 {-72,5; -61,4}	-76,7; -74,8 {-80,9; -70,2} °
60ДМ+ТАУ	12,0±1,24	2,7±0,45	-6,4; -7,2 {-13,6; 2,3}	-71,1; -68,9 {-76,6; -63,2}	-83,6; -84,5 {-89,3; -79,8}

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Кроме того, степень повышения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии в диапазоне оптимальных частот стимуляции малоберцового нерва (30-50 имп/с) у животных 30ДМ+ТАУ- и 60ДМ+ТАУ-групп значимо не отличалась от таковой контроля, тогда как в ДМ-группах превышала контрольное значение (таблица 3.48, рисунок 3.41). Данный факт на фоне нормальной амплитуды 1-го М-ответа в серии у животных ДМ+ТАУ-групп указывает в пользу отсутствия у них заблокированности синапсов. Вместе с тем, спустя первые 10 дней введения пары препаратов «дексаметазон + таурин» степень увеличения амплитуды М-ответов в диапазоне оптимальных частот стимуляции нервно-мышечного аппарата (30-50 имп/с) значимо превосходила контрольное значение на фоне нормальной амплитуды 1-го М-ответа в серии (таблица 3.48, рисунок 3.41). Этот факт, вероятнее всего, обусловлен как первоначальным облегчающим действием дексаметазона на экзоцитоз медиатора, так и гиперполяризующим действием таурина на мышечные волокна, предопределяющим генерацию более высокоамплитудных ПД ними. Как уже

обсуждалось ранее, и при регистрации серии М-ответов с оптимальной частотой (30 имп/с) спустя первые 10 дней введения пары препаратов «дексаметазон + таурин» также наблюдалась более выраженная, в сравнении с контролем, степень облегчения синаптической передачи.

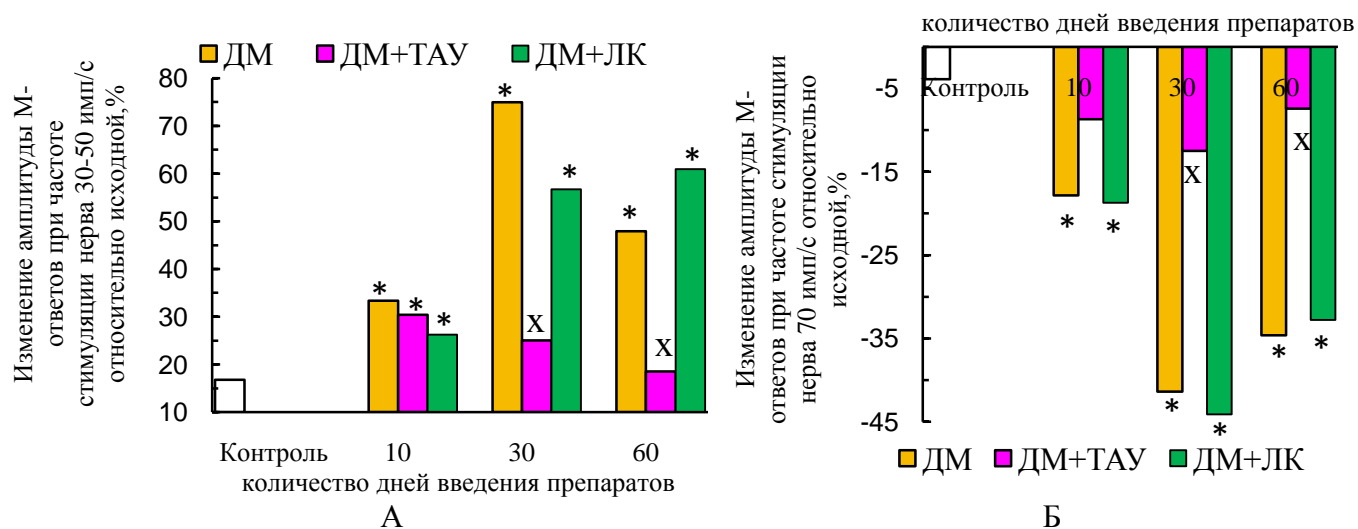


Рисунок 3.41 – Средние значения степени изменения амплитуды М-ответов (в % относительно исходного при частоте 0,2 имп/с) по мере увеличения частоты стимуляции малоберцового нерва: при частоте стимуляции 30-50 имп/с (А) и 70 имп/с (Б) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+α-ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Во-вторых, для мышцы крыс ДМ+ТАУ-групп не было характерно типичного для 30ДМ- и 60ДМ-групп более выраженного, в сравнении с контролем, снижения амплитуды М-ответов на начальных этапах высокочастотной стимуляции (70 имп/с, при достижении максимальной амплитуды тетануса, таблица 3.49, рисунок 3.42). Данный факт указывает в пользу нормальной лабильности синапсов в ДМ+ТАУ-группах и лучшей устойчивости мышечных волокон к противодействию стойкой деполяризации, вызванной высокочастотной стимуляцией.

В-третьих, для ДМ+ТАУ-групп не было характерно типичного для всех ДМ-групп более выраженного, в сравнении с контролем, снижения амплитуды М-ответов на поздних этапах выполнения утомляющей работы (при снижении амплитуды тетануса на 50 % и 80 % относительно максимальной, таблица 3.49, рисунок 3.42). Этот факт свидетельствует в пользу отсутствия повышенной утомляемости синаптического аппарата в ДМ+ТАУ-группах, типичной для ДМ-групп.

Вместе с тем, для ДМ+ТАУ-групп не было характерно типичного для ТАУ-групп менее выраженного, в сравнении с контролем, снижения амплитуды М-ответов на заключительных этапах утомляющей работы. Очевидно, в условиях длительного введения дексаметазона повышение устойчивости синаптического аппарата к утомлению под влиянием таурина не проявлялось.

Эффекты α-липоевой кислоты. Изолированное введение α-липоевой кислоты существенным образом не отразилось на характере изменения амплитуды М-ответов в процессе их

генерации с нарастающей частотой (от 0,2 до 70 имп/с), в сравнении с контролем (таблица 3.50). Вместе с тем, амплитуда 1-го М-ответа в серии у животных α -ЛК-групп превосходила контрольное значение ($p < 0,05$, таблица 3.50), что наблюдалось и при регистрации одиночных М-ответов.

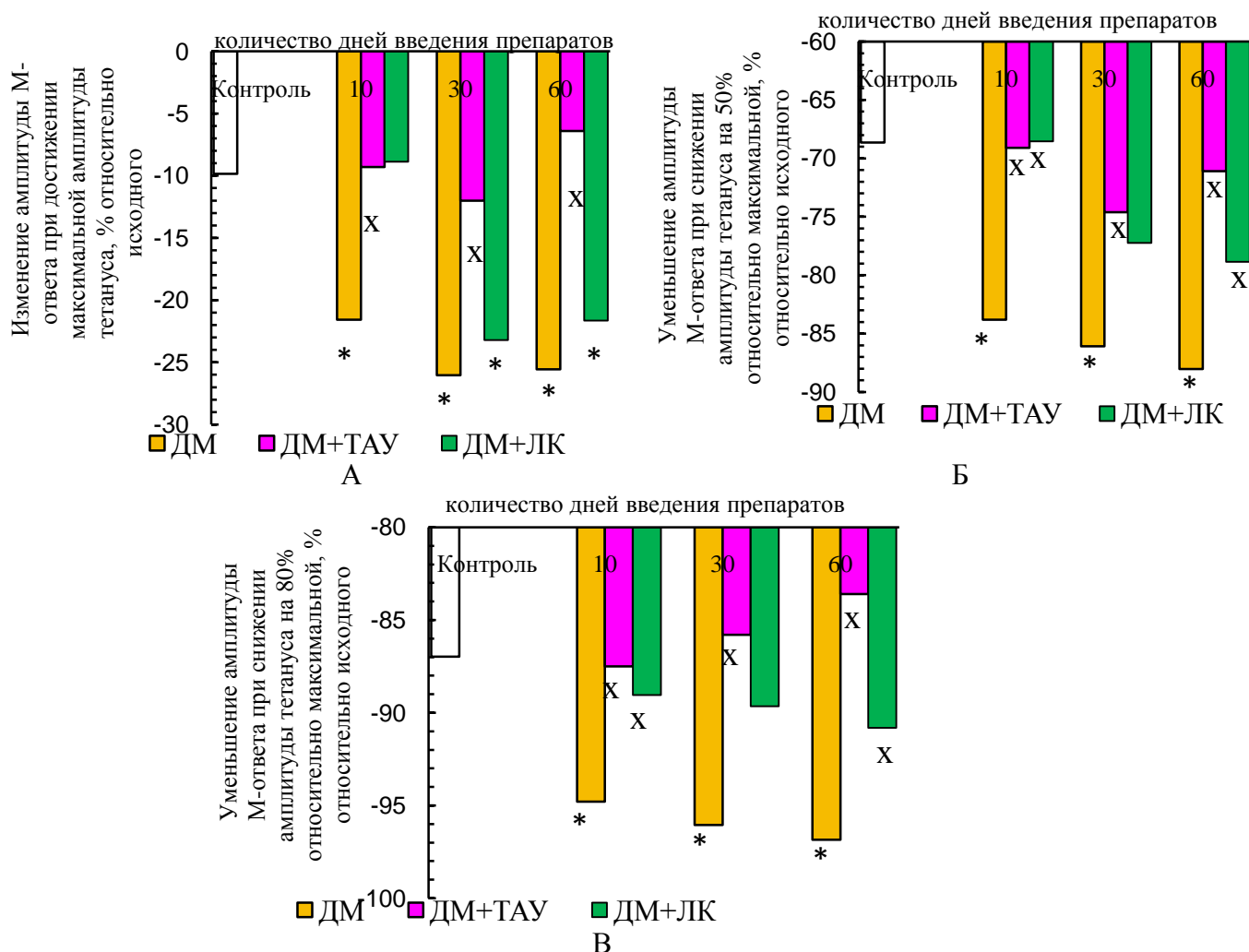


Рисунок 3.42 – Средние значения степени изменения амплитуды М-ответов (в % относительно исходного уровня) при достижении максимальной амплитуды тетануса (А) и снижении амплитуды тетануса на 50 % (Б) и 80 % (В) относительно максимальной в мышце животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Введение α -липовой кислоты в комплексе с дексаметазоном предотвратило уменьшение амплитуды 1-го М-ответа в серии, типичное для 30ДМ-группы, и даже обусловило значимое относительно контроля увеличение его амплитуды (на 84-98 %, $p < 0,05$), что было характерно и для α -ЛК-групп (таблица 3.50).

Вместе с тем, подобно ДМ-группам, в ДМ+ α -ЛК-группах наблюдались гораздо более выраженные, в сравнении с контролем, колебания амплитуды М-ответов при разной частоте

стимуляции нервно-мышечного аппарата. Так, спустя первые 10 дней введения пары препаратов повышение и понижение амплитуды М-ответов мышцы относительно 1-го в серии не носили статистически значимого характера, что было характерно и для К- и 10ДМ-групп. Но степень снижения амплитуды М-ответа при высокой частоте стимуляции малоберцового нерва (70 имп/с) у крыс 10ДМ+ α -ЛК-группы значимо превосходила ($p < 0,05$) степень этого снижения у контроля, что было характерно и для 10ДМ-группы (таблица 3.50, рисунок 3.41).

Таблица 3.50 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы по мере увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата от 0,2 до 70 имп/с у животных контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ (при частоте стимуляции 0,2 имп/с)	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) в процессе развития сокращения	
		при частоте стимуляции 30-50 имп/с	при частоте стимуляции 70 имп/с
К	2,2 \pm 0,24	16,8; 14,2 {9,3; 21,3}	-3,9; -4,3 {-8,4; -0,3}
10 α -ЛК	5,3 \pm 0,56, [+137*]	9,5; 10,7 {5,0; 17,2}	-6,6; -5,3 {-7,9; -3,1}
10ДМ+ α -ЛК	4,3 \pm 0,51, [+92*]	26,3; 24,9 {13,4; 33,6}	-18,7; -17,3 {-27,2; -9,2} °
30 α -ЛК	5,6 \pm 0,68, [+151*]	9,8; 10,1 {8,2; 14,4}	-6,6; -5,2 {-9,9; -2,5}
30ДМ+ α -ЛК	4,1 \pm 0,67, [+84*]	56,7; 54,2 {43,4; 66,9} •°	-44,1; -42,7 {-51,1; -34,3} •°
60 α -ЛК	5,2 \pm 0,63, [+135*]	11,1; 12,8 {5,2; 18,9}	-8,9; -7,8 {-12,4; -3,8}
60ДМ+ α -ЛК	4,4 \pm 0,57, [+98*]	61,0; 58,9 {47,9; 73,2} •°	-32,8; -30,6 {-40,1; -23,4} •°

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); • – изменение амплитуды М-ответа относительно таковой 1-го в серии статистически значимо ($p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Спустя 30 дней комплексного применения дексаметазона и α -липоевой кислоты амплитуда М-ответов при раздражении нервно-мышечного аппарата с частотой 70 имп/с значимо снижалась относительно 1-го в серии (на 44 %, $p < 0,05$, таблица 3.50, рисунок 3.41), что не было характерно для К- и 30 α -ЛК-групп. Степень как повышения амплитуды М-ответа при частоте стимуляции малоберцового нерва 30-50 имп/с, так и понижения при частоте 70 имп/с у животных 30ДМ+ α -ЛК-группы значимо превосходила эти колебания у контроля ($p < 0,05$, таблица 3.50, рисунок 3.41). Отмеченная особенность сохранялась и в 60ДМ+ α -ЛК-группе с той лишь разницей, что для мышцы этих животных было характерно и значимое относительно 1-го М-ответа увеличение его амплитуды при частоте стимуляции малоберцового нерва 30-50 имп/с (на 61 %, $p < 0,05$, таблица 3.50, рисунок 3.41).

Как уже обсуждалось ранее (таблица 3.46, рисунок 3.39), подобное увеличение амплитуды М-ответов наблюдалось у некоторых животных ДМ+ α -ЛК-групп и при раздражении нервно-мышечного аппарата с оптимальной частотой (30 имп/с) на фоне не только не уменьшенной, как в 30ДМ-группе, а даже несколько увеличенной относительно контроля

амплитуды 1-го М-ответа. Данный факт дает основание полагать, что в основе такого увеличения амплитуды М-ответов при частоте стимуляции нерва 30-50 имп/с у животных ДМ+ α -ЛК-групп, скорее всего, лежит не заблокированность синапсов, как в ДМ-группах, а облегчающее действие дексаметазона на экзоцитоз медиатора. В то же время, гораздо более существенное, чем в К- и α -ЛК-группах, снижение амплитуды М-ответов мышцы животных ДМ+ α -ЛК-групп в диапазоне высокой частоты стимуляции малоберцового нерва (70 имп/с), типичное и для ДМ-групп, свидетельствует в пользу более низкой лабильности их синапсов.

Признаки сниженной лабильности синапсов у животных ДМ+ α -ЛК-групп выявлялись и при выполнении мышцей высокочастотной утомляющей работы. В частности, анализ изменения амплитуды М-ответов по мере выполнения мышцей утомляющей работы показал, что сама по себе α -липоевая кислота не привела к существенному изменению, в сравнении с контролем, характера снижения амплитуды М-ответов по мере развития утомления (таблица 3.51).

Таблица 3.51 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы в момент ее тетанической утомляющей работы у животных контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Максимальная амплитуда тетанического сокращения ($\bar{X} \pm m$), мВ	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) на разных этапах тетанической работы		
			при максимальной амплитуде тетанического сокращения	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 50 % относительно максимальной	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 80 % относительно максимальной
К	9,9 \pm 1,12	2,4 \pm 0,23	-9,8; -8,9 {-16,8; -1,3}	-68,6; -70,2 {-74,8; -60,5}	-87,0; -86,3 {-91,0; -81,0}
10 α -ЛК	10,6 \pm 1,12	5,9 \pm 0,71, [+146*]	-14,8; -13,2 {-23,2; -4,5}	-76,5; -73,1 {-81,5; -68,6}	-89,4; -88,3 {-92,8; -87,9}
10ДМ+ α -ЛК	9,8 \pm 1,40	4,7 \pm 0,52, [+96*]	-8,9; -8,2 {-17,1; 0,7}	-68,6; -69,1 {-75,7; -60,4}	-89,1; -88,2 {-92,5; -86,6}
30 α -ЛК	11,2 \pm 0,56	6,3 \pm 0,58, [+164*]	9,7; 7,8 {-9,9; 27,3}	-77,5; -75,6 {-82,7; -70,3}	-90,4; -88,7 {-92,7; -86,0}
30ДМ+ α -ЛК	7,0 \pm 0,57, [-29*]	6,4 \pm 0,72, [+165*]	-23,2; -24,5 {-29,7; -18,1} °	-77,2; -74,1 {-83,4; -69,1}	-89,6; -87,9 {-96,8; -80,5}
60 α -ЛК	11,6 \pm 1,10	5,6 \pm 0,74, [+131*]	0,4; 0,7 {-9,8; 5,6}	-73,6; -72,6 {-76,7; -68,5}	-89,3; -88,4 {-91,5; -85,2}
60ДМ+ α -ЛК	11,2 \pm 0,90	6,1 \pm 1,11, [+152*]	-21,6; -22,4 {-27,3; -18,1} °	-78,8; -76,2 {-82,7; -73,4}	-90,8; -89,7 {-93,7; -85,9}

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Введение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном модулировало характер изменения амплитуды М-ответов мышцы в динамике выполнения утомляющей работы, в сравнении с ДМ-группами. Так, для животных ДМ+ α -ЛК-групп не было характерно типичного для ДМ-групп более выраженного, в сравнении с контролем, снижения амплитуды М-ответов на заключительных этапах выполнения утомляющей работы – при снижении амплитуды тетануса на 50 % и 80 % относительно максимально достижимой (таблица 3.51, рисунок 3.42). Данный факт указывает в пользу отсутствия выраженных энергетических нарушений в мышечных волокнах животных ДМ+ α -ЛК-групп, типичных для ДМ-групп.

Вместе с тем, у крыс 30ДМ+ α -ЛК- и 60ДМ+ α -ЛК-групп наблюдалось более выраженное, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), снижение амплитуды М-ответов при достижении максимальной амплитуды тетануса, что было характерно и для 30ДМ- и 60ДМ-групп (таблица 3.51, рисунок 3.42) и свидетельствовало в пользу снижения лабильности синаптической передачи.

Таким образом, применение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном не компенсировало снижения лабильности синапсов, но предотвратило более выраженное, в сравнении с контролем, уменьшение амплитуды М-ответов на заключительных этапах выполнения утомляющей работы, что косвенно указывает в пользу отсутствия выраженных энергетических расстройств в мышечных волокнах, типичных для ДМ-групп. Учитывая возможные нарушения энергообмена в мышечных волокнах под влиянием терапевтических доз ГК и способность α -липоевой кислоты улучшать энергообеспечение и энергообмен в различных тканях организма и, в том числе в мышечной [123, 168, 481, 585, 693, 844, 910], становится понятным, почему в ДМ+ α -ЛК-группах не наблюдалось типичного для ДМ-групп более выраженного, чем у контроля, снижения амплитуды М-ответов мышцы на заключительных этапах выполнения утомляющей работы. Вместе с тем, признаки сниженной лабильности синаптической передачи, типичные для ДМ-групп, сохранялись и у животных, подвергавшихся комплексному применению дексаметазона и α -липоевой кислоты.

3.4.2 Модуляция таурином и α -липоевой кислотой эффектов дексаметазона на сократительную функцию передней большеберцовой мышцы

Модуляция антиоксидантами эффектов дексаметазона на параметры одиночного сокращения мышцы. Эффекты таурина. Длительное изолированное введение таурина позитивно отразилось на амплитудных и временных параметрах одиночного сокращения мышцы, а также на характере их изменения после утомляющей работы, в сравнении с контролем (таблицы 3.52, 3.53, образцы записей одиночного сокращения мышцы животных ДМ+ТАУ- и ТАУ-групп приведены на рисунке 3.43).

Так, уже после 10 дней введения таурина наблюдалось значимое увеличение скорости расслабления при одиночном сокращении ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.53).

Данная закономерность сохранялась и по мере дальнейшего введения таурина в организм (вплоть до окончания 2-месячного периода).

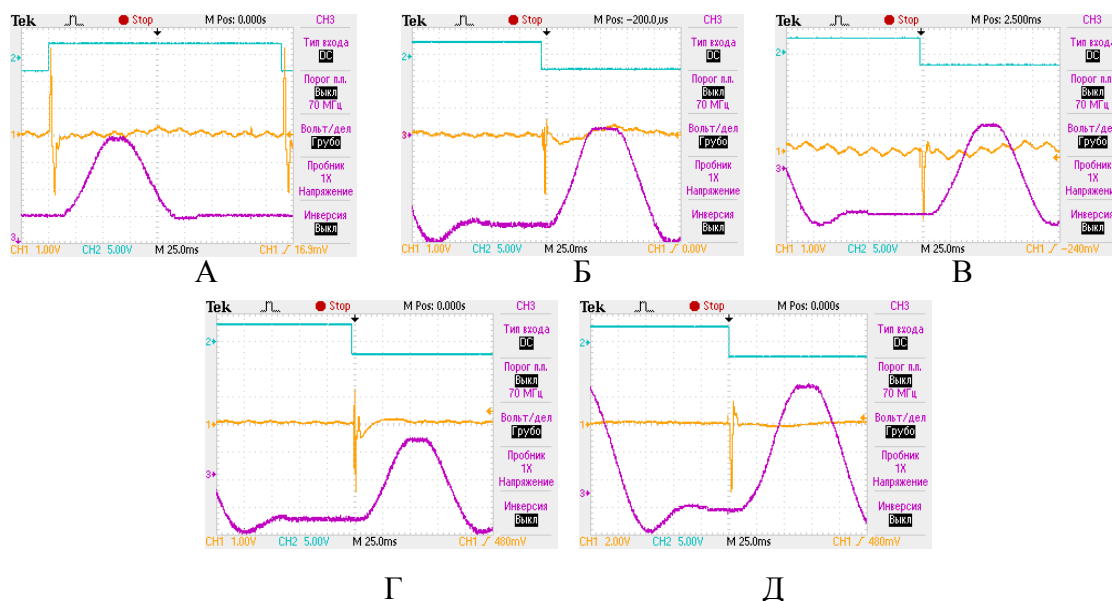


Рисунок 3.43 – Образцы записей М-ответов и одиночных сокращений *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (А) и животных, получавших дексаметазон в комплексе с таурином (Б), таурин (В), дексаметазон в комплексе с α -липоевой кислотой (Г) и α -липоевую кислоту (Д) на протяжении 30 дней, при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с
Примечания – по каналу 1 (СН1) показан М-ответ мышцы, по каналу 2 (СН2) – момент прохождения импульсов раздражающего тока, по каналу 3 (СН3) – одиночное сокращение мышцы

Таблица 3.52 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитуды и латентного периода одиночных сокращений мышцы животных контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Амплитуда, мм	Латентный период, мс	Амплитуда, мм	Латентный период, мс
К	3,0±0,22	11,2±0,57	2,3±0,21, (-24●)	16,0±0,83, (+43●)
10ТАУ	3,1±0,17	10,7±0,78	2,4±0,20, (-23●)	14,8±0,76, (+38●)
10ДМ+ТАУ	2,9±0,16	10,9±0,73	2,1±0,23, (-27●)	15,2±0,86, (+39●)
30ТАУ	3,3±0,22	9,2±0,58, [-18*]	3,1±0,25, [+35*]	9,8±0,73, [-39*]
30ДМ+ТАУ	3,4±0,28	11,7±0,87	2,3±0,29, (-32●)	12,3±1,02, [-23*]
60ТАУ	3,9±0,31, [+29*]	9,0±0,47, [-19*]	3,3±0,38, [+44*]	9,5±0,67, [-41*]
60ДМ+ТАУ	3,3±0,22	10,8±0,98	2,3±0,31, (-29●)	11,9±1,12, [-26*]

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Кроме того, спустя 30-60 дней введения таурина имело место статистически значимое укорочение относительно контроля ($p < 0,05$) латентного периода одиночных сокращений, а спустя

60 дней – еще и увеличение амплитуды одиночных сокращений и скорости укорочения (таблица 3.52). Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.4.1), по окончании 2-месячного периода введения таурина отмечалось и увеличение массы мышцы (на 23 %, $p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.37).

Таблица 3.53 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) скорости фаз укорочения и расслабления одиночных сокращений мышцы животных контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с
К	102,9±5,38	53,9±4,18	89,6±8,39	41,9±4,18
10ТАУ	114,8±6,34	69,7±5,22, [+29*]	103,0±7,27	59,3±5,17, [+41*]
10ДМ+ТАУ	108,7±6,29	48,8±4,38	93,3±9,34	37,2±4,45
30ТАУ	116,7±8,37	70,1±5,67, [+30*]	118,3±7,41, [+32*]	62,6±4,79, [+50*]
30ДМ+ТАУ	115,2±9,35	58,5±4,99	99,6±9,18	48,2±4,97
60ТАУ	130,4±8,12, [+27*]	72,9±5,76, [+35*]	126,3±8,32, [+41*]	61,5±4,98, [+47*]
60ДМ+ТАУ	109,0±6,27	61,5±5,89	93,1±8,47	47,9±5,67

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Наблюдаемое нами ускорение расслабления при одиночном сокращении у животных всех ТАУ-групп может быть вызвано как улучшением энергообмена в мышечных волокнах [938], так и повышением активности кальциевого насоса [446, 807], обуславливающим ускорение откачивания кальция из цитозоля мышечных волокон при расслаблении.

В пользу вероятности стимулирующего эффекта таурина на процесс активного транспорта кальция в СР при расслаблении мышечных волокон свидетельствуют не только результаты исследований других специалистов [446, 807], но и наблюдаемое нами уменьшение степени посттетанического потенцирования ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормального (соответствующего контролю) соотношения между амплитудой тетанического и одиночного сокращений (таблица 3.54) и повышенной скорости расслабления при одиночном сокращении (таблица 3.53) у животных всех ТАУ-групп.

Укорочение латентного периода одиночных сокращений мышцы на протяжении всего 2-месячного периода введения таурина, вероятнее всего, обусловлено облегчением сопряжения между возбуждением и сокращением [345, 859]. Увеличение же амплитуды одиночного сокращения мышцы по окончании 2-месячного периода введения таурина может быть связано, как с некоторой гипертрофией мышечных волокон, так и с улучшением энергообмена в них, степени электромеханического сопряжения, а также повышением активности кальциевого насоса, что обуславливает увеличение откачивания кальция в СР и соответственно его дальнейшее высвобождение в цитозоль при последующих сокращениях.

Таблица 3.54 – Значения амплитуды одиночных и тетанических сокращений мышцы и соотношения между амплитудой одиночного и тетанического сокращений ($\bar{X} \pm m$), а также степени посттетанической потенциации (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) у животных контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп

Группа животных	Амплитуда одиночного сокращения исходная (до тетануса), мм	Посттетаническая потенциация, %	Амплитуда тетануса с нагрузкой 20 г, мм	Отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения
К	3,2±0,24	40,3; 38,2 {32,1; 46,2}	11,4±1,24	3,6±0,29
10ТАУ	3,0±0,30	26,7; 25,8 {20,0; 31,4} °	11,2±1,17	3,7±0,27
10ДМ+ТАУ	3,0±0,35	40,0; 39,2 {30,8; 47,4}	11,2±1,16	3,7±0,33
30ТАУ	3,1±0,33	25,8; 24,1 {20,7; 28,9} °	11,5±1,14	3,7±0,29
30ДМ+ТАУ	3,2±0,35	43,8; 42,6 {35,4; 50,3}	11,2±1,32	3,5±0,31
60ТАУ	4,2±0,36 [+31*]	23,8; 22,1 {17,5; 28,1} °	15,1±0,95 [+32*]	3,6±0,32
60ДМ+ТАУ	3,2±0,26	34,4; 33,2 {28,1; 38,7}	11,7±1,21	3,7±0,35

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – отличия степени посттетанической потенциации или соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения у опытных групп статистически значимы относительно таковой контрольной группы ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Улучшение сократительных параметров мышцы у грызунов под влиянием экзогенно вводимого таурина было обнаружено и в исследованиях других авторов [256, 733, 962], однако оно подтверждается не на всех типах скелетных мышц [882] и зачастую не обнаруживается у людей [423, 425, 859]. Вместе с тем, согласно мнению некоторых специалистов [352, 732], защитные эффекты добавок таурина обусловлены долгосрочным модулирующим эффектом, тогда как острые его эффекты *in vitro* не всегда выражены, особенно на медленных мышцах (таких, как камбаловидная), в связи с высоким содержанием внутриклеточного таурина в них и соответственно меньшей их зависимостью от внеклеточных концентраций таурина [370]. Учитывая, что передняя большеберцовая мышца у крыс характеризуется преимущественным преобладанием быстрых мышечных волокон, вполне вероятен позитивный эффект таурина на нее при длительном введении, что и наблюдалось в наших исследованиях.

Наряду с улучшением амплитудных и временных параметров одиночного сокращения *m. tibialis anterior*, длительное введение таурина позитивно отразилось на ее устойчивости к утомлению. В пользу данного заключения свидетельствует тот факт, что спустя 30-60 дней введения таурина амплитуда и латентный период одиночных сокращений мышцы значимо не изменялись относительно исходных значений после выполнения утомляющей работы, тогда как у контрольных особей эти параметры ухудшались (таблица 3.52). Кроме того, как уже обсуждалось

ранее (см. пункт 3.4.1), спустя 30-60 дней введения таурина не наблюдалось и уменьшения амплитуды М-ответов и количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы относительно исходных значений (таблица 3.36). Все эти факты указывают в пользу большей скорости восстановления как возбудимости мышечных волокон, так и сопряжения между возбуждением и сокращением в них после утомления у животных ТАУ-групп.

Введение таурина в комплексе с дексаметазоном эффективно модулировало негативные эффекты синтетического ГК на параметры одиночного сокращения мышцы и характер их изменения после утомляющей работы, в сравнении с ДМ-группами. Так, для мышцы животных всех ДМ+ТАУ-групп не было характерно типичного для всех ДМ-групп уменьшения скорости укорочения и расслабления при одиночном сокращении (таблица 3.53, рисунок 3.44). Введение таурина в комплексе с дексаметазоном предотвратило типичное для 30ДМ-группы уменьшение амплитуды одиночного сокращения мышцы и удлинение его латентного периода (таблица 3.52, рисунок 3.44). Кроме того, степень посттетанической потенциации и соотношение между амплитудой тетанического и одиночного сокращений в ДМ+ТАУ-группах значимо не отличались от контроля (таблица 3.54, рисунок 3.45).

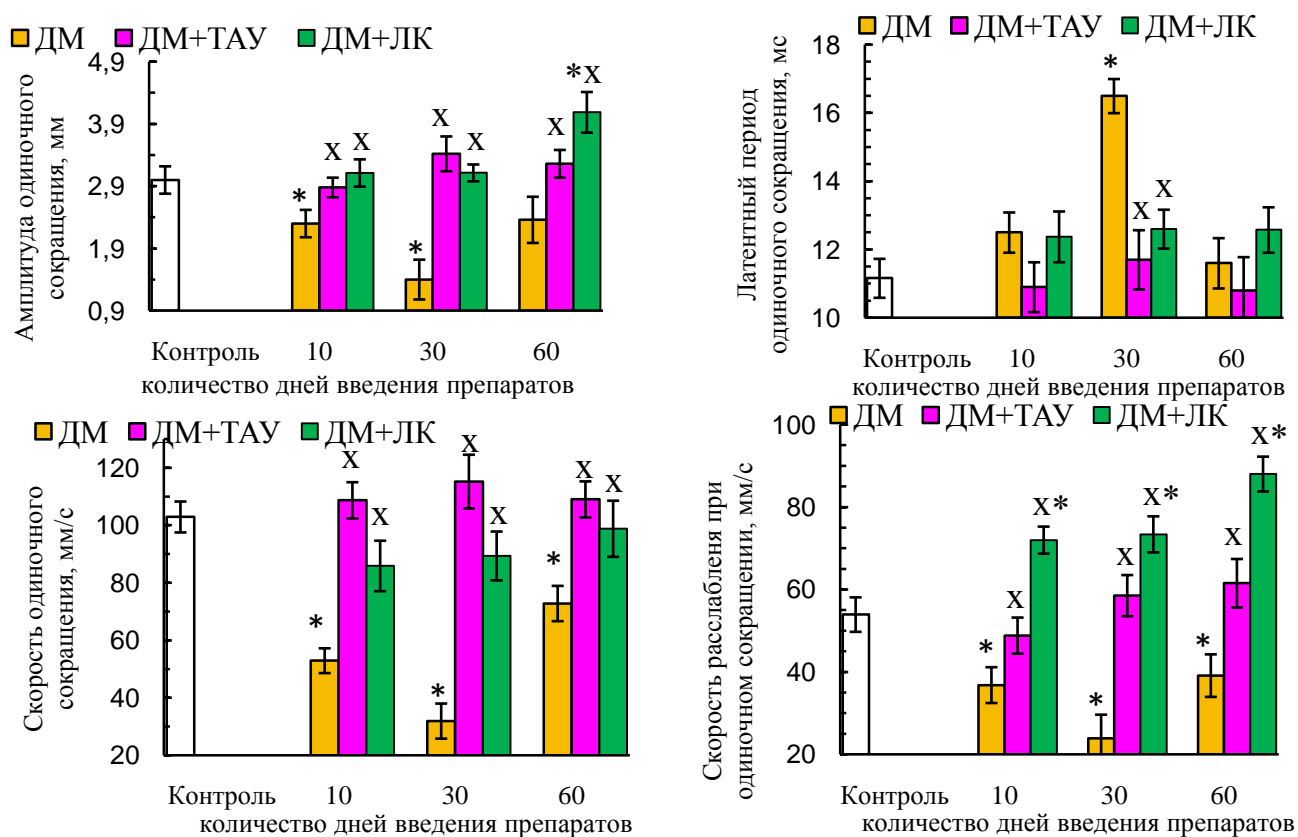


Рисунок 3.44 – Средние значения параметров одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+α-ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

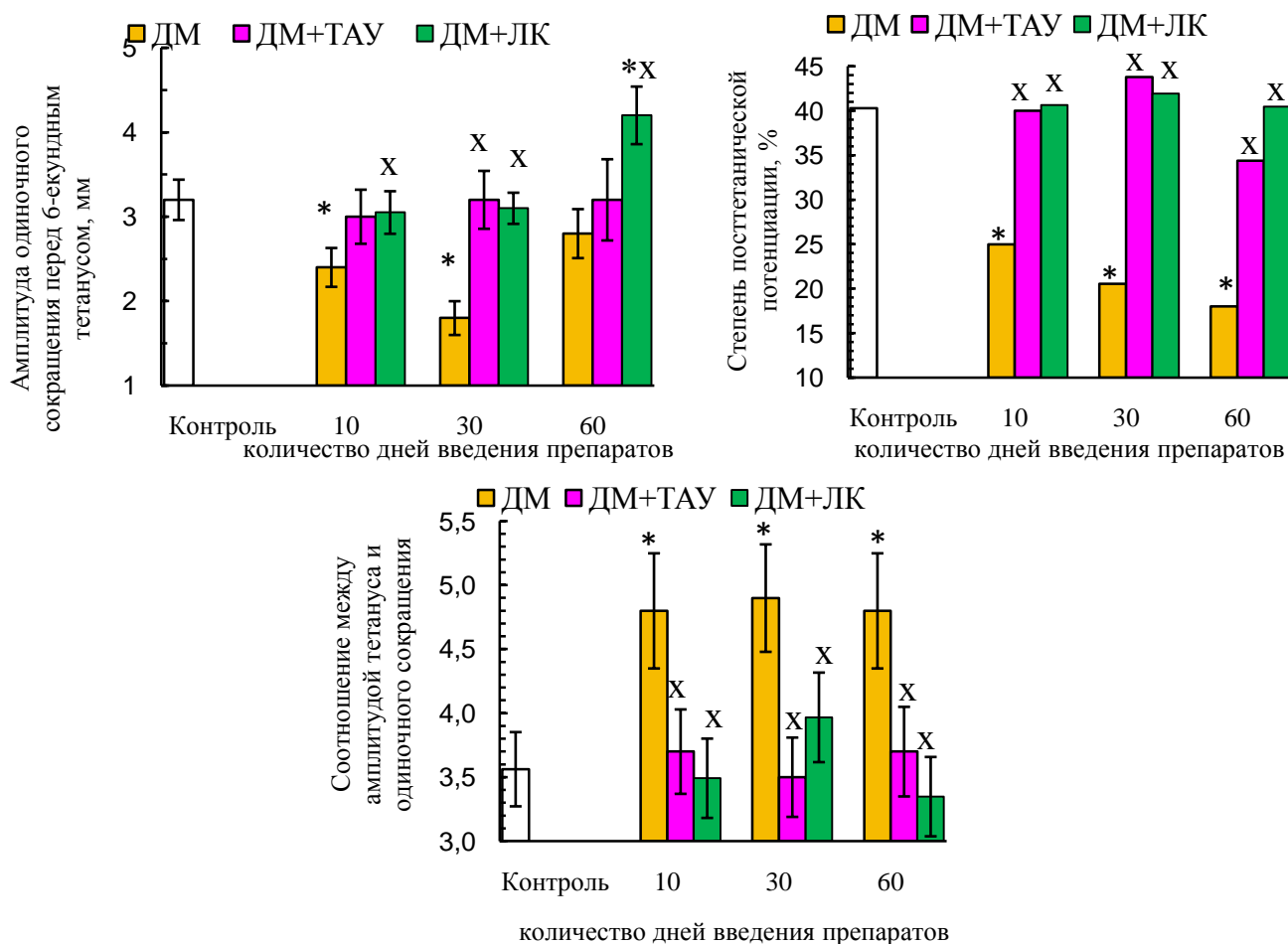


Рисунок 3.45 – Средние значения амплитуды одиночных сокращений мышцы (до 6-секундного тетануса) и степени посттетанической потенциации животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующего значения ДМ-группы

Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.4.1), применение таурина в комплексе с дексаметазоном предотвратило уменьшение массы мышцы и количества активируемых ДЕ, типичное для ДМ-групп (таблица 3.37, рисунок 3.33). Все эти факты косвенно указывают в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений мышечных волокон, особенно гликолитического типа, у животных ДМ+ТАУ-групп.

Способность таурина оказывать благотворное влияние при многих мышечных дисфункциях подтверждена в различных экспериментах как *in vivo* [371, 652, 860, 867, 888, 961], так и *in vitro* [308]. В том числе доказана эффективность таурина в ослаблении возрастной саркопении [619, 819], предотвращении индуцированного обездвиживанием фенотипического перехода камбаловидной мышцы и ослаблении атрофического процесса в ней [544, 732]. Между тем, эффективность таурина в ослаблении индуцированной дексаметазоном атрофии мышечных волокон подтверждена только в исследованиях *in vitro* на миотрубках C2C12 [905]. В наших исследованиях на крысах *in situ* получены факты, указывающие в пользу отсутствия выраженных

дистрофических нарушений передней большеберцовой мышцы и ухудшения ее электрофизиологических и сократительных параметров у животных ДМ+ТАУ-групп.

Введение таурина в комплексе с дексаметазоном предотвратило негативные эффекты синтетического ГК на утомляемость мышцы и скорость ее восстановления после утомления. В частности, характер изменения параметров одиночного сокращения мышцы у животных ДМ+ТАУ-групп был в целом аналогичен таковому контролю, но имел одну особенность, заключающуюся в том, что спустя 30 и 60 дней введения пары препаратов латентный период одиночных сокращений не претерпевал значимых изменений относительно исходного после утомляющей работы, что было характерно и для 30ТАУ- и 60ТАУ-групп, тогда как у контрольных особей и животных ДМ-групп он удлинялся (таблица 3.52, рисунок 3.46). Данный факт указывает в пользу несколько лучшего сопряжения между возбуждением и сокращением в мышце животных, получавших дексаметазон в комплексе с таурином, не только в сравнении с ДМ-группами, но и контролем.

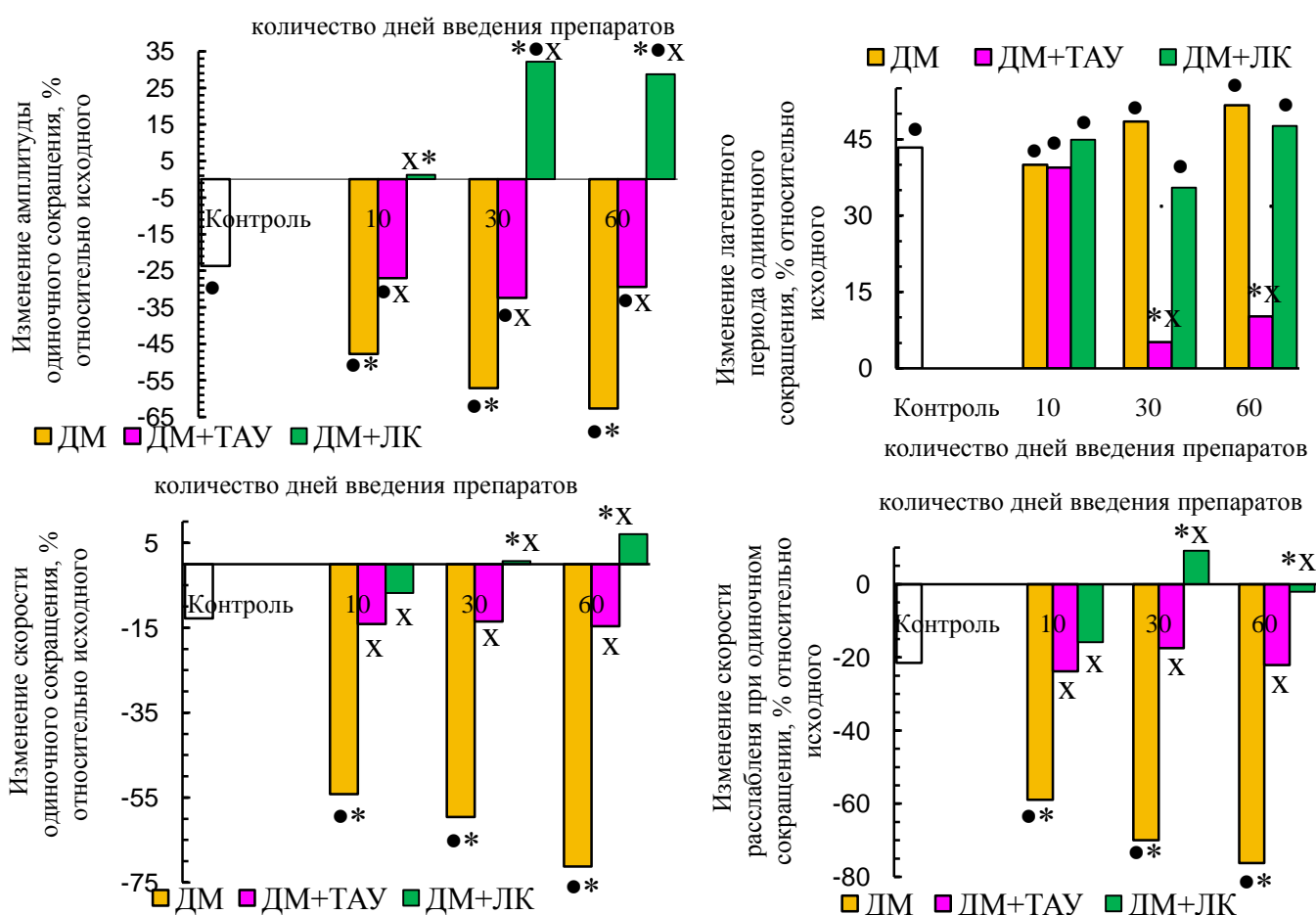


Рисунок 3.46 – Изменение параметров одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+α-ЛК-групп после выполнения утомляющей работы (в % относительно исходного значения соответствующего параметра, принятого за 100 %)

Примечания – • – изменение значения параметра после утомляющей работы статистически значимо ($p < 0,05$) относительно соответствующего исходного значения, * – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в контрольной группе; x – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в ДМ-группе

Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.4.1), амплитуда и длительность М-ответов, а также количество активируемых ДЕ мышцы у животных ДМ+ТАУ-групп после утомляющей работы изменялись в такой же степени, как и у контроля (таблицы 3.36, 3.37, рисунок 3.34). В то же время, в 30ТАУ- и 60ТАУ-группах параметры одиночных сокращений и М-ответов, а также количество активируемых ДЕ мышцы не претерпевали значимых изменений после утомляющей работы относительно исходных значений, что указывает в пользу повышенной устойчивости мышцы к утомлению и скорости восстановления после него у животных, подвергавшихся длительному изолированному введению таурина. В случае же комплексного применения таурина с дексаметазоном его позитивные эффекты на утомляемость мышцы не проявлялись в полной мере, но таурин предотвратил повышенную утомляемость мышцы, типичную для ДМ-групп.

Эффекты α -липоевой кислоты. Изолированное введение α -липоевой кислоты определенным образом отразилось как на параметрах исходных одиночных сокращений передней большеберцовой мышцы, так и на характере их изменения после выполнения утомляющей работы (таблицы 3.55, 3.56). Образцы записей одиночных сокращений мышцы животных ДМ+ α -ЛК- и α -ЛК-групп представлены на рисунке 3.43.

Так, спустя первые 10 дней введения α -липоевой кислоты наблюдалось увеличение скорости расслабления при одиночных сокращениях (на 23 %, $p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.56), что, вероятнее всего, связано с улучшением энергообмена в мышечных волокнах. Кроме того, для крыс 10 α -ЛК-группы была характерна более высокая скорость восстановления параметров одиночного сокращения после выполнения утомляющей работы. В пользу этого заключения свидетельствует тот факт, что у крыс 10 α -ЛК-группы после выполнения утомляющей работы не наблюдалось типичного для контрольных животных значимого относительно исходного уровня уменьшения амплитуды одиночных сокращений (таблица 3.55). Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.4.1), количество активируемых ДЕ мышцы у животных 10 α -ЛК-группы после утомляющей работы также не претерпевало значимых изменений относительно исходного значения, тогда как у контроля оно значимо снижалось (таблица 3.39).

Спустя 30 и 60 дней введения α -липоевой кислоты наблюдалось значимое относительно контроля увеличение амплитуды одиночных сокращений ($p < 0,05$, таблица 3.55) и оставалась увеличенной относительно контроля скорость расслабления ($p < 0,05$, таблица 3.56). Таким образом, длительное изолированное введение α -липоевой кислоты обусловило улучшение параметров исходных одиночных сокращений мышцы.

Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.4.1), для животных 30 α -ЛК- и 60 α -ЛК-групп было характерно увеличение относительно контроля и массы мышцы, и количества активируемых ее ДЕ (таблица 3.39, рисунок 3.34). Данные факты на фоне возрастания амплитуды одиночных сокращений спустя 1 и 2 месяца введения α -липоевой кислоты указывают в пользу того, что возможной причиной увеличения всех этих параметров может служить некоторая гипертрофия мышечных волокон. Кроме того, наблюдаемое нами

увеличение амплитуды одиночных сокращений мышцы животных 30 α -ЛК- и 60 α -ЛК-групп может быть обусловлено и улучшением энергетического обеспечения и энергообмена в мышечных волокнах, а также повышением степени синхронизации возбуждения и сокращения в мышце, в пользу чего свидетельствует и возрастание амплитуды М-волны.

Таблица 3.55 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитуды и латентного периода одиночных сокращений мышцы животных контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Амплитуда, мм	Латентный период, мс	Амплитуда, мм	Латентный период, мс
К	3,0 \pm 0,22	11,2 \pm 0,57	2,3 \pm 0,21, (-24●)	16,0 \pm 0,83, (+43●)
10 α -ЛК	2,9 \pm 0,23	12,6 \pm 0,65	3,0 \pm 0,33	17,8 \pm 0,94, (+42●)
10ДМ+ α -ЛК	3,1 \pm 0,22	12,4 \pm 0,74	3,2 \pm 0,36	17,9 \pm 0,83, (+45●)
30 α -ЛК	3,7 \pm 0,23, [+24*]	10,9 \pm 0,69	4,9 \pm 0,26, [+114*], (+32●)	15,3 \pm 0,70, (+39●)
30ДМ+ α -ЛК	3,1 \pm 0,14	12,6 \pm 0,57	4,1 \pm 0,21, [+79*], (+32●)	17,1 \pm 0,91, (+36●)
60 α -ЛК	3,9 \pm 0,26, [+29*]	11,1 \pm 0,55	5,2 \pm 0,45, [+127*], (+34●)	16,2 \pm 1,13, (+46●)
60ДМ+ α -ЛК	4,1 \pm 0,33, [+36*]	12,6 \pm 0,67	5,3 \pm 0,26, [+129*], (+29●)	18,6 \pm 1,87, (+48●)

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таблица 3.56 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) скорости укорочения и расслабления при одиночных сокращениях мышцы животных контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с
К	102,9 \pm 5,38	53,9 \pm 4,18	89,6 \pm 8,39	41,9 \pm 4,18
10 α -ЛК	89,7 \pm 8,41	66,4 \pm 3,62, [+23*]	79,5 \pm 7,27	55,7 \pm 7,27
10ДМ+ α -ЛК	85,9 \pm 8,78	72,0 \pm 3,29, [+34*]	80,0 \pm 5,87	56,6 \pm 8,96
30 α -ЛК	113,5 \pm 6,29	67,2 \pm 3,30, [+25*]	120,5 \pm 7,22, [+34*]	83,5 \pm 10,44, [+99*]
30ДМ+ α -ЛК	89,3 \pm 8,49	73,4 \pm 4,38, [+36*]	90,0 \pm 4,65	78,1 \pm 5,38, [+86*]
60 α -ЛК	115,1 \pm 7,15	72,4 \pm 5,78, [+34*]	126,7 \pm 11,45, [+41*]	86,4 \pm 11,93, [+106*]
60ДМ+ α -ЛК	98,8 \pm 9,76	88,0 \pm 4,22, [+63*]	105,8 \pm 7,68	84,3 \pm 6,30, [+101*]

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Кроме того, подобно животным 10 α -ЛК-группы, для мышцы крыс 30 α -ЛК- и 60 α -ЛК-групп была характерна более высокая устойчивость к утомлению и большая скорость восстановления после утомления, в пользу чего свидетельствует отсутствие значимого относительно исходных значений ухудшения параметров одиночного сокращения мышцы

после утомляющей работы (таблицы 3.55, 3.56). Кроме того, выполнение утомляющей работы мышцей животных 30 α -ЛК- и 60 α -ЛК-групп, как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.4.1), не приводило к значимому относительно исходного уровня уменьшению количества активируемых ДЕ мышцы, типичному для контрольных животных (таблица 3.34).

Степень посттетанической потенциации мышцы, также как и соотношение между амплитудой тетанического и одиночного сокращений, у животных всех α -ЛК-групп значимо не отличались от соответствующих контрольных значений (таблица 3.57).

Таблица 3.57 – Значения амплитуды одиночных и тетанических сокращений мышцы и соотношения между амплитудой одиночного и тетанического сокращений ($\bar{X} \pm m$), а также степени посттетанической потенциации (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) у животных контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп

Группа животных	Амплитуда одиночного сокращения исходная (до тетануса), мм	Посттетаническая потенциация, %	Амплитуда тетануса с нагрузкой 20 г, мм	Отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения
К	3,2 \pm 0,24	40,3; 38,2 {32,1; 46,2}	11,4 \pm 1,24	3,6 \pm 0,29
10 α -ЛК	2,9 \pm 0,24	44,8; 42,2 {37,2; 50,7}	11,4 \pm 1,10	3,9 \pm 0,31
10ДМ+ α -ЛК	3,1 \pm 0,25	40,7; 39,3 {33,4; 45,9}	10,7 \pm 1,14	3,5 \pm 0,31
30 α -ЛК	4,0 \pm 0,26, [+25*]	39,8; 37,8 {31,9; 45,6}	12,9 \pm 1,01	3,2 \pm 0,33
30ДМ+ α -ЛК	3,1 \pm 0,18	41,9; 39,4 {32,6; 49,1}	12,3 \pm 1,29	4,0 \pm 0,37
60 α -ЛК	4,1 \pm 0,29, [+27*]	40,6; 38,9 {32,8; 46,5}	13,6 \pm 1,12	3,3 \pm 0,34
60ДМ+ α -ЛК	4,2 \pm 0,34, [+31*]	40,5; 39,2 {32,7; 46,2}	14,1 \pm 1,71	3,3 \pm 0,31

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таким образом, длительное изолированное введение α -липоевой кислоты обуславливало возможную гипертрофию мышечных волокон, некоторое увеличение амплитуды одиночных сокращений, повышение устойчивости мышечных волокон к утомлению и скорости восстановления после выполнения утомляющей работы. Способность α -липоевой кислоты предотвращать развитие утомления и ускорять процессы восстановления в скелетных мышцах после утомления была обнаружена и в исследованиях других авторов, что может достигаться благодаря ослаблению под ее влиянием метаболического ацидоза [129, 202], свободнорадикального окисления [324, 332, 559, 871, 970] и экспрессии провоспалительных агентов в мышечных волокнах [414, 969], а также улучшением митохондриального биогенеза [871].

Применение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном предотвратило ухудшение амплитудных и временных параметров исходных одиночных сокращений мышцы, а также большую степень их изменения после утомляющей работы, типичные для ДМ-групп (таблицы 3.55, 3.56, рисунки 3.44, 3.46). Более того, скорость расслабления у животных ДМ+ α -ЛК-групп даже превышала контрольное значение ($p < 0,05$), что было характерно и для α -ЛК-групп

(таблица 3.56, рисунок 3.44), и спустя 60 дней комплексного введения пары препаратов отмечалось к тому же значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение амплитуды одиночных сокращений, типичное и для мышцы крыс 30 α -ЛК- и 60 α -ЛК-групп (таблица 3.55, рисунок 3.44).

Кроме того, как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.4.1), для ДМ+ α -ЛК-групп не было характерно типичного для ДМ-групп уменьшения массы мышцы, а спустя 30-60 дней – уменьшения количества активируемых ее ДЕ (таблица 3.39, рисунок 3.33). Более того, спустя 60 дней комплексного введения пары препаратов отмечалось значимое относительно контроля увеличение массы мышцы (на 14 %, $p < 0,05$), типичное и для 30 α -ЛК- и 60 α -ЛК-групп (см. пункт 3.4.1, таблица 3.39, рисунок 3.33). Степень посттетанической потенциации и соотношение между амплитудой тетанического и одиночного сокращений у животных всех ДМ+ α -ЛК-групп значимо не отличались от контроля, тогда как в ДМ-группах они были изменены (таблица 3.57, рисунок 3.45). Все эти факты косвенно свидетельствуют в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений гликолитических мышечных волокон в мышце животных, получавших дексаметазон в комплексе с α -липоевой кислотой.

Наряду с модуляцией нарушений параметров исходных одиночных сокращений мышцы, вызванных длительным введением дексаметазона, α -липоевая кислота оказалась весьма эффективной и в плане предотвращения выраженного их изменения после утомляющей работы, типичного для ДМ-групп (таблицы 3.55, 3.56), и даже обусловила более быстрое, в сравнении с контролем, восстановление амплитуды одиночных сокращений после утомления (таблицы 3.55, рисунок 3.46).

Все эти факты на фоне обсуждаемого ранее отсутствия значимого относительно исходного уровня уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы (см. пункт 3.4.1) свидетельствуют в пользу более высокой скорости восстановления мышечных волокон после утомления у животных, получавших дексаметазон в комплексе с α -липоевой кислотой, в сравнении не только с ДМ-группами, у которых утомляемость мышцы была повышена, а ее способность к восстановлению после утомления – снижена, но даже в сравнении с контролем.

Таким образом, введение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном не только предотвратило снижение мышечной массы, количества активируемых ДЕ мышцы и ухудшение параметров одиночного сокращения, типичных для ДМ-групп, а даже обусловило увеличение массы мышцы и амплитуды одиночных сокращений (спустя 60 дней введения пары препаратов) и скорости расслабления (на протяжении всего периода введения пары препаратов). Кроме того, в случае как изолированного, так и комплексного с дексаметазоном введения α -липоевой кислоты у животных наблюдалась большая, в сравнении с контролем, скорость восстановления мышечных волокон после утомляющей работы.

В целом, на основании изучения параметров одиночного сокращения мышцы животных ДМ+ α -ЛК-групп можно заключить, что, несмотря на некоторые обнаруженные электрофизиологические нарушения (меньшую в сравнении с контролем надежность синаптической передачи и лабильность синапсов), сократительная функция мышцы особо не страдала.

Модуляция антиоксидантами эффектов дексаметазона на параметры тетанического сокращения передней большеберцовой мышцы. Эффекты таурина. Изолированное применение таурина определенным образом отразилось на параметрах тетанического сокращения мышцы и ее работоспособности. Так, уже спустя первые 10 дней введения таурина имело место значимое относительно контроля ($p < 0,05$) укорочение периода полурасслабления мышцы после 6-секундных тетанусов, которое сохранялось и по мере дальнейшего введения таурина, вплоть до окончания 2-месячного периода (таблица 3.58).

Таблица 3.58 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитудных и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп при внешних нагрузках 20 г и 70 г

Группа животных	Внешняя нагрузка – 20 г			Внешняя нагрузка – 70 г		
	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс
К	11,4±1,14	4,2±0,37	134,0±14,20	9,8±1,13	3,2±0,30	93,6±9,04
10ТАУ	11,2±1,17	4,7±0,40	87,4±9,23 [-33*]	11,4±1,16	4,2±0,44	64,2±6,12 [-29*]
10ДМ+ТАУ	11,2±1,16	4,5±0,42	136,2±17,54	9,7±1,19	3,5±0,33	96,3±10,93
30ТАУ	11,5±1,14	5,5±0,46	84,2±9,11 [-35*]	11,9±1,39	4,4±0,42	62,8±6,31 [-30*]
30ДМ+ТАУ	11,2±1,32	4,5±0,47	135,2±18,22	10,0±1,23	3,2±0,37	97,2±13,27
60ТАУ	15,1±0,95 [+32*]	6,9±0,65 [+58*]	86,3±9,12 [-34*]	13,4±1,02 [+36*]	5,6±0,51 [+65*]	60,9±6,97 [-32*]
60ДМ+ТАУ	11,7±1,21	5,6±0,54	130,4±15,67	10,5±1,18	4,4±0,45	95,6±11,21

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Укорочение периода полурасслабления мышцы после тетануса согласуется с обсуждаемым нами ранее увеличением во всех ТАУ-группах скорости расслабления при одиночных сокращениях на фоне уменьшения степени посттетанической потенциации и может быть связано как с интенсификацией работы кальциевого насоса СР мышечных волокон под влиянием таурина [807], так и с улучшением условий энергообмена в мышечных волокнах [938].

По окончании 2-месячного периода введения таурина наблюдалось значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение амплитуды и скорости развития тетанических сокращений мышцы как с малой (20 г), так и с большей (70 г) внешними нагрузками (таблица 3.58). Повышение амплитудных и скоростных параметров тетанического сокращения мышцы у животных 60ТАУ-группы может быть обусловлено как улучшением электромеханического сопряжения в мышечных волокнах под влиянием длительно вводимого таурина, так и увеличением силы, развиваемой мышечными волокнами, вследствие их гипертрофии. В пользу возможной гипертрофии передней

большеберцовой мышцы крыс 60ТАУ-группы косвенно указывает обсуждаемое нами ранее (см. пункт 3.4.1, таблица 3.37) увеличение ее массы.

Длительное введение таурина в организм крыс отразилось и на параметрах высокочастотного тетанического сокращения мышцы при выполнении ею утомляющей работы. Так, по окончании 2-месячного периода введения таурина наблюдалось увеличение абсолютной силы тетанического сокращения и удлинение периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.59).

Таблица 3.59 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) силовых и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ТАУ- и ДМ+ТАУ-групп в момент выполнения утомляющей работы с внешней нагрузкой 70 г

Группа животных	Внешняя работа, мышцы мДж	Сила тетанического сокращения, мН	Удельная сила сокращения, мН/100 мг массы мышцы	Длительность удержания максимальной амплитуды тетанического сокращения, с	Длительность снижения амплитуды сокращения на 50 % относительно максимальной, с
Контроль	6,5±0,74	0,79±0,10	0,20±0,03	3,8±0,40	9,4±1,12
10ТАУ	7,6±0,70	0,80±0,11	0,20±0,03	4,0±0,45	9,4±1,30
10ДМ+ТАУ	6,6±0,80	0,71±0,14	0,19±0,04	4,2±0,30	8,6±0,93
30ТАУ	8,1±0,93	1,33±0,28	0,31±0,06	4,6±0,48	9,3±1,02
30ДМ+ТАУ	6,7±0,82	0,89±0,17	0,22±0,04	3,4±0,34	8,8±1,14
60ТАУ	9,0±0,67 [+39*]	1,37±0,18 [+72*]	0,28±0,04	5,6±0,67 [+46*]	13,8±1,31 [+47*]
60ДМ+ТАУ	6,9±0,85	1,08±0,13	0,25±0,03	5,0±0,59	10,8±1,01

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таким образом, в наших исследованиях на скелетной мышце смешанного типа с преимущественным преобладанием быстрых мышечных волокон у крыс подтверждены позитивные эффекты таурина на сократительные ее параметры и работоспособность, выраженные только при долгосрочном его введении.

Таурин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил нарушение параметров тетанического сокращения и работоспособности мышцы, типичное для ДМ-групп. Так, время полурасслабления после 6-секундных тетанусов во всех ДМ+ТАУ-группах значимо не отличалось от контроля, тогда как в ДМ-группах оно удлинялось (таблица 3.58, рисунок 3.47). Данный факт, на фоне нормальной скорости расслабления мышцы при одиночных сокращениях, с одной стороны, свидетельствует в пользу относительно нормального энергообеспечения процессов расслабления в мышце животных ДМ+ТАУ-групп, а, с другой стороны, – об отсутствии сдвига профиля мышцы в окислительную сторону, признаки которого отмечались в ДМ-группах.

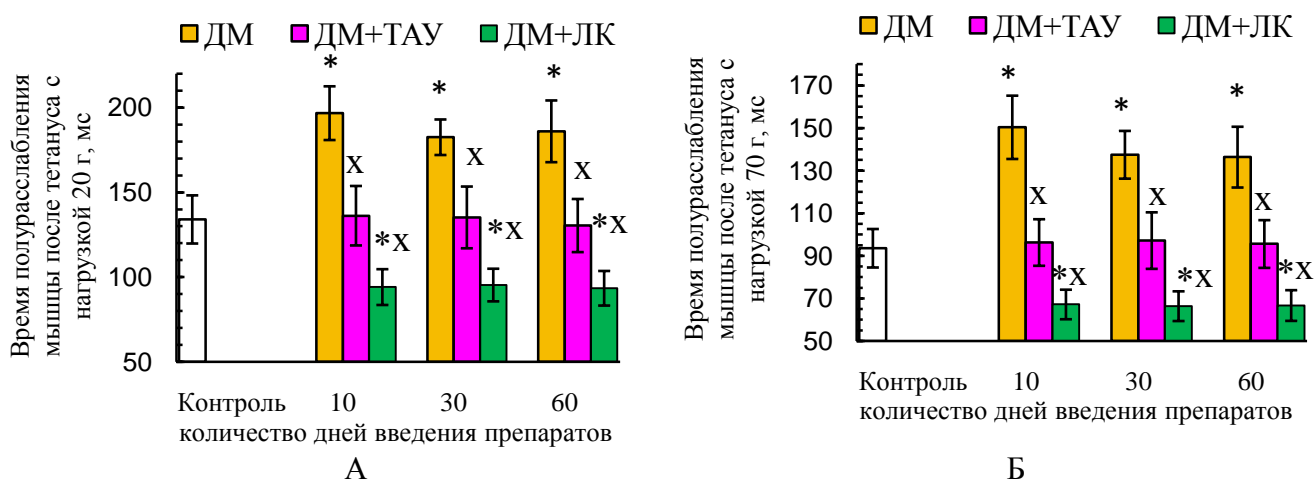


Рисунок 3.47 – Средние значения времени полурасслабления мышцы после тетануса у животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+α-ЛК-групп, при внешней нагрузке 20 г (А) и 70 г (Б)

Примечание – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Таурин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил типичное для 30ДМ-группы уменьшение амплитуды и скорости развития тетануса при работе мышцы с внешней нагрузкой 70 г (таблица 3.58, рисунок 3.48), а также уменьшение внешней работы и абсолютной и удельной силы тетанического сокращения мышцы (таблица 3.59, рисунок 3.49).

Наконец, таурин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил укорочение периода максимальной работоспособности мышцы, отмеченное в 30ДМ- и 60ДМ-группах (таблица 3.59, рисунок 3.50). Вместе с тем, для 60ДМ+ТАУ-группы не было характерно удлинения периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы, типичное для 60ТАУ-группы. Следовательно, таурин оказался достаточно эффективным в предотвращении ухудшения амплитудных, временных параметров тетанического сокращения и работоспособности мышцы, вызванного длительным введением синтетического ГК.

Исследованиями других авторов установлено, что миопатии, в которые прямо или косвенно вовлечены ионные каналы, а также унаследованные или приобретенные патологии, характеризующиеся метаболическими изменениями и изменением гомеостаза кальция, часто коррелируют с изменением концентрации таурина в мышцах и, следовательно, с повышенной терапевтической активностью этой аминокислоты [345]. Известно также, что длительная ГК-терапия оказывает ингибирующее действие на реабсорбцию таурина в канальцах нефронов почек, что приводит к гипотауринемии [407]. В связи с этим таурин в условиях стероидной миопатии также может проявить повышенную терапевтическую активность. Однако его эффективность в ослаблении индуцированной дексаметазоном атрофии мышечных волокон подтверждена только в исследованиях *in vitro* на миотрубках C2C12 [905]. В наших исследованиях, в условиях *in situ* на крысах показана высокая эффективность таурина в

предотвращения как электрофизиологических расстройств, так и нарушений сократительной функции и работоспособности передней большеберцовой мышцы.

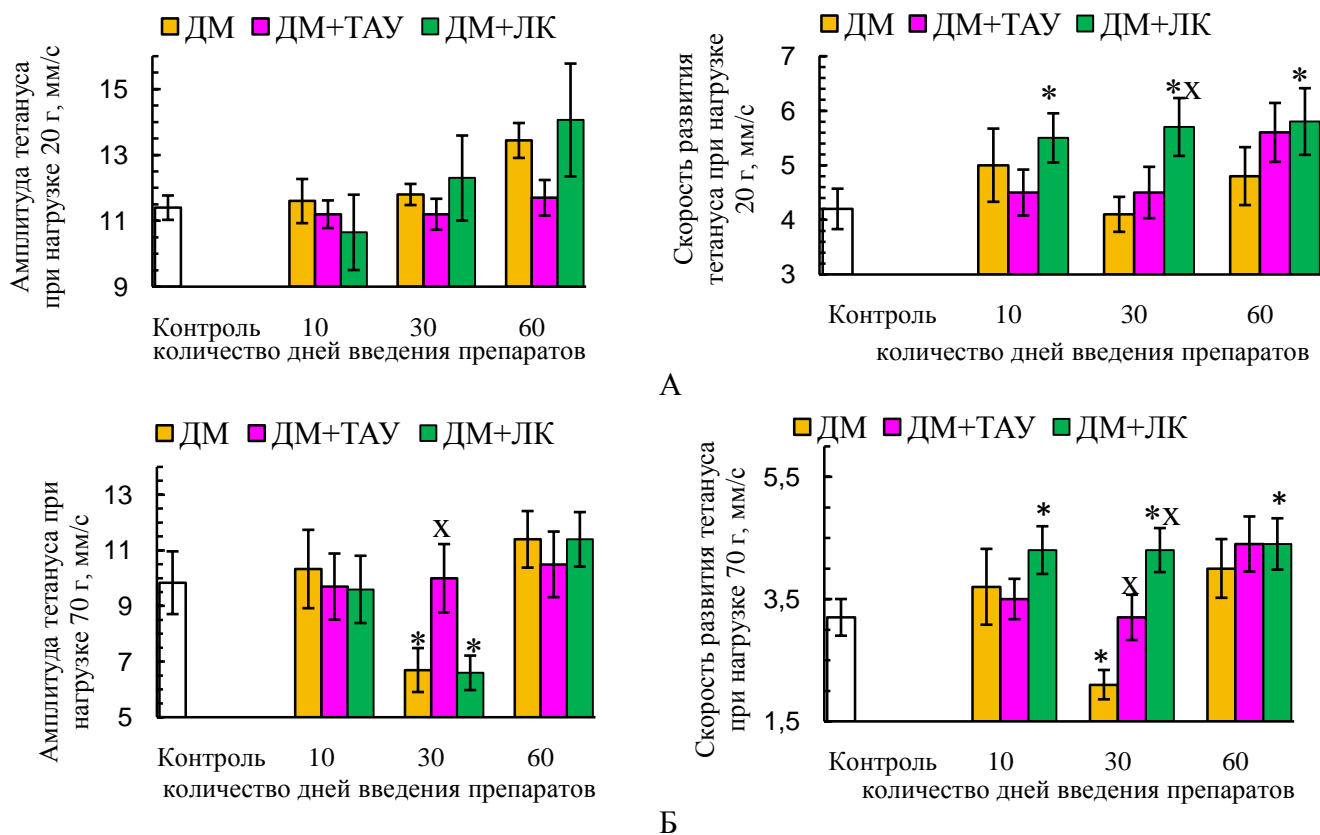


Рисунок 3.48 – Средние значения амплитуды и скорости развития тетанического сокращения мышцы у животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп при внешней нагрузке 20 г (А) и 70 г (Б)

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; ^X – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Эффекты α -липоевой кислоты. Изолированное применение α -липоевой кислоты позитивно влияло на параметры тетанического сокращения мышцы. Так, несмотря на то, что амплитуда тетануса при внешних нагрузках 20 г и 70 г во всех α -ЛК-группах не претерпевала значимых изменений относительно контроля, но скорость развития тетануса существенно повышалась ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.60). Данный факт указывает в пользу улучшения силовых характеристик мышцы животных α -ЛК-групп, предопределившего более быстрое развитие силы, достаточной для подъема внешней нагрузки.

Кроме того, для всех α -ЛК-групп было характерно укорочение времени полурасслабления мышцы после 6-секундных тетанусов как с малой (20 г), так и большей (70 г) внешней нагрузкой ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.60). Данный факт отражает ускорение процессов расслабления в мышце после тетануса, согласуется с обсуждаемым нами ранее увеличением

скорости расслабления мышцы при одиночных сокращениях у животных α -ЛК-групп (таблица 3.56) и, вероятнее всего, обусловлен улучшением энергообеспечения мышечных волокон, поскольку процесс расслабления энергозависим.

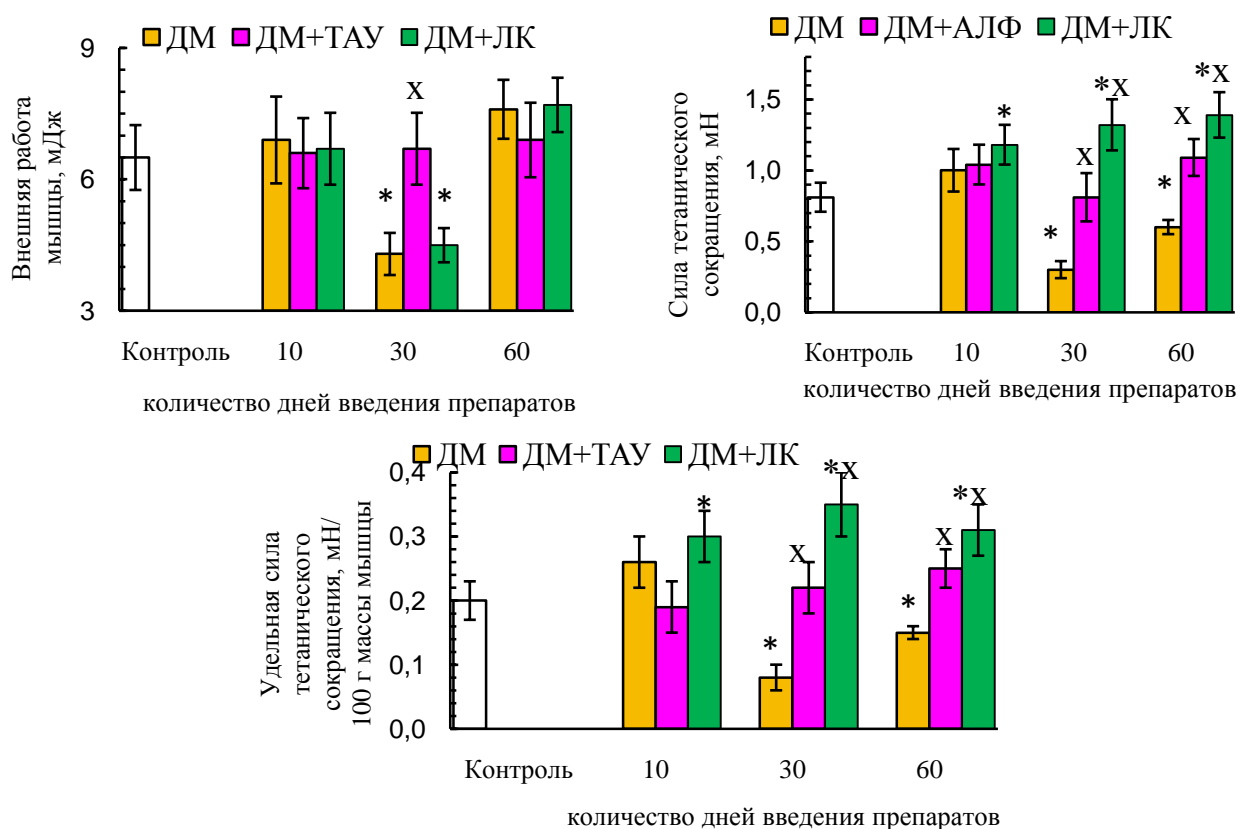


Рисунок 3.49 – Средние значения силовых параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

При выполнении мышцей животных α -ЛК-групп высокочастотной утомляющей работы с внешней нагрузкой 70 г на фоне существенно не изменившейся относительно контроля внешней работы мышцы наблюдалось значительное увеличение абсолютной (на 70-96 %) и удельной (на 66-73 %) силы тетанического сокращения ($p < 0,05$, относительно контроля, таблица 3.61). Кроме того, спустя 30 дней применения α -липовой кислоты имело место удлинение ($p < 0,05$ относительно контроля) продолжительности максимальной работоспособности мышцы, а по окончании 2-месячного периода введения препарата – не только максимальной, но и субмаксимальной работоспособности мышцы (таблица 3.61). Данные факты свидетельствуют в пользу повышения у животных α -ЛК-групп силовых характеристик мышцы и ее устойчивости к утомлению.

Введение α -липовой кислоты в комплексе с дексаметазоном нивелировало нарушения параметров тетанического сокращения мышцы, вызванные синтетическим ГК, и даже

обуславливало улучшение относительно контроля некоторых из этих параметров, что было характерно и для α -ЛК-групп.

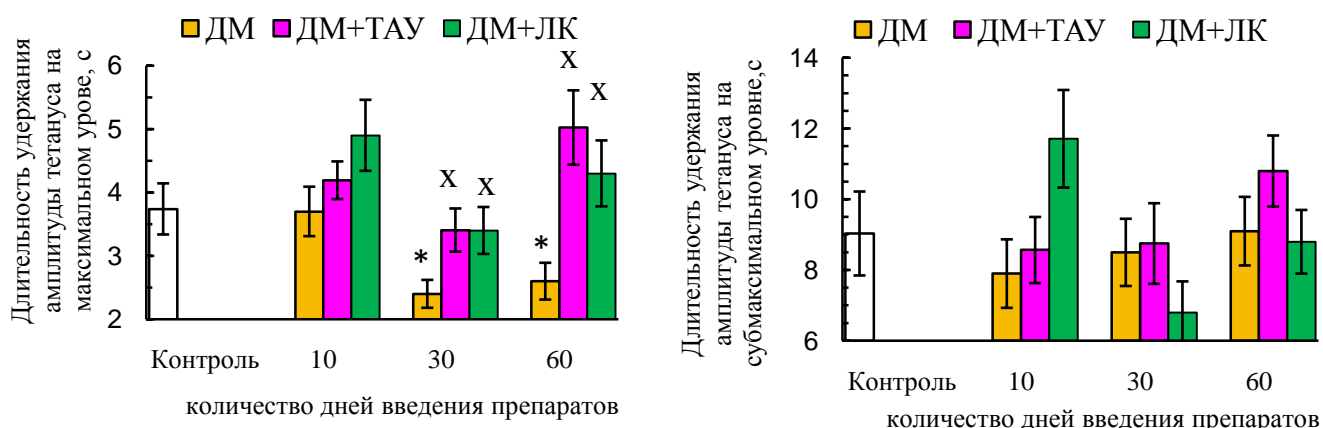


Рисунок 3.50 – Средние значения параметров работоспособности мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+ТАУ- и ДМ+ α -ЛК-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Таблица 3.60 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитудных и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп при внешних нагрузках 20 г и 70 г

Группа животных	Внешняя нагрузка – 20 г			Внешняя нагрузка – 70 г		
	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полу-расслабления мышцы, мс	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полу-расслабления мышцы, мс
К	11,4 \pm 1,14	4,2 \pm 0,37	134,0 \pm 14,20	9,8 \pm 1,13	3,2 \pm 0,30	93,6 \pm 9,04
10 α -ЛК	11,4 \pm 1,10	5,6 \pm 0,46 [+33*]	92,8 \pm 10,21 [-31*]	10,6 \pm 1,12	4,3 \pm 0,34 [+34*]	66,3 \pm 6,89 [-29*]
10ДМ+ α -ЛК	10,7 \pm 1,14	5,5 \pm 0,45 [+31*]	94,1 \pm 10,56 [-30*]	9,6 \pm 1,21	4,3 \pm 0,39 [+35*]	67,2 \pm 6,94 [-28*]
30 α -ЛК	12,9 \pm 1,01	5,9 \pm 0,51 [+39*]	90,3 \pm 9,98 [-33*]	11,2 \pm 0,96	4,4 \pm 0,38 [+36*]	64,9 \pm 7,01 [-31*]
30ДМ+ α -ЛК	12,3 \pm 1,29	5,7 \pm 0,53 [+36*]	95,3 \pm 9,63 [-29*]	6,6 \pm 0,62 [-31*]	4,3 \pm 0,36 [+33*]	66,4 \pm 6,98 [-29*]
60 α -ЛК	13,6 \pm 1,12	6,0 \pm 0,53 [+43*]	92,4 \pm 9,76 [-31*]	11,9 \pm 1,12	4,5 \pm 0,39 [+40*]	63,2 \pm 6,24 [-32*]
60ДМ+ α -ЛК	14,1 \pm 1,71	5,8 \pm 0,61 [+38*]	93,4 \pm 10,21 [-30*]	11,4 \pm 0,98	4,4 \pm 0,42 [+37*]	66,7 \pm 7,21 [-29*]

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Во-первых, при регистрации 6-секундных тетанусов с внешними нагрузками 20 г и 70 г во всех ДМ+ α -ЛК-группах, подобно α -ЛК-группам, наблюдалось значимое относительно

контроля ($p < 0,05$) увеличение скорости развития тетануса и укорочение времени полурасслабления (таблица 3.60, рисунки 3.47, 3.48).

Таблица 3.61 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) силовых и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, α -ЛК- и ДМ+ α -ЛК-групп, в момент выполнения утомляющей работы с внешней нагрузкой 70 г

Группа животных	Внешняя работа, мышцы мДж	Сила тетанического сокращения, мН	Удельная сила сокращения, мН/100 мг массы мышцы	Длительность удержания максимальной амплитуды тетанического сокращения, с	Длительность снижения амплитуды сокращения на 50 % относительно максимальной, с
Контроль	6,5±0,74	0,79±0,10	0,20±0,03	3,8±0,40	9,4±1,12
10 α -ЛК	7,3±0,77	1,35±0,19 [+70*]	0,34±0,05 [+73*]	4,4±0,59	11,3±1,26
10ДМ+ α -ЛК	6,7±0,82	1,18±0,14 [+49*]	0,30±0,04 [+52*]	4,9±0,56	11,7±1,38
30 α -ЛК	7,7±0,66	1,46±0,18 [+84*]	0,33±0,04 [+67*]	5,5±0,68 [+42*]	8,5±0,52
30ДМ+ α -ЛК	4,5±0,39 [-30*]	1,32±0,18 [+67*]	0,35±0,05 [+78*]	3,4±0,37	6,8±0,88
60 α -ЛК	8,0±0,76	1,55±0,18 [+96*]	0,3±0,04 [+66*]	7,3±0,93 [+90*]	14,1±1,68 [+50*]
60ДМ+ α -ЛК	7,7±0,62	1,39±0,16 [+75*]	0,31±0,04 [+54*]	4,3±0,52	8,8±0,90

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Во-вторых, несмотря на то, что спустя 30 дней комплексного применения дексаметазона и α -липоевой кислоты амплитуда тетануса с внешней нагрузкой 70 г оказалась значимо ниже контрольной (на 31 %, $p < 0,05$), что было характерно и для 30ДМ-группы, но скорость его развития превосходила контрольное значение (на 33 %, $p < 0,05$), что было типично и для 30 α -ЛК-группы (таблица 3.60, рисунок 3.48).

Кроме того, при комплексном применении дексаметазона с α -липоевой кислотой не наблюдалось типичного для всех ДМ-групп удлинения времени полурасслабления мышцы после тетануса (таблица 3.60, рисунок 3.47). Напротив, это время во всех ДМ+ α -ЛК-группах оказалось значимо короче контрольных значений ($p < 0,05$), что было характерно и для всех α -ЛК-групп.

На основании данных особенностей 6-секундных тетанусов у животных ДМ+ α -ЛК-групп, в сравнении с ДМ-группами, можно сделать два заключения. Во-первых, об отсутствии у крыс ДМ+ α -ЛК-групп признаков сдвига профиля мышцы в окислительную сторону, типичных для ДМ-групп. Во-вторых, о лучшем энергообеспечении мышцы животных, получавших α -липоевую кислоту изолированно или в комплексе с дексаметазоном, в сравнении не только с ДМ-группами, но и контролем.

При выполнении утомляющей высокочастотной работы (с внешней нагрузкой 70 г) мышцей крыс ДМ+ α -ЛК-групп также наблюдались определенные особенности изменения параметров тетанического сокращения мышцы не только в сравнении с ДМ-группами, но и контролем. Во-первых, спустя 30 дней комплексного применения дексаметазона и α -липоевой кислоты, хоть и сохранялось типичное для 30ДМ-группы уменьшение внешней работы мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля), но скорость достижения максимальной амплитуды тетануса была увеличена ($p < 0,05$ относительно контроля), что предопределило и увеличение относительно контроля ($p < 0,05$) абсолютной и удельной силы сокращения мышцы, отмеченное и во всех α -ЛК-группах (таблица 3.61, рисунок 3.49).

Во-вторых, применение α -липоевой кислоты в комплексе с дексаметазоном предотвратило типичное для 30ДМ- и 60ДМ-групп укорочение продолжительности максимальной работоспособности мышцы (таблица 3.61, рисунок 3.50).

Таким образом, α -липоевая кислота, вводимая в комплексе с дексаметазоном, предотвратила уменьшение массы мышцы, ухудшение параметров одиночного и тетанического сокращения, укорочение периода максимальной устойчивой работоспособности мышцы и предопределила увеличение не только в сравнении с ДМ-группами, но и контролем, силы и скорости тетанического сокращения, а также скорости восстановления мышцы после утомляющей работы, что было характерно и для α -ЛК-групп. Вместе с тем, у животных ДМ+ α -ЛК-групп сохранялись некоторые электрофизиологические нарушения, типичные для ДМ-групп (уменьшение надежности синаптической передачи, меньшая лабильность синапсов), но они не обуславливали ухудшения сократительных параметров мышцы.

3.5 Оценка эффективности β_2 -адреноагониста пролонгированного действия формотерола в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на нервно-мышечный аппарат

3.5.1 Модуляция формотеролом эффектов дексаметазона на параметры М-ответа передней большеберцовой мышцы при разных режимах стимуляции малоберцового нерва

Длительное изолированное применение β_2 -адреноагониста формотерола в целом позитивно сказывалось на параметрах М-ответа мышцы (образцы записей М-ответов животных разных групп приведены на рисунке 3.51).

Так, уже спустя первые 10 дней введения формотерола наблюдалось значимое относительно контроля ($p < 0,05$) укорочение латентного периода М-ответа и существенное увеличение его амплитуды (на 82 %) на фоне неизменной длительности (таблица 3.62). Отмеченные изменения сохранялись и в дальнейшем, на протяжении всего 2-месячного периода введения β_2 -адреноагониста и могут быть связаны с облегчением и ускорением синаптической передачи, повышением возбудимости мышечных волокон и, возможно, некоторой их гипертрофией, а также увеличением степени синхронизации возбуждения в мышце [44, 623].

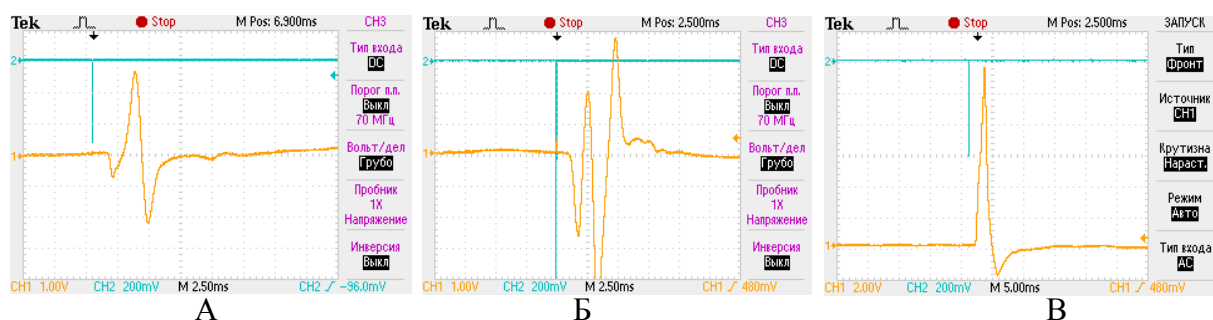


Рисунок 3.51 – Образцы записей одиночных М-ответов *m. tibialis anterior* контрольного животного (А) и крыс, получавших дексаметазон в комплекс с формотеролом (Б) и формотерол (В) на протяжении 30 дней

Примечания – по каналу 2 (CH2) показана отметка времени, по каналу 1 (CH1) – запись М-ответа

Таблица 3.62 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) некоторых параметров М-ответа мышцы крыс контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Параметры М-ответа							
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс		% полифазных потенциалов	
	исходный	после УР	исходная	после УР	исходная	после УР	исходный	после УР
К	1,2±0,05	1,3±0,06	2,6±0,22	1,7±0,25 (-36•)	5,5±0,51	7,6±0,62 (+39•)	0	0
10ФОРМ	1,0±0,04 [-18*]	1,1±0,05 [-17*]	4,8±0,56 [+82*]	3,8±0,41 [+128*]	6,6±0,67	7,4±0,80	0	0
10ДМ+ФОРМ	1,0±0,05 [-15*]	1,2±0,05 (+17•)	3,9±0,42 [+47*]	3,4±0,43 [+105*]	6,5±0,72	7,2±0,76	20	10
30ФОРМ	1,0±0,03	1,1±0,04 [-17*]	5,1±0,38 [+95*]	4,1±0,50 [+144*]	6,5±0,53	7,6±0,54	0	0
30ДМ+ФОРМ	1,2±0,07	1,4±0,07 (+22•)	5,6±0,86 [+115*]	5,2±0,98 [+214*]	6,8±0,79	8,4±0,92	50	50
60ФОРМ	1,0±0,03 [-18*]	1,1±0,03 [-19*]	6,2±0,72 [+137*]	5,2±0,66 [+209*]	6,8±0,50	7,1±0,53	0	0
60ДМ+ФОРМ	1,1±0,03 [-13*]	1,2±0,04 (+16•)	4,4±0,42 [+66*]	3,7±0,33 [+120*]	7,5±0,62 [+38*]	8,4±0,44	50	30

Примечания – • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Согласно литературным данным, катехоламины могут вызывать многие из перечисленных эффектов. Так, в литературе имеются сведения относительно способности адреналина активировать Na^+/K^+ -насос в мембране мышечных волокон [405], что обуславливает некоторое повышение трансмембранного градиента для калия, гиперполяризацию мембран мышечных волокон и, как следствие, генерацию ими более высокоамплитудных ПД, что должно позитивно отражаться на общей амплитуде М-ответов мышцы [623].

Кроме того, некоторыми исследователями получены факты в пользу способности катехоламинов увеличивать амплитуду токов концевой пластинки и степень их синхронизации [30], на пресинаптическом уровне повышать эффективность Ca^{2+} -активируемого экзоцитоза медиатора [963], в том числе, путем цАМФзависимой активации электровозбудимых Ca^{2+} -каналов [886], увеличивать синхронность секреции ацетилхолина [31], снижать АТФ-опосредованную степень депрессии синаптической передачи [422], повышать входное сопротивление мембраны мышечных волокон [923, 939], что предопределяет рост амплитуды ПКП.

Наконец, еще одной причиной более высокоамплитудных, чем у контроля, М-ответов мышцы животных, подвергавшихся длительному изолированному введению формотерола, может служить некоторая гипертрофия мышечных волокон, в пользу которой свидетельствует значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение массы мышцы (на 13-27 % у животных 30ФОРМ- и 60ФОРМ-групп соответственно, таблица 3.63). Кроме того, у крыс 60ФОРМ-группы наблюдалось и значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение количества активируемых ДЕ мышцы (таблица 3.63), которое, вероятнее всего, обусловлено генерацией мышцей высокоамплитудных ПД и также косвенно свидетельствует в пользу гипертрофии мышечных волокон.

Таблица 3.63 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы и количества активируемых ДЕ мышцы крыс контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц	
		исходное (до УР)	после УР
Контроль	399,8±6,81	14,1±1,21	10,4±0,91, (-26●)
10ФОРМ	411,5±7,09	16,5±1,48	16,3±1,68, [+57*]
10ДМ+ФОРМ	405,8±13,74	14,6±1,52	12,9±1,80
30ФОРМ	454,3±7,79, [+13*]	18,8±2,36	18,5±2,65, [+78*]
30ДМ+ФОРМ	393,8±8,48, [+8*]	15,2±1,67	12,0±0,82
60ФОРМ	508,5±15,64, [+27*]	31,3±6,76, [+121*]	30,9±7,60, [+197*]
60ДМ+ФОРМ	366,3±6,96, [-8*]	13,9±1,37	11,7±1,13

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Наряду с позитивным влиянием на параметры исходных М-ответов, длительная адренергическая стимуляция, уменьшила степень их ухудшения после выполнения утомляющей работы в сравнении с контролем. Так, у крыс всех ФОРМ-групп амплитуда М-ответов и количество активируемых ДЕ мышцы после выполнения утомляющей работы значимо не изменялись относительно исходного уровня и превышали соответствующие контрольные значения ($p < 0,05$, таблицы 3.62, 3.63). Кроме того, длительность М-ответов мышцы после утомляющей работы у животных ФОРМ-групп не претерпевала значимых изменений относительно исходной, тогда как у контрольных крыс она значимо удлинялась

(таблица 3.62). Все эти факты указывают в пользу более высокой устойчивости мышцы животных ФОРМ-групп к утомлению. Однако для подтверждения этого предположения необходимо оценить и степень изменения параметров одиночного сокращения после утомляющей работы, что будет сделано в следующем пункте данной главы.

Формотерол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, несколько сгладил негативные эффекты синтетического ГК как на исходные параметры М-ответа мышцы, так и на выраженность их изменений после выполнения утомляющей работы. Так, у животных 10ДМ+ФОРМ-группы, подобно 10ДМ- и 10ФОРМ-группам, латентный период исходных М-ответов был значимо короче контрольного значения ($p < 0,05$, таблица 3.62, рисунок 3.52), что указывает в пользу возможного ускорения нервно-мышечной передачи и может быть обусловлено облегчающим действием на этот процесс как синтетического ГК на начальных этапах его введения, так и формотерола.

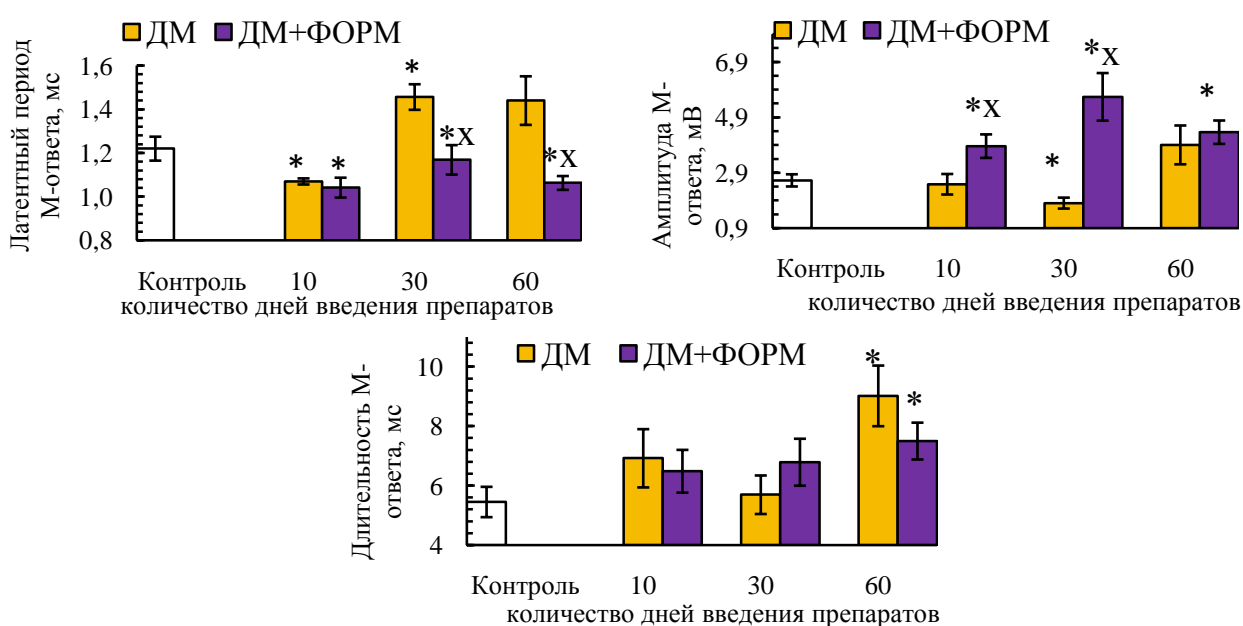


Рисунок 3.52 – Средние значения параметров М-ответа мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Кроме того, у крыс 10ДМ+ФОРМ-группы, подобно 10ФОРМ-группе, наблюдалось значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение амплитуды М-волны на фоне нормальной длительности (таблица 3.62, рисунок 3.52), отражающее возможное повышение возбудимости мышечных волокон или степени синхронизации возбуждения в них, индуцированное введением формотерола. Вместе с тем, у 20 % животных 10ДМ+ФОРМ-группы, подобно 10ДМ-группе, регистрировались полифазные М-ответы повышенной амплитуды и нормальной длительности (таблица 3.62). Такая, относительно низкая, частота полифазных М-ответов не является признаком патологии [44].

Формотерол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил типичное для 10ДМ-группы уменьшение массы передней большеберцовой мышцы спустя первые 10 дней введения пары препаратов (таблица 3.63, рисунок 3.53).

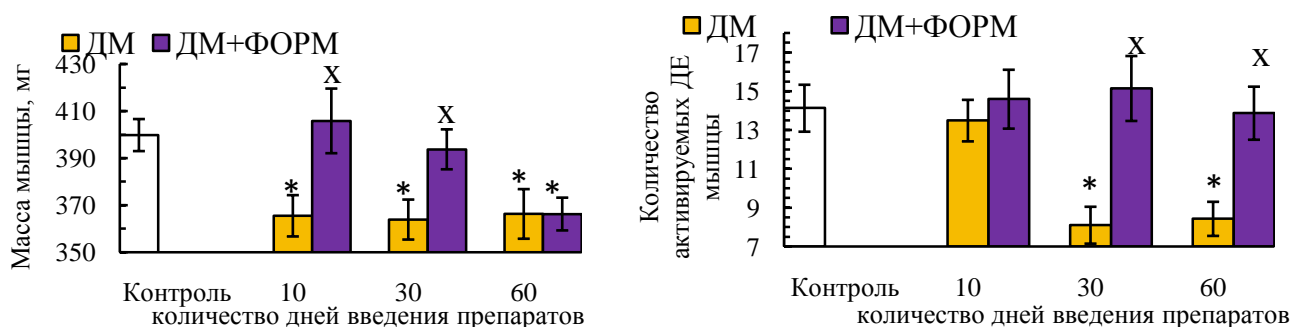


Рисунок 3.53 – Средние значения массы и количества активируемых ДЕ мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Спустя 30 дней комплексного применения дексаметазона с формотеролом латентный период М-ответа значимо не отличался от контроля, тогда как в 30ФОРМ-группе он оставался укороченным, а в 30ДМ-группе – напротив, удлинялся относительно контроля (таблица 3.62, рисунок 3.52). Амплитуда М-ответов у животных 30ДМ+ФОРМ-группы не только не уменьшалась относительно контроля, что было характерно для 30ДМ-группы, а оставалась увеличенной ($p < 0,05$ относительно контроля), что было отмечено уже спустя первые 10 дней введения формотерола изолированно или в комплексе с дексаметазоном, а также у животных 30ФОРМ-группы. Кроме того, спустя 30 дней комплексного применения дексаметазона с формотеролом не наблюдалось типичного для 30ДМ-группы уменьшения массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ, но при этом не отмечалось и увеличения массы мышцы, типичного для 30ФОРМ-группы (таблица 3.63, рисунок 3.53).

У 50 % крыс 30ДМ+ФОРМ-группы регистрировались полифазные и псевдополифазные М-ответы (таблица 3.62), но в отличие от таковых крыс 30ДМ-группы они были не сниженной, а увеличенной амплитуды и нормальной длительности. Данное обстоятельство указывает в пользу того, что эти полифазные М-ответы у животных 30ДМ+ФОРМ-группы не являются признаком миопатических изменений в мышце, а их появление могло быть связано с некоторой десинхронизацией возбуждения различных групп ДЕ мышцы, возможно, обусловленных нейропатическими изменениями.

По окончании 2-месячного периода введения пары препаратов (дексаметазон + формотерол) наблюдались некоторые изменения параметров М-ответа, аналогичные таковым спустя первые 10 дней: укорочение относительно контроля ($p < 0,05$) латентного периода М-ответа и увеличение его амплитуды (таблица 3.62, рисунок 3.52). Но в то же время, для животных 60ДМ+ФОРМ-группы

было характерно и увеличение длительности М-ответов (на 38 %, $p < 0,05$), не типичное для 60ФОРМ-группы, но характерное для 60ДМ-группы. Кроме того, подобно 30ДМ+ФОРМ-группе у 50 % крыс 60ДМ+ФОРМ-группы регистрировались полифазные и псевдополифазные М-ответы увеличенной амплитуды и длительности (таблица 3.62).

Количество активируемых ДЕ мышцы у крыс 60ДМ+ФОРМ-группы значимо не отличалось от контроля, в отличие от 60ДМ-группы, у которых оно было уменьшено (таблица 3.63, рисунок 3.53). Между тем, масса мышцы у животных, получавших пару препаратов (дексаметазон + формотерол) на протяжении 60 дней, оказалось значимо ниже ($p < 0,05$) контрольного значения, что было характерно и для 60ДМ-группы (таблица 3.63, рисунок 3.53).

Увеличение амплитуды и одновременно длительности М-волны у животных 60ДМ+ФОРМ-группы, вероятнее всего, связано с некоторым увеличением площади ДЕ, в том числе за счет коллатерального спрутинга фрагментов дистрофически измененных или денервированных мышечных волокон. Но при этом, в отличие от 60ДМ-группы, у которой это удлинение М-ответа имело место на фоне нормальной его амплитуды и уменьшенных относительно контроля массы мышцы и количества активируемых ДЕ, у крыс 60ДМ+ФОРМ-группы удлинение М-ответа отмечалось на фоне увеличения его амплитуды, некоторого снижения массы мышцы, но при этом относительно нормального количества активируемых ДЕ мышцы. Все эти факты косвенно свидетельствуют в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений мышечных волокон исследуемой мышцы крыс, получавших пару препаратов (дексаметазон + формотерол). Наиболее же вероятной причиной удлинения М-ответа и появления полифазии у животных 60ДМ+ФОРМ-группы являются нейропатические изменения, вызванные ГК. Очевидно, как и в случае комплексного введения дексаметазона с альфакальцидолом (см. пункт 3.3.1), при применении дексаметазона с формотеролом выраженность дистрофических изменений в мышце была гораздо меньшей, чем при изолированном введении дексаметазона, и нейропатические изменения не маскировались тяжелыми миопатическими и начинали проявляться в виде увеличения длительности М-ответа и достаточно частом появлении полифазии (у 50 % особей).

Наряду с некоторым улучшением параметров исходных М-ответов мышцы под влиянием комплексного применения дексаметазона с формотеролом, β_2 -адреноагонист частично предотвратил повышенную утомляемость мышцы, признаки которой наблюдались на протяжении всего 2-месячного периода изолированного введения дексаметазона. Так, в случае комплексного применения дексаметазона с формотеролом, на протяжении всего периода введения пары препаратов (от 10 до 60 дней), амплитуда и длительность М-ответов, а также количество активируемых ДЕ после утомляющей работы значимо не изменялись относительно исходного уровня, что было характерно и для ФОРМ-групп (таблицы 3.62, 3.63, рисунок 3.54).

Частота полифазных М-ответов после утомляющей работы в 30ДМ+ФОРМ-группе оставалась такой же, как и до утомляющей работы, тогда как в 60ДМ+ФОРМ-группе, подобно

60ДМ-группе, снижалась после утомляющей работы (таблица 3.62). Отчасти это связано с тем, что в ДМ+ФОРМ-группах не наблюдалось уменьшения количества активируемых ДЕ и амплитуды М-ответов после утомляющей работы, что свидетельствует в пользу отсутствия у них выключения части патологически измененных мышечных волокон из возбуждения.

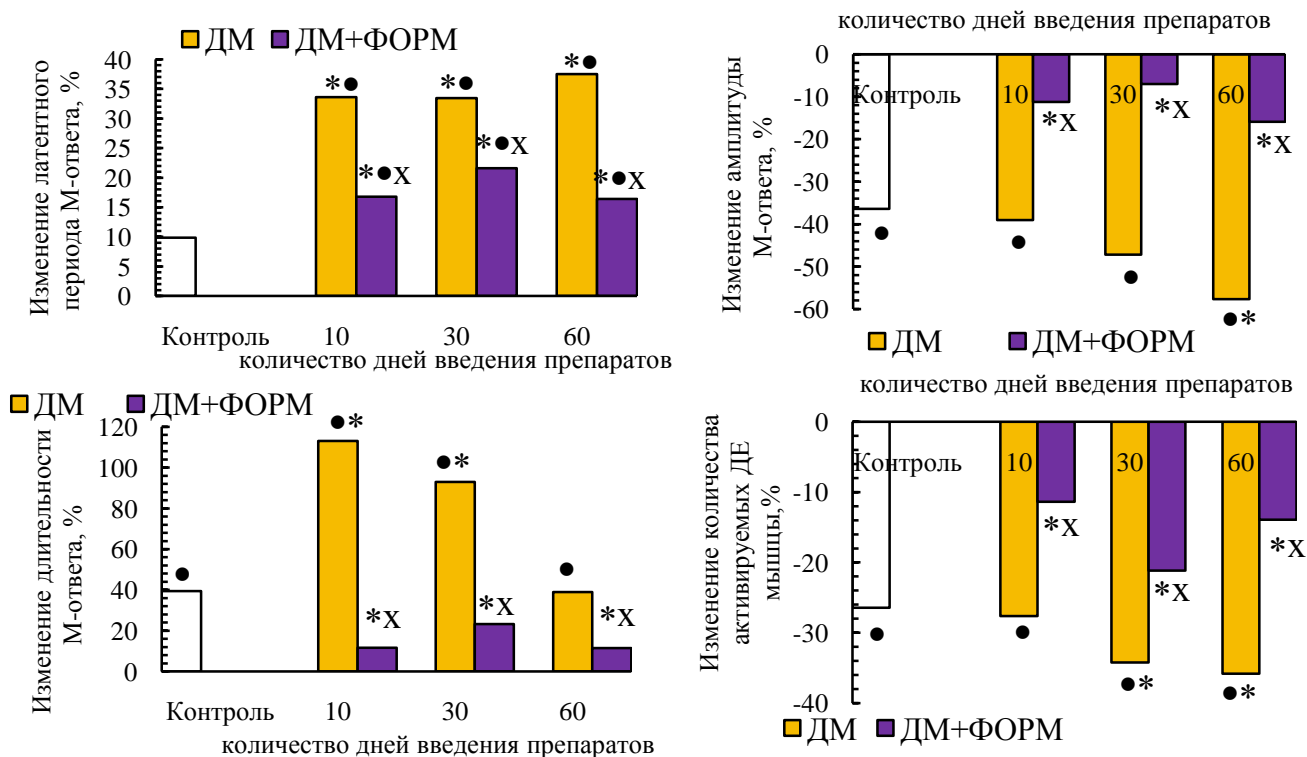


Рисунок 3.54 – Изменение некоторых параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп, после выполнения утомляющей работы (в % относительно исходного значения соответствующего параметра, принятого за 100 %)

Примечания – • – изменение параметра после утомляющей работы статистически значимо ($p < 0,05$) относительно соответствующего исходного значения, * – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в контрольной группе; x – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в ДМ-группе

Несмотря на отсутствие у животных всех ДМ+ФОРМ-групп значимого относительно исходного уровня снижения амплитуды М-ответов и увеличения их длительности после утомляющей работы, у них отмечалось удлинение латентного периода М-ответов после выполнения утомляющей работы относительно исходного уровня ($p < 0,05$), не типичное для контрольных животных и имевшее место при изолированном введении дексаметазона (таблица 3.62, рисунок 3.54). Вместе с тем, удлинение латентного периода М-ответа после выполнения утомляющей работы у животных 10ДМ+ФОРМ- и 60ДМ+ФОРМ-групп носило менее выраженный характер ($p < 0,05$), чем у крыс, получивших аналогичное количество инъекций дексаметазона при изолированном его применении (рисунок 3.54). В то же время спустя 30 дней введения пары препаратов степень удлинения латентного периода М-ответа после выполнения утомляющей работы значимо не отличалась от таковой крыс 30ДМ-группы.

В связи с тем, что у животных ДМ+ФОРМ-групп наблюдались признаки сниженной надежности синаптической передачи в виде не характерного для контрольных особей удлинения латентного периода М-ответов после утомляющей работы, на следующем этапе работы мы сочли необходимым оценить устойчивость генерации М-ответов мышц при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с).

Анализ полученных данных показал, что изолированное введение формотерола не повлияло на надежность нервно-мышечной передачи (таблица 3.64, образцы записей серии М-ответов мышцы животных ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва приведены на рисунке 3.55).

Введение формотерола в комплексе с дексаметазоном предотвратило уменьшение амплитуды 1-го М-ответа в серии, имевшее место спустя 30 дней изолированного применения дексаметазона, и даже обусловило ее увеличение относительно контроля ($p < 0,05$) у животных всех ДМ+ФОРМ-групп (таблица 3.64).

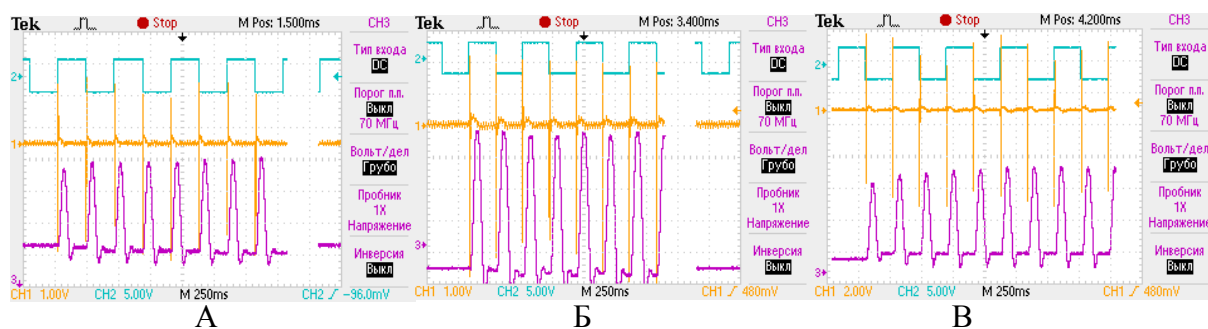


Рисунок 3.55 – Образцы записей серии М-ответов (канал 1, CH1) и соответствующих им одиночных сокращений (канал 3, CH3) *m. tibialis anterior* контрольного животного (А) и крыс, получавших дексаметазон в комплекс с формотеролом (Б) и формотерол (В) на протяжении 30 дней

Примечания – по каналу 2 (CH2) показан момент прохождения импульса электрического тока

Спустя первые 10 дней введения пары препаратов патологически значимый декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата как до, так и после утомляющей работы встречался примерно с такой же частотой (у 20 % особей), как и у крыс 10ДМ-группы (у 10 % особей). В то же время, спустя 1 месяц введения пары препаратов (дексаметазон + формотерол) патологически значимый декремент амплитуды М-ответов встречался гораздо реже (у 30 % особей), чем у животных 30ДМ-группы (у 70 % особей). Спустя 2-месячный период комплексного применения дексаметазона с формотеролом этот декремент обнаруживался только у 10 % особей, что оказалось существенно реже, чем у животных 60ДМ-группы (у 40 % особей). Кроме того, если у животных 30ДМ- и 60ДМ-групп декремент амплитуды М-ответа до утомляющей работы значимо превосходил ($p < 0,05$) контрольное значение, то у крыс, подвергавшихся комплексному введению дексаметазона и формотерола – значимо не отличался от контрольного уровня (таблица 3.64, рисунок 3.56).

Таблица 3.64 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и ее декремента (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с) в мышце животных контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %
Контроль	2,5±0,21	2,4; 3,1 {0,7; 4,2}	0	1,6±0,22 (-37●)	1,9; 2,3 {0,4; 5,2}	0
10ФОРМ	4,9±0,58 [+97*]	13,9; 12,1 {2,0; 22,9}	0	3,7±0,47 [+131*]	15,0; 12,3 {3,8; 24,2}	0
10ДМ+ФОРМ	4,1±0,60 [+65*]	-3,6; -1,8 {-8,5; 8,3}	20	3,1±0,32 [+93*]	-5,5; -3,9 {-9,5; 1,9}	20
30ФОРМ	4,5±0,35	13,3; 11,2 {2,8; 21,8}	0	3,9±0,47 [+143*]	15,3; 13,9 {4,4; 24,2}	0
30ДМ+ФОРМ	5,2±1,00 [+109*]	0,3; -3,3 {-12,6; 5,9}	30	4,6±0,84 [+184*]	3,9; 1,1 {-11,2; 6,4}	30
60ФОРМ	6,2±0,72 [+148*]	15,2; 9,2 {0,8; 19,5}	0	4,9±0,48 [+203*]	16,4; 14,2 {1,4; 23,3}	0
60ДМ+ФОРМ	4,2±0,33 [+69*]	0,1; 1,2 {-5,3; 2,2}	10	3,3±0,31 [+108*]	4,1; 3,7 {-4,3; 6,2}	10

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

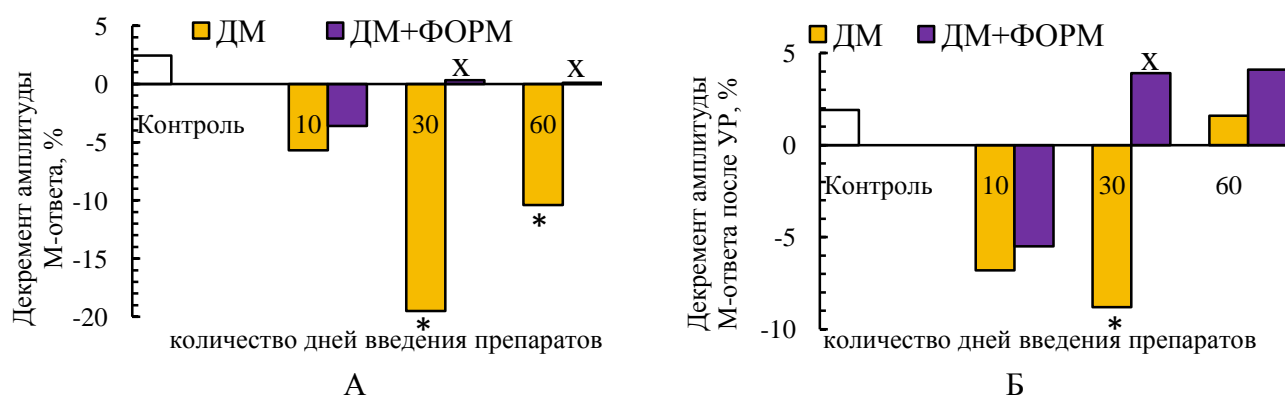


Рисунок 3.56 – Средние значения декремента амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4имп/с) до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы (УР) у животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-групп

Очевидно, β_2 -адреноагонист формотерол, улучшая состояние синаптической передачи путем увеличения синхронизации выброса медиатора [30] или возбудимости и степени синхронизации возбуждения в мышечных волокнах [623], а также возможно интенсивности синтеза медиатора в пресинаптических структурах [686], несколько ослабил ухудшение надежности нервно-мышечной передачи, вызванное длительным введением дексаметазона.

Обращает на себя внимание и тот факт, что частота встречаемости патологически значимого декремента амплитуды М-ответов у животных ДМ+ФОРМ-групп после утомляющей работы существенно не изменялась относительно таковой до утомляющей работы (таблица 3.64), тогда как в ДМ-группах она уменьшалась (до 0-30 % против 10-70 % до утомляющей работы). Кроме того, степень посттетанического облегчения во всех ДМ+ФОРМ-группах значимо не отличалась от контроля, а амплитуда исходного М-ответа (до тетануса) превышала таковую контроля (на 37-75 %, $p < 0,05$, таблица 3.65, рисунок 3.57). Данный факт на фоне примерно одинаковой частоты встречаемости случаев сниженной надежности синаптической передачи до и после утомляющей работы у животных ДМ+ФОРМ-групп указывает в пользу отсутствия у них исходной заблокированности синапсов.

Таблица 3.65 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степени ее изменения (в % относительно исходного значения, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) после 6-секундной тетанизации в мышце животных контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Амплитуда М-ответа исходная, мВ	Амплитуда М-ответа после 6-секундной тетанизации, мВ	Процентное изменение амплитуды М-ответа после тетануса к исходной	% особей, у которых амплитуда М-ответа после тетануса относительно исходной		
				возрастала	уменьшалась	не изменялась
К	3,1±0,24	2,8±0,28	-10,9; -8,7 {-15,5; 0}	10	70	20
10ФОРМ	4,9±0,58 [+56*]	4,6±0,59 [+64*]	-6,1; -5,4 {-12,8; 2,6}	30	50	20
10ДМ+ФОРМ	4,3±0,45 [+37*]	4,0±0,45 [+43*]	-7,0; -4,9 {-11,8; 4,2}	30	50	20
30ФОРМ	5,3±0,40 [+69*]	5,0±0,41 [+79*]	-5,7; -4,7 {-10,2; 3,1}	30	60	10
30ДМ+ФОРМ	5,5±0,78 [+75*]	5,1±0,81 [+82*]	-7,3; -5,8 {-13,2; 4,4}	40	50	10
60ФОРМ	6,3±0,74 [+102*]	6,0±0,75 [+114*]	-5,4; -4,2 {-9,8; 3,9}	40	60	0
60ДМ+ФОРМ	4,6±0,44 [+46*]	4,3±0,45 [+54*]	-6,5; -5,3 {-11,2; 2,8}	30	60	10

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

С целью более детального изучения функционального состояния синаптического аппарата у животных ДМ+ФОРМ-групп на следующем этапе работы мы оценили степень облегчения и

депрессии синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции малоберцового нерва – 30 имп/с (образцы записей серии М-ответов животных разных групп приведены на рисунке 3.58).

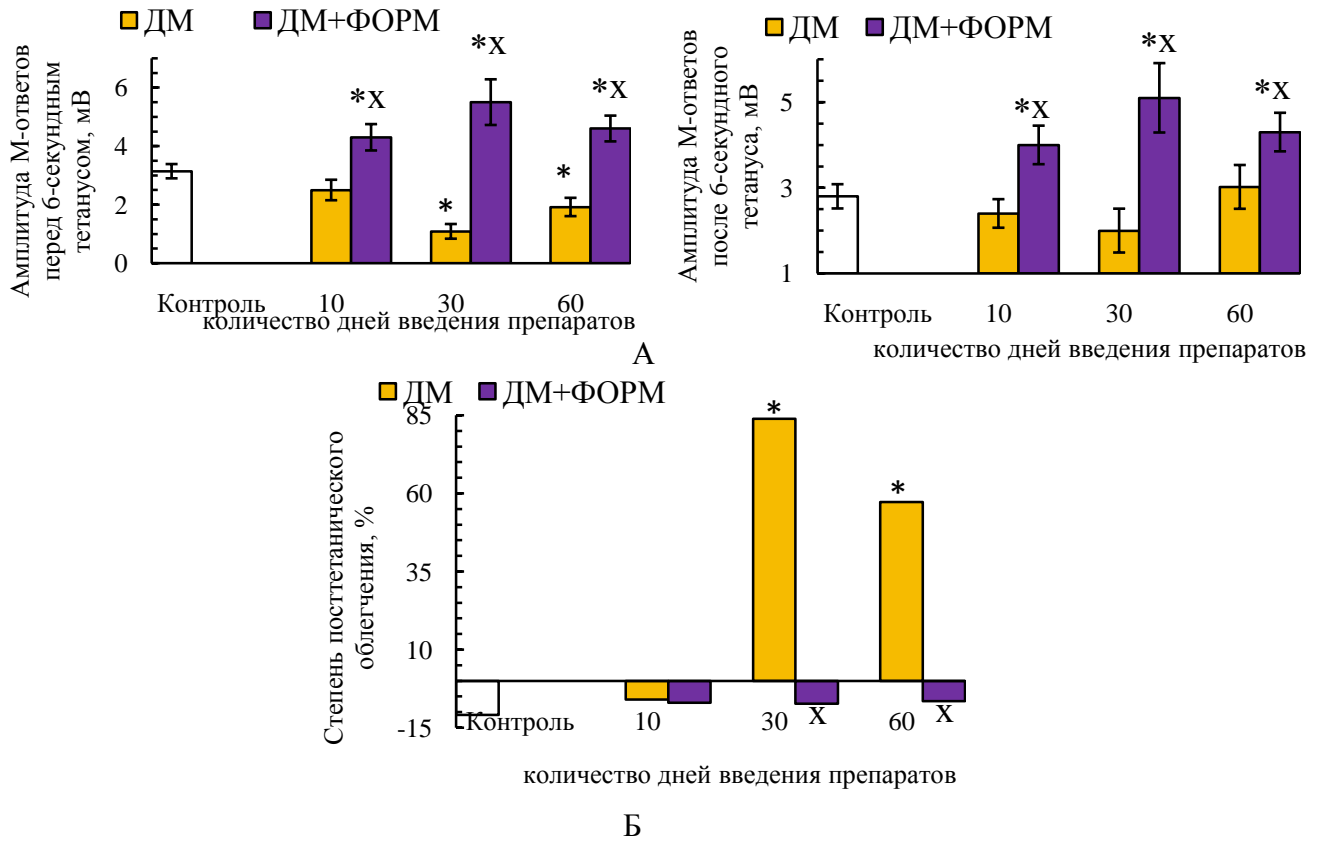


Рисунок 3.57 – Средние значения амплитуды М-ответов мышца до и после 6-секундного тетануса (А) и степени ее изменения после тетануса относительно исходной (Б) у животных контрольной, ДМ- и ДМ-ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; х – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

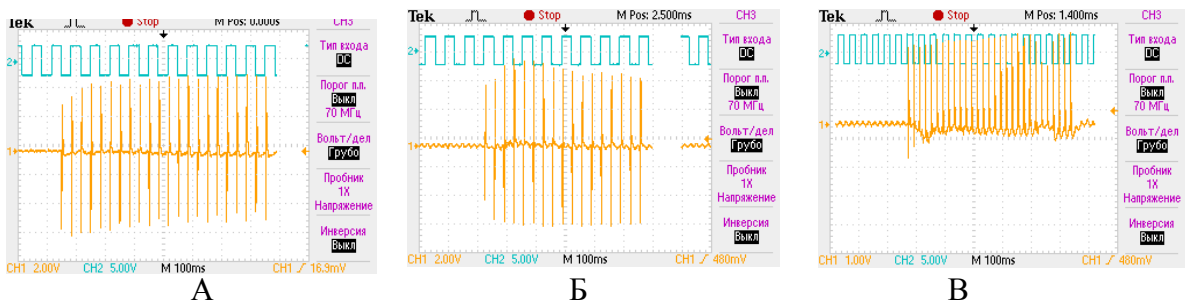


Рисунок 3.58 – Образцы записей М-ответов *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (А) и животных, получавших дексаметазон в комплексе с формотеролом на протяжении 30 дней (Б, В), при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с

Примечания – по каналу 1 (CH1) показана серия М-ответов мышца, а по каналу 2 (CH2) момент прохождения импульсов раздражающего тока

Анализ характера изменения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии при стимуляции малоберцового нерва с оптимальной частотой (30 имп/с) показал, что в случае изолированного введения формотерола у 10-20 % особей наблюдалось облегчение синаптической передачи, превышающее 30 % от амплитуды 1-го М-ответа, но при этом амплитуда 1-го М-ответа была выше контрольного уровня ($p < 0,05$, таблица 3.66).

Таблица 3.66 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степени облегчения синаптической передачи (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) в мышце животных контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Исходные значения (до утомляющей работы)			Значения после утомляющей работы		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %
Контроль	2,4±0,21	11,1; 12,2 {6,8; 17,1}	0	1,5±0,19 (-38●)	18,2; 19,1 {10,5; 27,9}	0
10ФОРМ	4,6±0,72 [+90*]	19,2; 17,8 {8,3; 28,2}	10	3,6±0,39 [+140*]	19,8; 20,9 {15,5; 26,2}	0
10ДМ+ФОРМ	3,9±0,41 [+62*]	11,2; 12,5 {5,9; 18,4}	0	3,3±0,53 [+118*]	16,7; 18,2 {13,6; 24,7}	0
30ФОРМ	4,9±0,48 [+102*]	18,2; 19,1 {8,9; 29,5}	10	4,0±0,39 [+167*]	14,9; 15,8 {12,6; 20,2}	0
30ДМ+ФОРМ	5,3±1,08 [+120*]	42,5; 34,9 {13,1; 69,9}	50	4,9±0,94 [+228*]	39,7; 35,2 {16,4; 60,9}	50
60ФОРМ	5,9±1,12 [+144*]	20,7; 19,2 {8,5; 29,9}	20	5,1±0,63 [+237*]	32,5; 26,8 {12,8; 38,2}	30
60ДМ+ФОРМ	4,3±0,47 [+75*]	30,0; 28,4 {15,4; 42,7}	30	3,4±0,33 [+127*]	28,8; 29,7 {18,2; 37,5}	40

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Существенное облегчение синаптической передачи у части животных ФОРМ-групп не может свидетельствовать о заблокированности синапсов, поскольку амплитуда 1-го М-ответа была не только не снижена, а даже существенно превышала уровень контроля. В связи с этим наиболее вероятной причиной облегчения синаптической передачи у части особей, длительно получавших формотерол, является способность адrenoагонистов через посредство β -адренорецепторов потенцировать кальцийзависимый экзоцитоз медиатора в синаптическую щель вследствие цАМФзависимой активации электровозбудимых кальциевых каналов в пресинаптической мембране и обусловленного этим увеличения входа кальция в пресинапс [299, 451, 886].

Введение формотерола в комплексе с дексаметазоном не только предотвратило уменьшение амплитуды 1-го М-ответа в серии при стимуляции малоберцового нерва с частотой 30 имп/с,

типичное для животных 30ДМ-группы, но даже обусловило ее увеличение относительно контроля на протяжении всего периода введения пары препаратов ($p < 0,05$, таблица 3.66).

В то же время спустя 30-60 дней введения пары препаратов у части животных наблюдалось существенное облегчение синаптической передачи (превышающее 30 % от амплитуды 1-го М-ответа), хотя степень этого облегчения в 30ДМ+ФОРМ- и 60ДМ+ФОРМ-группах значимо не отличалась от таковой контроля (таблица 3.66, рисунок 3.59). В связи с тем, что существенное облегчение синаптической передачи у животных ДМ+ФОРМ-групп имело место на фоне не только не сниженной, а даже повышенной относительно контроля амплитуды 1-го М-ответа, а также относительно нормальной степени посттетанического облегчения (таблица 3.65, рисунок 3.58) его нельзя рассматривать как следствие исходной заблокированности синапсов. Вероятнее всего, оно обусловлено облегчением кальцийзависимого экзоцитоза медиатора в условиях ритмической активности нервно-мышечного аппарата под действием формотерола и, как уже обсуждалось ранее, по этой же возможной причине, наблюдалось и у части особей ФОРМ-групп.

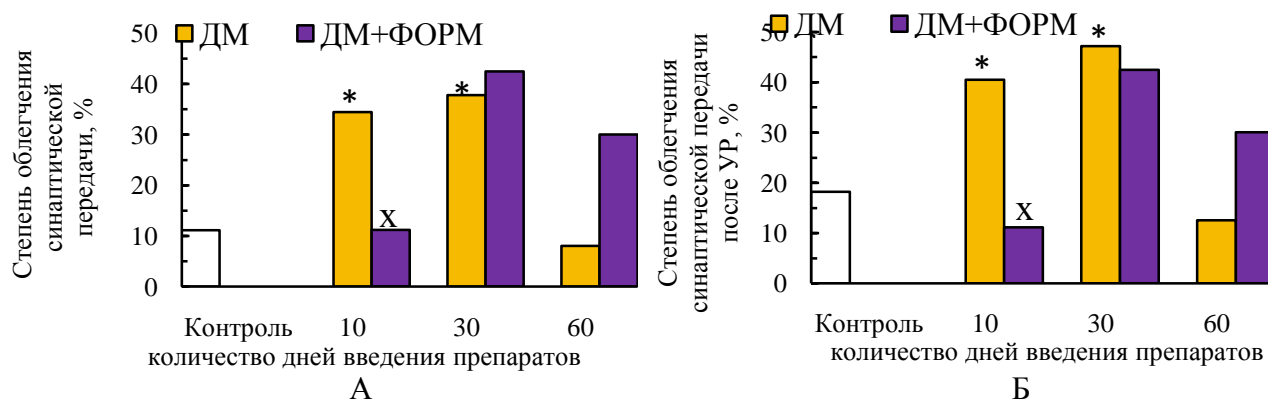


Рисунок 3.59 – Средние значения степени облегчения синаптической передачи при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы (УР) у животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Формотерол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, обусловил существенное уменьшение частоты случаев патологически значимой депрессии синаптической передачи (отмечалась не более, чем у 10 % особей, таблица 3.67), по сравнению с изолированным введением дексаметазона (регистрировалась у 20-30 % особей). Кроме того, степень депрессии синаптической передачи в ДМ+ФОРМ-группах значимо не отличалась от контроля, тогда как в некоторых ДМ-группах она превосходила ($p < 0,05$) таковую контроля (рисунок 3.60). В связи с тем, что депрессия синаптической передачи у животных ДМ+ФОРМ-групп происходила на фоне повышенной амплитуды 1-го М-ответа она может и не отражать истинно патологические изменения в постсинаптическом полюсе, а быть обусловлена усилением под действием формотерола кальцийзависимого экзоцитоза медиатора, что предопределяет периодическое его

накопление в процессе ритмической активности синапса в области постсинаптической мембраны и обусловленную этим временную частичную десенситизацию холинорецепторов, вызывающую временное снижение амплитуды М-ответов.

Таблица 3.67 – Степень депрессии синаптической передачи (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в мышце животных контрольной, ФОРМ-, ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %
Контроль	-5,7; -6,2 {-11,6; -1,8}	0	-8,1; -9,4 {-16,1; -2,0}	0
10ФОРМ	-9,5; -8,2 {-14,8; -1,2}	0	-4,1; -5,8 {-10,2; -2,1}	0
10ДМ+ФОРМ	-15,8; -14,2 {-20,5; -9,0}	0	-3,8; -4,2 {-8,2; -0,5}	0
30ФОРМ	-7,7; -6,9 {-15,2; -2,1}	0	-2,7; -3,8 {-6,5; -0,9}	0
30ДМ+ФОРМ	-6,0; -5,8 {-12,5; -1,5}	0	-6,6; -7,2 {-14,3; -0,9}	10
60ФОРМ	-6,2; -5,8 {-11,9; -2,6}	0	-9,8; -10,7 {-13,7; -7,8}	0
60ДМ+ФОРМ	-10,4; -9,7 {-16,9; -5,9}	10	-6,3; -7,4 {-11,8; -2,8}	10

Примечания – УР – утомляющая работа

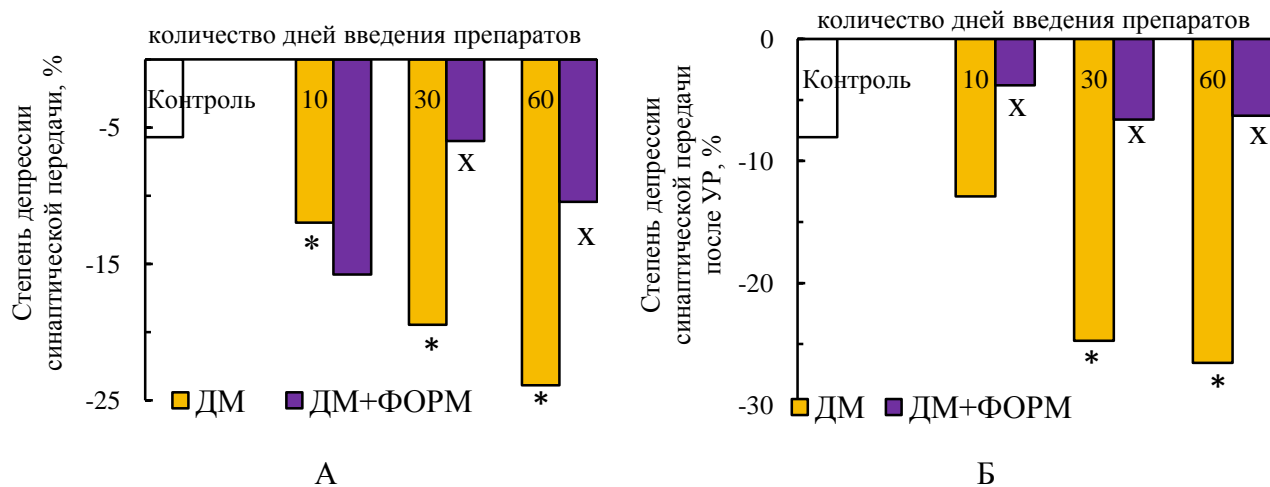


Рисунок 3.60 – Средние значения степени депрессии синаптической передачи при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы (УР) у животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений ДМ-группы

Для более детальной оценки состояния синаптического звена у животных ДМ+ФОРМ-групп на следующем этапе мы проанализировали характер изменения амплитуды М-ответов при стимуляции нервно-мышечного аппарата стимулами нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с) и при высокочастотной стимуляции (70 имп/с) в процессе выполнения мышцей утомляющей

работы. Этот анализ показал, что у животных ФОРМ-групп при раздражении малоберцового нерва стимулами нарастающей частоты наблюдались примерно такие же физиологические колебания амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии, что и у контроля (таблица 3.68).

Единственным отличием ФОРМ-групп от контроля была более высокая амплитуда 1-го М-ответа в серии ($p < 0,05$ относительно контроля), что, как уже обсуждалось ранее, отмечалось в ФОРМ-группах и при регистрации одиночных М-ответов (таблица 3.62), серий М-ответов с частотой 4 имп/с (таблица 3.64) и с частотой 30 имп/с (таблица 3.66).

Таблица 3.68 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы по мере увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата от 0,2 до 70 имп/с у животных контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ (при частоте стимуляции 0,2 имп/с)	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) в процессе развития сокращения	
		при частоте стимуляции 30-50 имп/с	при частоте стимуляции 70 имп/с
К	2,4±0,25	18,8; 16,9 {10,6; 24,9}	-5,8; -6,4 {-12,7; -1,0}
10ФОРМ	4,5±0,52, [+88*]	20,0; 19,2 {11,1; 27,9}	-11,1; -9,8 {-18,5; -1,7}
10ДМ+ФОРМ	3,7±0,41, [+54*]	20,8; 18,9 {12,0; 28,7}	-13,5; -11,9 {-22,1; -3,4}
30ФОРМ	4,9±0,39, [+104*]	20,4; 18,7 {11,2; 27,8}	-10,2; -8,9 {-16,6; -2,4}
30ДМ+ФОРМ	5,2±0,78, [+117*]	24,0; 22,8 {10,9; 35,2}	-11,5; -10,8 {-19,6; -1,5}
60ФОРМ	5,9±0,68, [+146*]	22,0; 19,9 {9,3; 32,8}	-11,9; -12,2 {-19,5; -2,3}
60ДМ+ФОРМ	4,2±0,39, [+75*]	21,4; 18,7 {9,2; 31,7}	-14,3; -12,9 {-23,5; -3,1}

Примечания – при выполнении тетанического сокращения мышца поднимала груз массой 20 г, * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Вместе с тем, у животных ФОРМ-групп наблюдалась одна особенность, в сравнении с контролем, в характере изменения амплитуды М-ответов при их генерации с высокой частотой (70 имп/с) при выполнении утомляющей работы. Эта особенность заключалась в увеличении у животных всех ФОРМ-групп амплитуды М-ответов (относительно таковой 1-го М-ответа) на начальных этапах развития тетануса (таблица 3.69). Данный факт указывает в пользу более высокой лабильности синапсов у крыс, подвергавшихся длительному введению β_2 -адреноагониста.

Наблюдаемые нами признаки повышения лабильности синаптической передачи под действием длительно вводимого формотерола могут быть обусловлены способностью катехоламинов повышать возбудимость пресинаптических терминалей, увеличивать амплитуду токов концевой пластинки и степень их синхронизации [30], усиливать кальцийзависимый экзоцитоз медиатора [451], что должно обуславливать ускорение и облегчение синаптической передачи.

Кроме того, наблюдаемое нами повышение амплитуды М-ответов на начальных этапах стимуляции нервно-мышечного аппарата с высокой частотой (70 имп/с) у животных всех ФОРМ-групп может быть следствием гиперактивации Na^+/K^+ -насоса в ответ на некоторое

изменение трансмембранного градиента для натрия, что предопределяет некоторую гиперполяризацию мембраны мышечных волокон и, как следствие, генерацию ими более высокоамплитудных ПД [623]. Учитывая способность катехоламинов и синтетических адrenoагонистов активировать Na^+/K^+ -насос в мембране мышечных волокон [439], описанный механизм увеличения амплитуды М-ответов на начальных этапах выполнения мышцей утомляющей работы у животных ФОРМ-групп кажется вполне вероятным.

Таблица 3.69 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы в момент ее тетанической утомляющей работы у животных контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Максимальная амплитуда тетанического сокращения ($\bar{X} \pm m$), мм	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; $M_e \{1Q; 3Q\}$) на разных этапах тетанической работы		
			при максимальной амплитуде тетанического сокращения	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 50 % относительно максимальной	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 80 % относительно максимальной
К	9,5±1,13	2,4±0,23	-9,8; -10,4 {-16,8; -1,9}	-68,6; -67,9 {-74,8; -61,2}	-87,0; -85,6 {-91,0; -81,0}
10ФОРМ	9,6±1,08	4,7±0,62 [+96*]	7,4; 6,9 {2,4; 10,4} °	-63,8; -65,2 {-72,0; -57,6}	-86,9; -85,7{-90,0; -81,8}
10ДМ+ФОРМ	9,9±1,05	3,6±0,38 [+51*]	18,3; 17,2 {3,6; 30,9} °	-68,0; -66,9 {-72,1; -62,0}	-88,8; -86,7 {-91,1; -84,5}
30ФОРМ	10,9±0,98	5,2±0,37 [+117*]	6,6; 5,8 {3,2; 8,2} °	-60,2; -58,9 {-66,2; -52,2}	-82,4; -81,6 {-85,6; -77,2}
30ДМ+ФОРМ	11,2±0,76	5,3±0,58 [+121*]	10,9; 11,2 {3,1; 19,9} °	-75,5; -73,8 {-80,6; -68,4}	-89,5; -88,3 {-92,1; -84,9}
60ФОРМ	13,6±0,76 [+43*]	6,2±0,69 [+158*]	6,3; 5,8 {3,2; 7,4} °	-62,3; -60,4 {-69,1; -57,5}	-80,2; -78,9 {-82,4; -76,0} °
60ДМ+ФОРМ	13,2±0,45 [+39*]	4,1±0,50 [+72*]	15,9; 14,2 {5,8; 24,4} °	-73,2; -71,8 {-78,4; -66,0}	-86,1; -84,9 {-88,8; -81,4}

Примечания – при выполнении тетанического сокращения мышца поднимала груз массой 70 г,

* – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Формотерол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил типичные для ДМ-групп более выраженные, чем у контроля, увеличение амплитуды М-ответов при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30-50 имп/с) и уменьшение при высокой частоте (70 имп/с) стимуляции малоберцового нерва (таблица 3.68, рисунок 3.61). Данные факты на фоне обсуждаемых ранее нормальной степени посттетанического облегчения у животных ДМ+ФОРМ-групп (таблица 3.65, рисунок 3.57), относительно редко встречающихся

случаев выраженной депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с, таблица 3.67) косвенно свидетельствуют в пользу отсутствия исходной заблокированности синапсов и выраженных постсинаптических расстройств при комплексном применении дексаметазона с формотеролом.

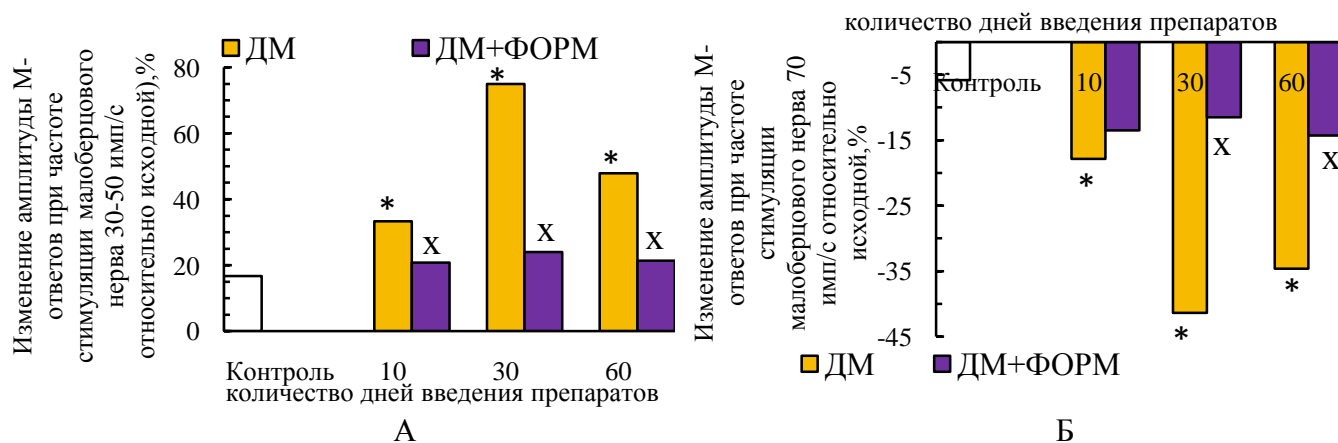


Рисунок 3.61 – Средние значения степени изменения амплитуды М-ответов (в % относительно исходного при частоте 0,2 имп/с) по мере увеличения частоты стимуляции малоберцового нерва: при частоте стимуляции 30-50 имп/с (А) и частоте стимуляции 70 имп/с у крыс контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; х – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Анализ изменения амплитуды М-ответов у животных ДМ+ФОРМ-групп в процессе выполнения высокочастотной утомляющей работы показал следующее. Во-первых, у крыс ДМ+ФОРМ-групп, подобно животным ФОРМ-групп и в отличие от 30ДМ- и 60ДМ-групп, не только не наблюдалось более выраженного, чем у контроля, снижения амплитуды М-ответов при достижении максимальной амплитуды тетануса, а, напротив, амплитуда М-ответов увеличивалась (таблица 3.69, рисунок 3.62). Данный факт указывает в пользу не только нормализации лабильности синаптического аппарата у животных ДМ+ФОРМ-групп, в сравнении с 30ДМ- и 60ДМ-группами, а даже более высокой его лабильности в сравнении с контролем, что было характерно и для ФОРМ-групп.

Во-вторых, комплексное применение дексаметазона с формотеролом предотвратило типичное для крыс ДМ-групп более выраженное, в сравнении с контролем, снижение амплитуды М-ответов на заключительных этапах развития утомления (при снижении амплитуды тетануса на 50 % и 80 % относительно максимальной, таблица 3.69, рисунок 3.62). Данное обстоятельство свидетельствует в пользу менее выраженного у животных ДМ+ФОРМ-групп, в сравнении с ДМ-группами, развития энергодифицита в мышечных волокнах и, как следствие, их контрактуры.

В целом, все полученные факты указывают в пользу высокой эффективности формотерола в компенсации различных нарушений синаптического аппарата, вызванных введением дексаметазона.

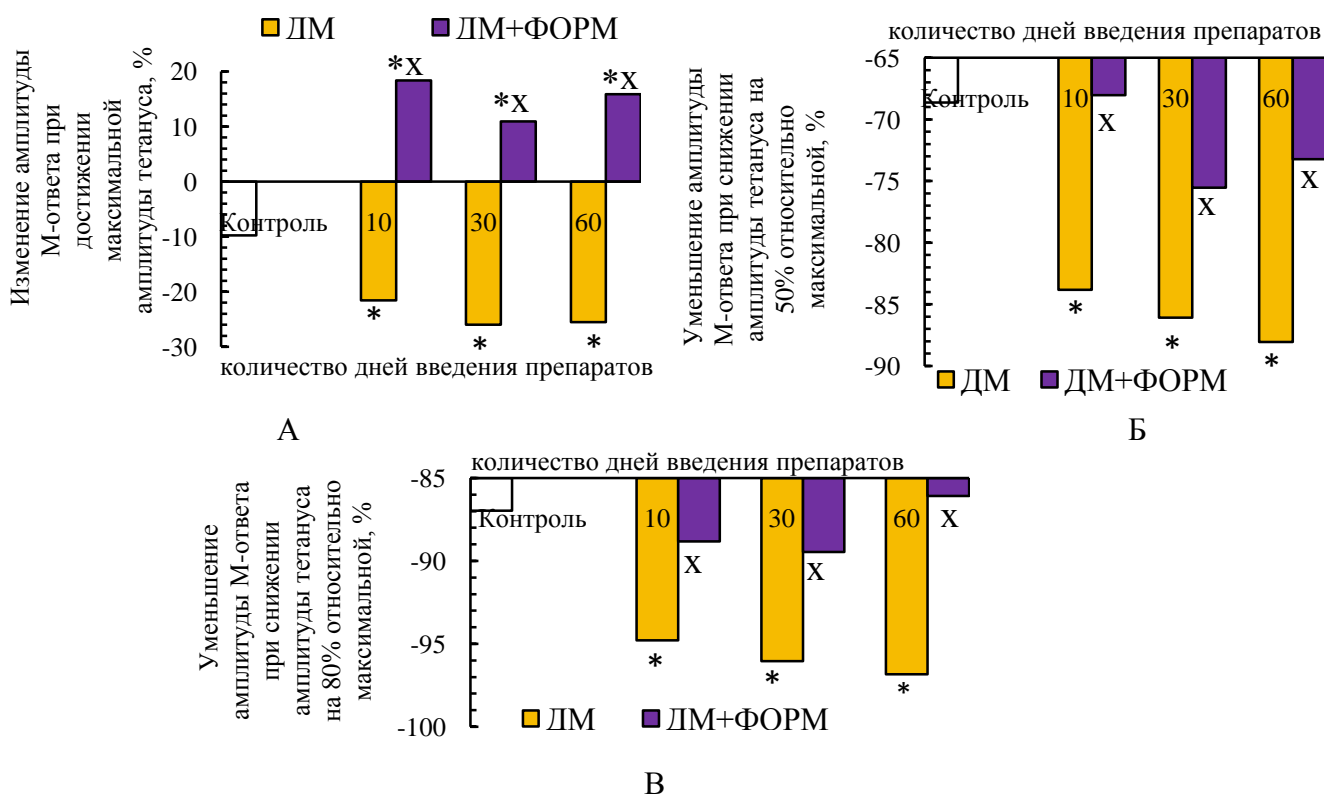


Рисунок 3.62 – Средние значения степени изменения амплитуды М-ответов мышцы (в % относительно исходного уровня) при достижении максимальной амплитуды тетануса (А) и снижении амплитуды тетануса на 50 % (Б) и 80 % (В) относительно максимальной у животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; х – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

3.5.2 Модуляция формотеролом эффектов дексаметазона на сократительные и эргометрические параметры передней большеберцовой мышцы

Длительное изолированное введение формотерола существенно не отразилось на параметрах одиночного сокращения мышцы, и только по окончании 2-месячного периода введения препарата отмечалось значимое в сравнении с контролем ($p < 0,05$) укорочение латентного периода и увеличение скорости укорочения при одиночном сокращении (таблицы 3.70, 3.71). Образцы записей одиночных сокращений мышцы животных разных групп представлены на рисунке 3.63.

Литературные данные по вопросу влияния β_2 -адреноагонистов на сократительные параметры мышцы весьма противоречивы. Так, одни авторы указывают в пользу способности β_2 -адреноагонистов повышать кальциевый залп из СР в цитозоль [257, 458] и усиливать обратный захват кальция СР при расслаблении вследствие фосфорилирования фосфоламбана [310, 458], а также увеличивать чувствительность миофибрилярного аппарата к кальцию [761].

В исследованиях на мышцах показано, что хроническое введение кленбутерола увеличивало сократительную силу быстрой мышцы (длинного разгибателя пальцев) и передачу

сигналов кальция в изолированных мышечных волокнах, при этом гипертрофический ответ мышцы и увеличение силы были во многом обусловлены β -аррестином 1 [552]. В более позднем исследовании этих же авторов [551] показано, что карведилол, стимулирующий β -аррестин-зависимую, но не зависимую от G-белка, передачу сигналов, также повышает силу сокращения мышцы, но при этом, в отличие от β -агонистов, не вызывает гипертрофии скелетных мышц. Все эти работы косвенно свидетельствуют в пользу позитивных эффектов β_2 -адреноагонистов на сократительные параметры скелетных мышц.

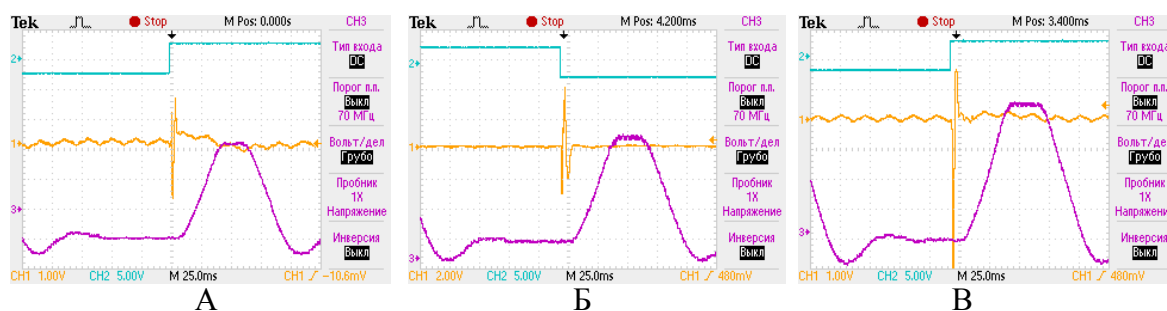


Рисунок 3.63 – Образцы записей М-ответов и одиночных сокращений *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (А), животных, получавших дексаметазон в комплексе с формотеролом (Б) и формотерол (В) на протяжении 30 дней при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с

Примечания – по каналу 1 (CH1) показан М-ответ мышцы, по каналу 2 (CH2) – момент прохождения импульсов раздражающего тока, по каналу 3 (CH3) – одиночное сокращение мышцы

Таблица 3.70 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитуды и латентного периода одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Амплитуда, мм	Латентный период, мс	Амплитуда, мм	Латентный период, мс
Контроль	3,0±0,22	11,2±0,57	2,3±0,21 (-24●)	16,0±0,83 (+43●)
10ФОРМ	2,7±0,21	11,8±0,55	2,5±0,19	14,6±0,99 (+24●)
10ДМ+ФОРМ	2,9±0,30	12,0±0,92	2,5±0,24	15,2±0,92 (+26●)
30ФОРМ	3,2±0,24	11,4±0,48	3,0±0,21	13,9±0,61 (+22●)
30ДМ+ФОРМ	3,0±0,38	11,3±0,45	2,8±0,50	13,6±0,72 (21●)
60ФОРМ	3,4±0,19	9,3±0,26, [-16*]	3,2±0,21	11,6±0,92, [-27*] (+25●)
60ДМ+ФОРМ	2,9±0,23	9,3±0,24, [-17*]	2,6±0,22	11,1±0,59, [-30*] (+20●)

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Кроме того, многочисленными работами [353, 383, 476, 563, 617, 681, 701, 849, 968] доказана способность β_2 -адреноагонистов увеличивать экспрессию быстрых изоформ миозина в исходно медленных мышечных волокнах, что сопровождается сдвигом гистохимического профиля медленных скелетных мышцах в быструю сторону и должно проявляться в ускорении процессов

укорочения и расслабления. Вместе с тем, эффекты такого сдвига наиболее четко выражены в исходно медленных скелетных мышцах, типа камбаловидной, и гораздо менее заметны в быстрых мышцах [237, 476], в том числе таких, как исследуемая нами передняя большеберцовая мышца.

Таблица 3.71 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) скорости фаз укорочения и расслабления одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с
Контроль	102,8±5,37	55,2±4,62	90,9±8,68	42,6±4,32
10ФОРМ	93,2±4,76	51,8±4,98	88,7±6,10	46,5±4,78
10ДМ+ФОРМ	94,5±4,45	51,8±4,59	86,5±7,18	46,5±4,56
30ФОРМ	106,2±5,87	54,8±3,78	97,4±6,83	50,7±4,95
30ДМ+ФОРМ	91,2±7,36	48,0±4,67	90,8±11,32	50,1±5,98
60ФОРМ	138,8±7,38, [+35*]	59,9±5,49	124,0±7,78, [+36*]	57,1±4,71, [+34*]
60ДМ+ФОРМ	93,5±4,84	50,2±3,98	88,4±6,45	49,5±4,57

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

В то же время, ряд исследователей не выявили существенного влияния β_2 -адреноагонистов на чувствительность миофибриллярных белков к кальцию [737] и максимальную силу активации кальцием миофибриллярного аппарата [310], а, значит, и на активируемые Ca^{2+} сократительные характеристики изолированных мышечных волокон [737]. Более того, в работах некоторых специалистов [747] на крысах обнаружено, что длительное введение кленбутерола снижает сократительную эффективность с изменением кинетики сокращения и расслабления, но без прямого изменения сократительного механизма, что отчасти обусловлено низким высвобождением Ca^{2+} во время сокращения. Способность кленбутерола уменьшать амплитуду кальциевого тока из СР в цитозоль при возбуждении мышечных волокон была обнаружена и в работе Sirvent P. и соавт. [849], тогда как Lynch G.S. и соавт. [617] указывают в пользу снижения чувствительности миофибриллярного аппарата мышечных волокон быстрой мышцы (длинного разгибателя пальцев) к кальцию под действием кленбутерола. Такие эффекты β_2 -адреноагонистов могут предопределять даже некоторое ухудшение сократительных параметров скелетных мышц.

Таким образом, результаты исследований других специалистов относительно эффектов β_2 -адреноагонистов на сократительные параметры скелетных мышц весьма противоречивы, что отчасти обусловлено использованием ими разных типов β_2 -адреноагонистов, разной длительностью их введения в животный организм и разными дозами, а также разным исходным гистохимическим профилем исследуемых скелетных мышц и другими обстоятельствами.

В наших исследованиях для длительного введения применялась относительно низкая (наномолярная) доза формотерола (1,5 мкг/кг/сутки), которая только спустя 2 месяца введения обусловила укорочение латентного периода одиночного сокращения и увеличение скорости

укорочения без существенных изменений амплитуды и скорости расслабления. Отчасти такие изменения могли быть связаны с улучшением электромеханического сопряжения в мышечных волокнах, кинетики актомиозинового взаимодействия и возможным увеличением экспрессии быстрой изоформы миозина в исходно окислительных или промежуточного типа мышечных волокнах под действием формотерола. Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.5.1), увеличение массы мышцы у животных ФОРМ-групп отмечалось уже спустя 30 дней введения β_2 -адреноагониста и сохранялось вплоть до окончания 2-месячного периода его введения. При этом спустя 30 дней введения формотерола, несмотря на увеличение массы мышцы, параметры одиночного сокращения существенно не улучшались.

Анализ степени посттетанической потенциации и соотношения между амплитудой тетанического и одиночного сокращений, косвенно характеризующих возможные сдвиги гистохимического профиля мышцы, у животных ФОРМ-групп показал отсутствие значимых изменений этих параметров относительно контроля (таблица 3.72).

Таблица 3.72 – Значения амплитуды одиночных сокращений мышцы ($\bar{X} \pm m$), степени посттетанической потенциации (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) и соотношения между амплитудой одиночного и тетанического сокращений ($\bar{X} \pm m$) у животных контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Группа животных	Амплитуда одиночного сокращения исходная (до тетануса), мм	Посттетаническая потенциация, %	Амплитуда тетануса с нагрузкой 20 г, мм	Отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения
Контроль	3,2±0,24	40,3; 39,5 {34,4; 44,2}	11,4±1,24	3,6±0,29
10ФОРМ	2,7±0,33	35,4; 36,7 {30,5; 42,3}	9,2±0,96	3,4±0,31
10ДМ+ФОРМ	3,4±0,26	33,9; 34,8 {29,0; 39,9}	12,8±1,13	3,8±0,32
30ФОРМ	3,5±0,30	30,4; 31,6 {25,4; 37,4}	10,5±1,13	3,0±0,23
30ДМ+ФОРМ	3,4±0,37	35,3; 36,2 {27,6; 41,0}	11,5±1,12	3,4±0,34
60ФОРМ	3,9±0,38	31,4; 32,5 {24,2; 36,6}	14,8±0,82, [+30*]	3,8±0,29
60ДМ+ФОРМ	3,8±0,31	37,9; 38,2 {33,2; 44,6}	14,7±0,76, [+29*]	3,8±0,33

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Согласно литературным данным, β_2 -адреноагонисты могут вызывать как увеличение доли мышечных волокон IIa типа, особенно выраженное в медленных скелетных мышцах [701, 702] и отчасти – в исходно быстрых мышцах [753], так и сложное ремоделирование мышечных волокон, способствуя объединению как медленных, так и быстрых изоформ миозина в одном волокне [731]. Отсутствие в наших исследованиях значимого относительно контроля изменения соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения у животных ФОРМ-групп, очевидно, обусловлено тем, что передняя большеберцовая мышца крыс и так характеризуется преимущественным содержанием (более 70 %) гликолитических мышечных волокон.

Степень посттетанической потенциации в мышце животных 30ФОРМ- и 60ФОРМ-групп, хоть значимо не отличалась от контрольной, но имела тенденцию к снижению (таблица 3.72). Данный факт на фоне нормального соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения у животных 30ФОРМ- и 60ФОРМ-групп косвенно свидетельствует в пользу того, что основной причиной намечавшейся тенденции к снижению степени посттетанической потенциации служило усиление мощности механизма откачивания кальция из цитоплазмы мышечных волокон в СР при расслаблении. В пользу способности β_2 -адреноагонистов оказывать подобный эффект свидетельствуют результаты исследований других специалистов [310, 458, 648].

Длительное изолированное введение формотерола обусловило меньшую, в сравнении с контролем, степень изменения параметров одиночного сокращения мышцы после выполнения утомляющей работы. Так, у крыс всех ФОРМ-групп не наблюдалось типичного для контроля значимого уменьшения амплитуды одиночных сокращений относительно исходного уровня после выполнения утомляющей работы, а латентный их период после утомляющей работы удлинялся в гораздо меньшей мере, чем у контрольных особей ($p < 0,05$, таблица 3.70). Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.5.1), у животных ФОРМ-групп не наблюдалось значимых изменений относительно исходного уровня и параметров М-ответа мышцы после утомляющей работы (таблица 3.62). Все эти факты свидетельствуют в пользу более высокой устойчивости мышцы крыс ФОРМ-групп к утомлению.

Литературные данные относительно эффектов β_2 -адреноагонистов на утомляемость нервно-мышечного аппарата весьма противоречивы. Так, достаточно давно установлена способность катехоламинов улучшать энергообеспечение мышечных волокон и доступность макроэргов в них [110, 850]. Сравнительно недавними исследованиями [516] показано, что однократное введение кленбутерола (80 мкг) людям приводит к увеличению уровней циркулирующей глюкозы, лактата, инсулина и жирных кислот в крови, а в более ранних работах установлена способность β_2 -адреноагонистов через усиление экспрессии NOR-1 изменять активность генов, активирующих окисление жирных кислот и модулирующих использование пирувата, что свидетельствует в пользу их стимулирующего влияния на окислительный метаболизм в скелетных мышцах [720]. Кроме того, известно, что стимуляция β_2 -адренорецепторов активирует определенные цАМФ-зависимые протеинкиназы, фосфорилирующие множество белков-мишеней, в том числе ферменты энергетического обмена в мышечных волокнах [934]. Установлена способность формотерола через активацию пути $G\beta\gamma - Akt - eNOS - sGC$ индуцировать митохондриальный биогенез в скелетных мышцах [311], что должно предопределять улучшение условий энергообеспечения мышечных волокон, а, значит, и их большую устойчивость к утомлению.

В то же время в исследованиях на изолированной камбаловидной мышце показано, что разные типы β_2 -адреноагонистов по-разному влияют на поглощение глюкозы мышечными волокнами (как стимулирующе, так и ингибирующе), и это влияние зависит еще и от дозы агониста, а также от того, какие сигнальные пути он активирует [691]. В частности,

стимулирующее влияние адреногонистов на поглощение глюкозы мышечными волокнами опосредуется активацией PI-3K, протеинкиназы MAPK, повышением уровня цАМФ в мышечных волокнах [691].

В литературе имеются и сообщения, согласно которым, несмотря на увеличение мышечной массы после длительного введения кленбутерола, работоспособность скелетной мышцы не обязательно улучшается, а в некоторых случаях даже ухудшается [389, 396, 502]. Так, в исследованиях на крысах, получавших в течение 21 дня кленбутерол (4 мг/кг), показана гипертрофия быстрой (длинный разгибатель пальцев) мышцы, переход от медленного к быстрому профилю типа волокон и увеличение абсолютной силы, в то время как относительная сила оставалась неизменной, а сопротивление утомляемости снижалось [849]. Аналогичные данные получены и в работе Dodd S.L. и соавт. [383] при введении крысам более низких доз кленбутерола (2 мг/кг, на протяжении 14 дней). В частности, обнаружено увеличение общей мышечной силы и максимальной скорости укорочения, но при этом отсутствие изменения относительной силы и увеличение мышечной утомляемости [383]. При этом выявлено, что кленбутерол вызывал снижение окислительной и гликолитической активности ферментов в икроножной и подошвенной мышцах, но не в камбаловидной [383].

Очевидно, столь выраженные противоречия литературных данных обусловлены использованием разными специалистами слишком отличающихся доз β_2 -адреномиметиков, разной длительностью их воздействия, разными типами β_2 -адреноагонистов, а также разным гистохимическим профилем анализируемых скелетных мышц. В наших исследованиях наблюдались признаки более высокой устойчивости *m. tibialis anterior* животных ФОРМ-групп к утомлению, которые еще раз доказывают отсутствие токсических эффектов применяемой нами дозы формотерола на организм в целом и скелетные мышцы в частности.

Формотерол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил типичные для ДМ-групп ухудшение параметров исходных (до утомляющей работы) одиночных сокращений мышцы и более выраженное, в сравнении с контролем, их изменение после выполнения утомляющей работы (таблицы 3.70, 3.71, рисунки 3.64, 3.65). Более того, подобно 60ФОРМ-группе, в 60ДМ+ФОРМ-группе латентный период одиночных сокращений укорачивался ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.70, рисунок 3.64) и, подобно ФОРМ-группам, изменение параметров одиночного сокращения мышцы после утомляющей работы у животных ДМ+ФОРМ-групп было даже в меньшей степени выражено, чем у контрольных крыс (таблицы 3.70, 3.71, рисунок 3.65).

Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.5.1), для животных ДМ+ФОРМ-групп не было характерно и уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы, амплитуды М-ответов и увеличения их длительности после выполнения утомляющей работы, типичных не только для крыс ДМ-групп, но и для контрольных особей (таблицы 3.62, 3.63, рисунок 3.54). Все эти факты указывают в пользу более высокой устойчивости мышцы животных ДМ+ФОРМ-групп к утомлению в сравнении не только с ДМ-группой, но и контрольными особями.

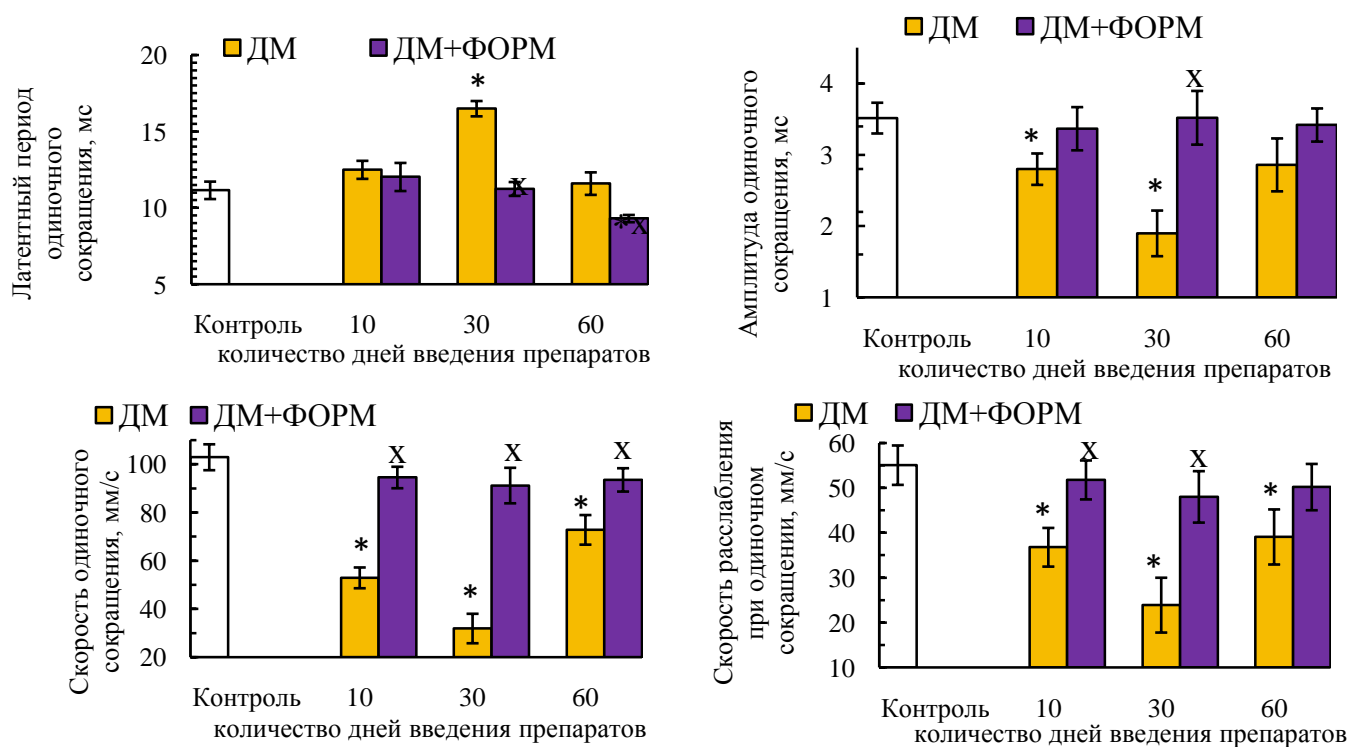


Рисунок 3.64 – Средние значения параметров одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Комплексное введение дексаметазона с формотеролом, как уже отмечалось ранее (см. пункт 3.5.1), предотвратило уменьшение количества активируемых ДЕ мышцы, типичное для 30ДМ- и 60ДМ-групп (таблица 3.63, рисунок 3.53). Кроме того, у животных 10ДМ+ФОРМ- и 30ДМ+ФОРМ-групп не отмечалось характерного для всех ДМ-групп уменьшения массы мышцы, тогда как спустя 60 дней комплексного применения дексаметазона с формотеролом масса мышцы все же снижалась (на 8 %, $p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.63, рисунок 3.53). Но это снижение массы мышцы у животных 60ДМ+ФОРМ-группы не сопровождалось уменьшением количества ее активируемых ДЕ и ухудшением параметров одиночных сокращений и М-ответов. Данные факты указывают в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений в мышце животных, получавших дексаметазон в комплексе с формотеролом.

Степень посттетанической потенциации и соотношение между амплитудой тетануса и одиночных сокращений во всех ДМ+ФОРМ-группах значимо не отличались от контроля (таблица 3.72, рисунок 3.66). Относительно нормальные значения этих параметров, а также отсутствие у животных ДМ+ФОРМ-групп типичного для ДМ-групп снижения скорости укорочения и расслабления при одиночных сокращениях свидетельствуют в пользу нехарактерности для них сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону, типичного для ДМ-групп.

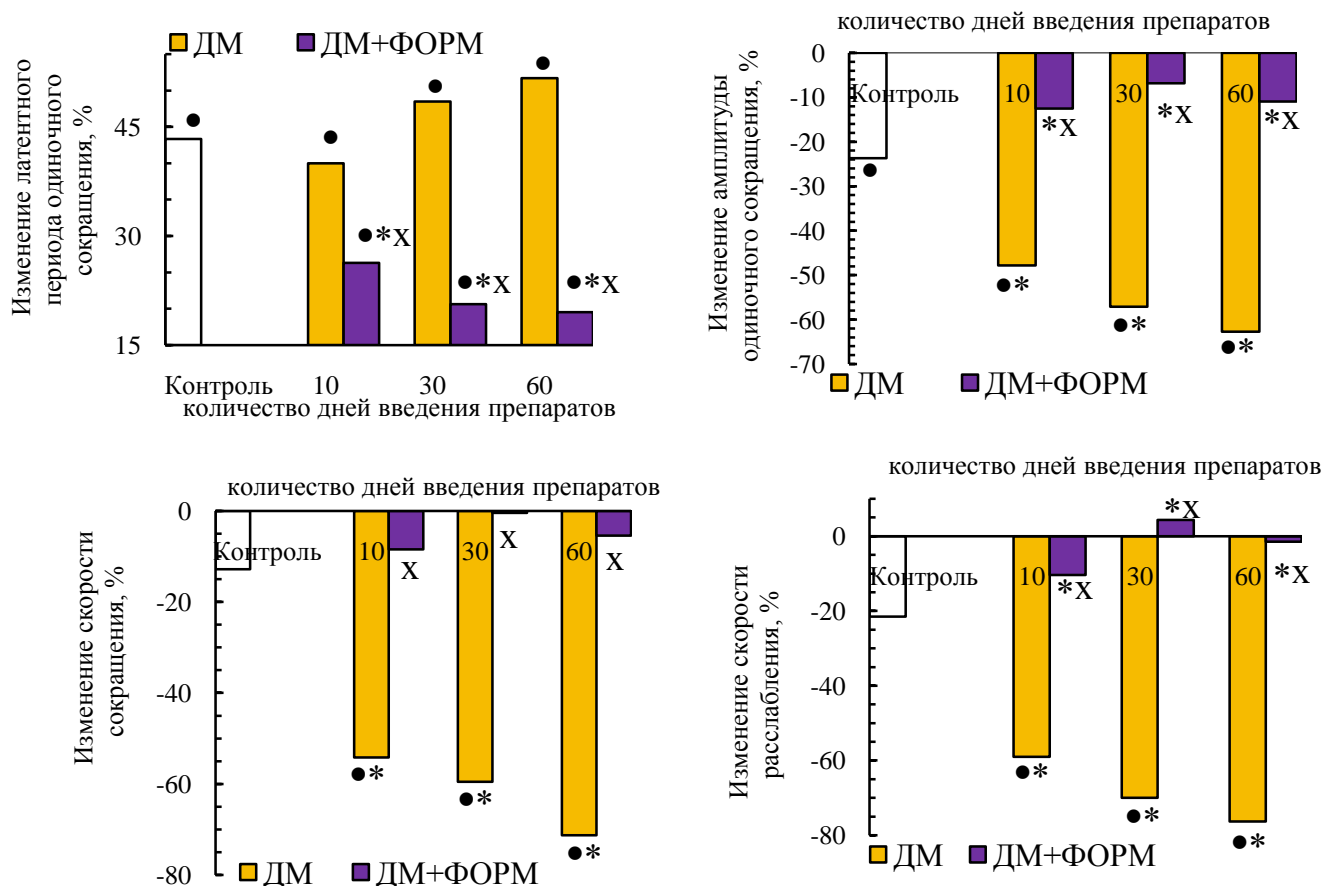


Рисунок 3.65 – Изменение параметров одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп после выполнения утомляющей работы (в % относительно исходного значения соответствующего параметра, принятого за 100 %)

Примечания – • – изменение значения параметра после утомляющей работы статистически значимо ($p < 0,05$) относительно соответствующего исходного значения, * – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в контрольной группе; x – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в ДМ-группе

Длительное изолированное применение формотерола обуславливало некоторое улучшение амплитудных и особенно временных параметров тетанического сокращения мышцы, а также повышение ее работоспособности. Так, несмотря на отсутствие значимых изменений амплитуды одиночного сокращения мышцы животных ФОРМ-групп, амплитуда тетанического ее сокращения при работе с внешними нагрузками 20 г и 70 г спустя 2-месячный период введения β_2 -адреноагониста значимо повышалась относительно контроля ($p < 0,05$, таблица 3.73).

Кроме того, спустя 30 и 60 дней изолированного применения формотерола отмечалось увеличение скорости развития тетанусов при раздражении малоберцового нерва стимулами нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с) в режиме работы скелетной мышцы как с малой (20 г), так и большей (70 г) внешними нагрузками ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.73). Данный факт указывает в пользу улучшения силовых характеристик мышцы, что позволило ей быстрее, в сравнении с контролем, развить необходимую силу для поднятия определенной внешней нагрузки.

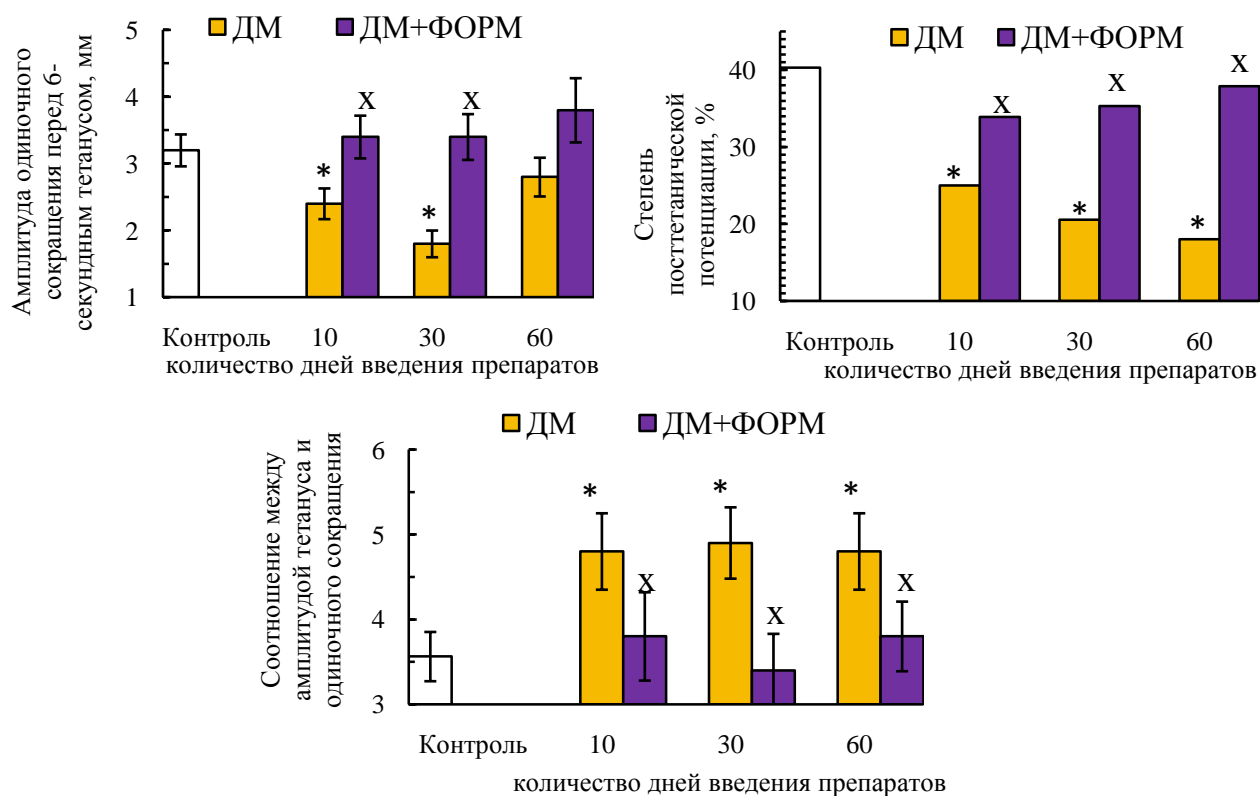


Рисунок 3.66 – Средние значения амплитуды одиночных сокращений мышцы (до 6-секундного тетануса), степени посттетанической потенциации и соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения у животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; ^X – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Наконец, для мышцы животных 30ФОРМ- и 60ФОРМ-групп было отмечено значимое относительно контроля укорочение периода полурасслабления после 6-секундного тетануса ($p < 0,05$, таблица 3.73).

При выполнении мышцей животных ФОРМ-групп утомляющей работы в режиме высокочастотного гладкого тетануса (70 имп/с, с внешней нагрузкой 70 г) выявлены следующие особенности в сравнении с контролем (таблица 3.74). Во-первых, для всех ФОРМ-групп было характерно удлинение периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля). Во-вторых, по окончании 2-месячного периода введения формотерола наблюдалось увеличение внешней работы мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля). В-третьих, спустя 30 и 60 дней изолированного применения формотерола имело место значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), увеличение абсолютной силы тетанического сокращения мышцы. Вместе с тем, удельная сила сокращения, рассчитанная с учетом массы скелетной мышцы, у животных 30ФОРМ- и 60ФОРМ-групп значимо не отличалась от контроля.

Таблица 3.73 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитудных и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп, при внешних нагрузках 20 г и 70 г

Группа животных	Внешняя нагрузка – 20 г			Внешняя нагрузка – 70 г		
	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс
К	11,4±1,24	4,2±0,37	131,0±12,70	9,6±1,07	3,3±0,30	92,4±8,27
10ФОРМ	9,2±0,96	5,1±0,39	123,4±13,42	9,1±1,02	4,0±0,43	87,6±8,97
10ДМ+ФОРМ	12,8±1,13	4,9±0,43	137,8±13,98	9,5±0,99	3,4±0,33	98,7±9,28
30ФОРМ	10,5±1,13	5,8±0,51 [+34*]	94,2±9,87 [-28*]	10,7±0,95	4,9±0,51 [+49*]	65,6±7,98 [-29*]
30ДМ+ФОРМ	11,5±1,12	6,0±0,61 [+38*]	119,2±14,36	10,9±0,83	4,5±0,48 [+39*]	79,8±8,36
60ФОРМ	14,8±0,82 [+30*]	6,1±0,63 [+41*]	93,5±9,26 [-29*]	13,5±0,79 [+37*]	4,7±0,51 [+42*]	66,2±6,93 [-28*]
60ДМ+ФОРМ	14,7±0,76 [+29*]	7,0±0,67 [+61*]	107,8±12,89	12,6±0,72 [+31*]	4,5±0,43 [+37*]	87,3±9,36

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таблица 3.74 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) силовых и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп в момент выполнения утомляющей работы с внешней нагрузкой 70 г

Группа животных	Внешняя работа, мышцы мДж	Сила тетанического сокращения, мН	Удельная сила сокращения, мН/100 мг массы мышцы	Длительность удержания максимальной амплитуды тетанического сокращения, с	Длительность снижения амплитуды сокращения на 50 % относительно максимальной, с
Контроль	6,5±0,78	0,80±0,12	0,20±0,03	3,8±0,40	9,0±1,12
10ФОРМ	6,3±0,74	1,18±0,22	0,29±0,05	5,8±0,79 [+54*]	15,2±1,09 [+69*]
10ДМ+ФОРМ	6,8±0,72	1,07±0,18	0,26±0,04	3,9±0,12	10,9±1,16
30ФОРМ	7,5±0,67	1,34±0,22 [+68*]	0,28±0,05	6,1±0,68 [+62*]	15,2±0,85 [+69*]
30ДМ+ФОРМ	7,7±0,52	1,13±0,19	0,29±0,05	5,46±0,81	11,0±0,92
60ФОРМ	9,3±0,52 [+43*]	1,53±0,29 [+91*]	0,30±0,06	5,6±0,66 [+50*]	17,2±0,64 [+91*]
60ДМ+ФОРМ	8,9±0,31 [+36*]	1,26±0,27	0,34±0,08	7,0±0,48 [+86*]	11,3±0,94

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таким образом, длительная адренергическая стимуляция, моделируемая путем подкожного введения формотерола в наномолярной дозе (1,5 мкг/кг/сутки), обуславливала некоторое улучшение, в первую очередь, временных параметров тетанического сокращения мышцы и ее работоспособности, тогда как увеличение амплитуды тетанусов отмечалось только спустя 2-месячный период введения β_2 -адреноагониста, а удельная сила тетанического сокращения не претерпевала значимых изменений.

Полученные нами данные отчасти согласуются с результатами исследований других специалистов, показавших, что адреналин и β -адреноагонисты в концентрациях 0,1-30 мкМ увеличивают пиковую силу сокращения скелетной мышцы (положительный инотропный эффект) и сокращают расслабление медленно сокращающихся мышц (положительный лузитропный эффект) [310]. Так, в исследованиях на людях показано, что даже однократная ингаляция формотерола (54 мкг) перед спринтом приводит к увеличению после спринта скорости гликогенолиза и гликолиза в четырехглавой мышце бедра, пиковой, средней и конечной мощности, а также пиковой силы сокращения [531]. В исследованиях на мышах выявлено, что хроническое введение кленбутерола усиливало сократительную силу длинного разгибателя пальцев (быстрой мышцы) [552].

В экспериментах на крысах по изучению эффективности формотерола в ослаблении выраженности возрастной саркопении установлено, что введение формотерола (в дозе 25 мкг/кг/сутки, внутривентриально, на протяжении 4-х недель) увеличивало мышечную массу длинного разгибателя пальцев и способность этой мышцы наращивать силу [785]. В то же время, в исследованиях на крысах, получавших в течение 21 дня кленбутерол (4 мг/кг), наряду с гипертрофией быстрой (длинный разгибатель пальцев) мышцы и увеличением ее абсолютной силы, показано, что относительная сила оставалась неизменной, а сопротивление мышцы утомлению снижалось [849]. Аналогичные результаты получены в работе Dodd S.L. и соавт. [383], в которой показано, что введение крысам кленбутерола (2 мг/кг, на протяжении 14 дней) приводило к увеличению общей мышечной силы и максимальной скорости укорочения, но при этом отсутствию изменений относительной силы и увеличению мышечной утомляемости.

Вместе с тем, в исследованиях других авторов [470] установлено, что формотерол в относительно невысокой дозе (25 мкг/кг/сутки) увеличивал мышечную массу и средний размер мышечных волокон длинного разгибателя пальцев и камбаловидной мышцы, а также максимальную способность этих мышц производить силу как у мышей дикого типа, так и мышей mdx (с моделью мышечной дистрофии Дюшенна), но при этом не приводил к повышению утомляемости, что характерно для более высоких доз β_2 -адреноагонистов. В то же время в работе Ру G. и соавт. [747] показано, что длительное введение (на протяжении 21 дня) в организм крыс кленбутерола существенно не отразилось на сократительной способности быстрой мышцы (*m. digitorum longus*), но привело к значительному изменению кинетики ее сокращения и расслабления.

В ряде работ не выявлено положительного эргогенного эффекта β_2 -адреноагонистов на скелетные мышцы. Так, в исследованиях на нормальных мышах и мышах mdx показано, что длительное введение кленбутерола (2 мг/кг/сутки, на протяжении 20 недель) вызывало умеренное увеличение массы быстрой (длинный разгибатель пальцев) и медленной (камбаловидной) мышцы, но не повлияло на абсолютную или удельную силу или нормализованную выходную мощность у мышей дикого типа, тогда как у мышей mdx абсолютная выходная мощность в длинном разгибателе пальцев возрастала [615]. Аналогичные результаты получены и в более ранней работе этих же авторов [616], в которой кленбутерол (1,5-2 мг/кг в день с питьевой водой) крысам вводили на протяжении года и установили увеличение массы сердца и быстрых и медленных скелетных мышц, но при этом отсутствие каких-либо изменений в нормализованной силе или выходной мощности.

Более того, в некоторых исследованиях выявлено даже снижение силы мышц после введения β_2 -адреноагонистов. Так, на изолированных быстрых и медленных мышечных волокнах скелетной мышцы мышей показано снижение генерируемой ими силы под действием β_2 -адреноагонистов пролонгированного действия (формотерола и кленбутерола) [648]. На крысах, получавших кленбутерол (4 мг/кг/сутки), показано снижение константы скорости развития силы и константы медленной и быстрой скорости расслабления в быстрой мышце (длинном разгибателе пальцев) [747]. Установлено также, что высокие дозы кленбутерола (10-50 мкмоль/л) вызывают частотно-зависимую (10-80 Гц) потерю силы и внутриклеточной концентрации кальция во время тетанической стимуляции мышечных волокон [477]. В литературе имеются и сообщения, согласно которым, несмотря на увеличение мышечной массы после хронического введения кленбутерола, работоспособность скелетной мышцы не обязательно улучшается, а в некоторых случаях даже ухудшается [389, 396, 502].

Некоторые исследователи указывают в пользу зависимости эргогенного эффекта β_2 -адреноагонистов от возраста животных. Так, в исследованиях на молодых и старых крысах показано, что кленбутерол (2 мг/кг, в течение 28 дней) вызывал увеличение площади поперечного сечения и удельной силы (рассчитанной на единицу площади поперечного сечения) диафрагмы старых крыс, тогда как у молодых крыс удельная сила существенно не изменялась [851].

Таким образом, согласно результатам исследований других авторов, эргогенный эффект β_2 -адреноагонистов в некоторой степени зависит от типа адреномиметика и его дозы, гистохимического профиля скелетной мышцы и ее исходного функционального состояния, возраста животных и многих других обстоятельств. В наших исследованиях получены данные относительно увеличения спустя 30-60 дней введения формотерола в относительно низкой дозе (1,5 мг/кг/сутки) скорости развития тетанусов при раздражении нервно-мышечного аппарата стимулами нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с), укорочения периода полурасслабления скелетной мышцы после тетануса, увеличения абсолютной силы ее тетанического сокращения на фоне отсутствия существенных изменений удельной силы. При этом на протяжении всего

периода введения формотерола (от 10 до 60 дней) наблюдалось удлинение периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы, косвенно свидетельствующее в пользу повышения ее устойчивости к утомлению.

Формотерол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, нивелировал негативное влияние синтетического ГК на параметры тетанического сокращения скелетной мышцы. В пользу этого свидетельствуют следующие факты. Во-первых, спустя 30 дней комплексного применения дексаметазона и формотерола не наблюдалось типичного для 30ДМ-группы уменьшения амплитуды и скорости развития тетануса с внешней нагрузкой 70 г (таблица 3.73, рисунок 3.67).

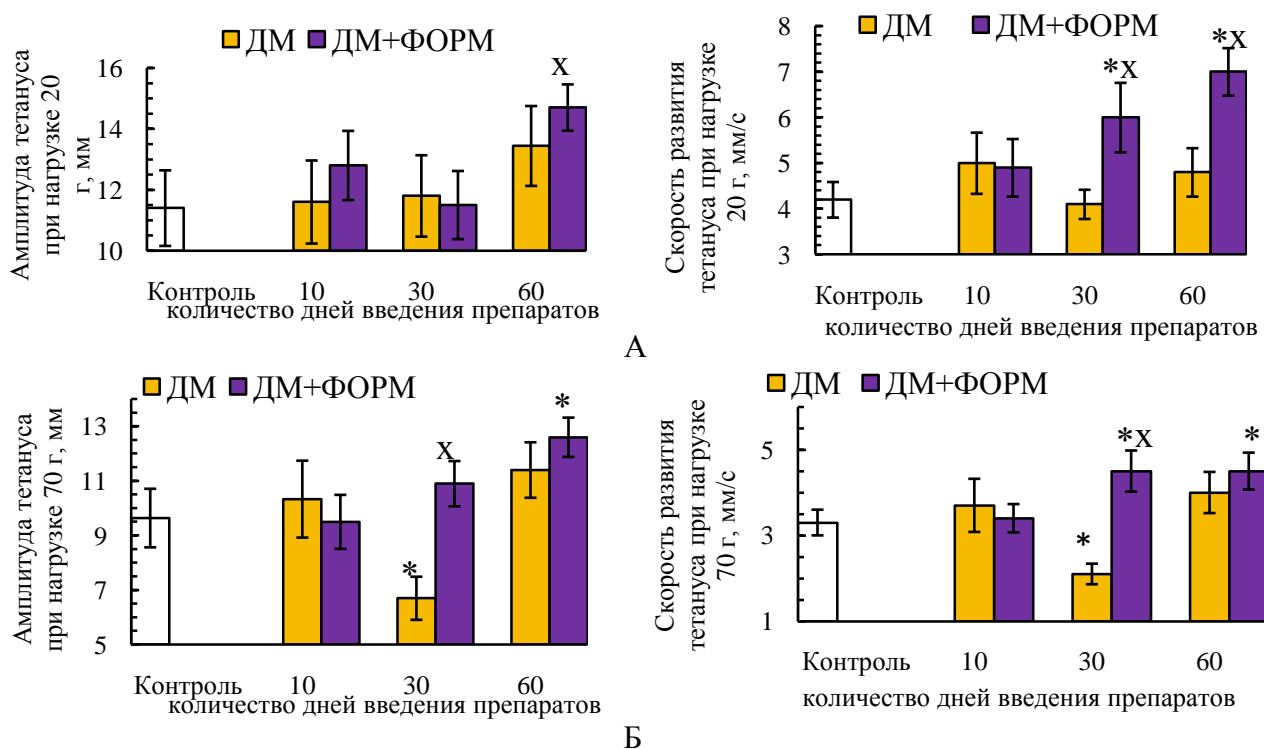


Рисунок 3.67 – Средние значения амплитуды и скорости развития тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп при внешней нагрузке 20 г (А) и 70 г (Б) Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Во-вторых, для животных ДМ+ФОРМ-групп не было характерно отмеченного в 30ДМ-группе снижения внешней работы мышцы и типичного для 30ДМ- и 60ДМ-групп уменьшения абсолютной силы тетанического сокращения (таблица 3.74, рисунок 3.68). В-третьих, у крыс 30ДМ+ФОРМ- и 60ДМ+ФОРМ-групп не наблюдалось типичного для 30ДМ- и 60ДМ-групп укорочения относительно контроля периода максимальной работоспособности мышцы (таблица 3.74, рисунок 3.69).

Более того, подобно ФОРМ-группам, некоторые параметры тетанического сокращения мышцы у животных ДМ+ФОРМ-групп улучшались в сравнении с контролем. Так, спустя 30 и 60 дней комплексного применения дексаметазона с формотеролом наблюдалось типичное и для

30ФОРМ- и 60ФОРМ-групп увеличение скорости развития тетанусов ($p < 0,05$ относительно контроля) при раздражении малоберцового нерва стимулами нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с, таблица 3.73, рисунок 3.67).

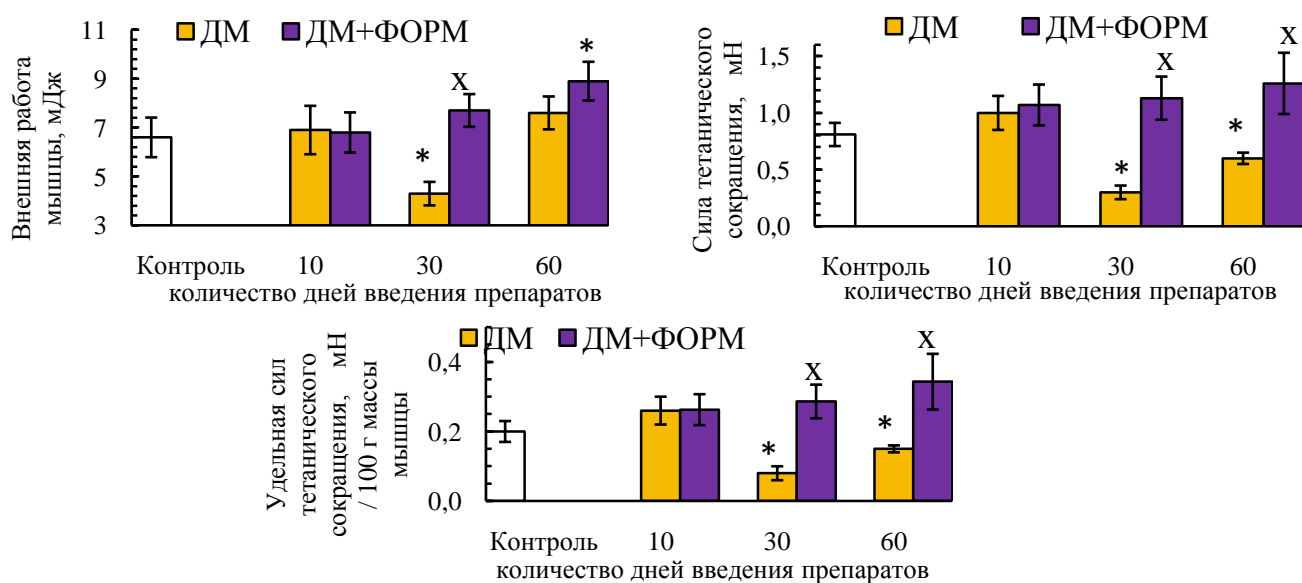


Рисунок 3.68 – Средние значения силовых параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; ^x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

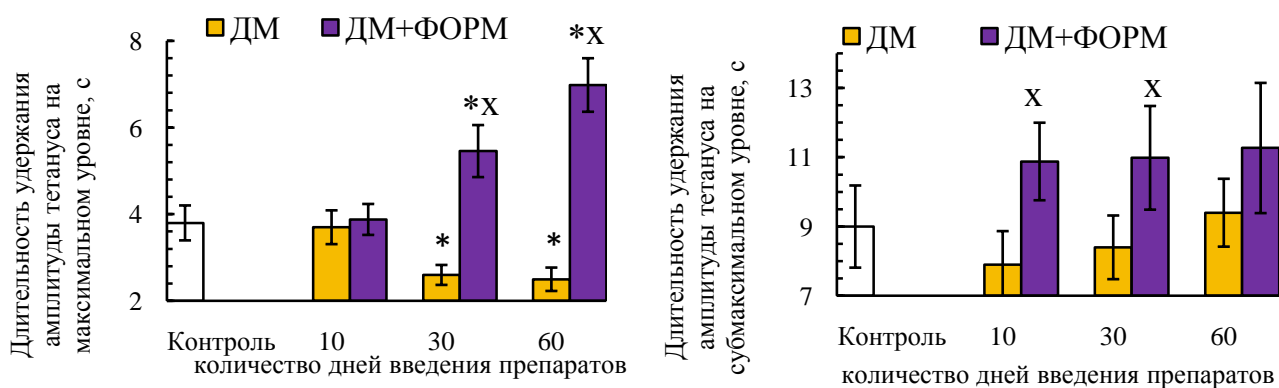


Рисунок 3.69 – Средние значения параметров работоспособности мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; ^x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Кроме того, подобно 60ФОРМ-группе, у крыс 60ДМ+ФОРМ-группы отмечалось увеличение амплитуды тетануса как при работе мышцы с меньшей (20 г), так и большей (70 г) внешней нагрузкой ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.73, рисунок 3.67). Наконец,

спустя 60 дней комплексного применения дексаметазона с формотеролом, подобно 60ФОРМ-группе, имело место увеличение ($p < 0,05$ относительно контроля) внешней работы мышцы и продолжительности периода максимальной работоспособности в момент ее тетанического сокращения с нагрузкой 70 г (таблица 3.74, рисунки 3.68, 3.69).

В то же время, в отличие от ФОРМ-групп, у животных ДМ+ФОРМ-групп не отмечалось укорочения периода полурасслабления скелетной мышцы после тетануса (таблица 3.73, рисунок 3.70), удлинения периода субмаксимальной работоспособности мышцы и увеличения абсолютной силы тетанического сокращения (таблица 3.74, рисунки 3.68, 3.69). Данные факты указывают в пользу того, что не все позитивные эффекты β_2 -адреноагонистов на нервно-мышечный аппарат могут полноценно проявиться в условиях длительного введения терапевтических доз ГК.

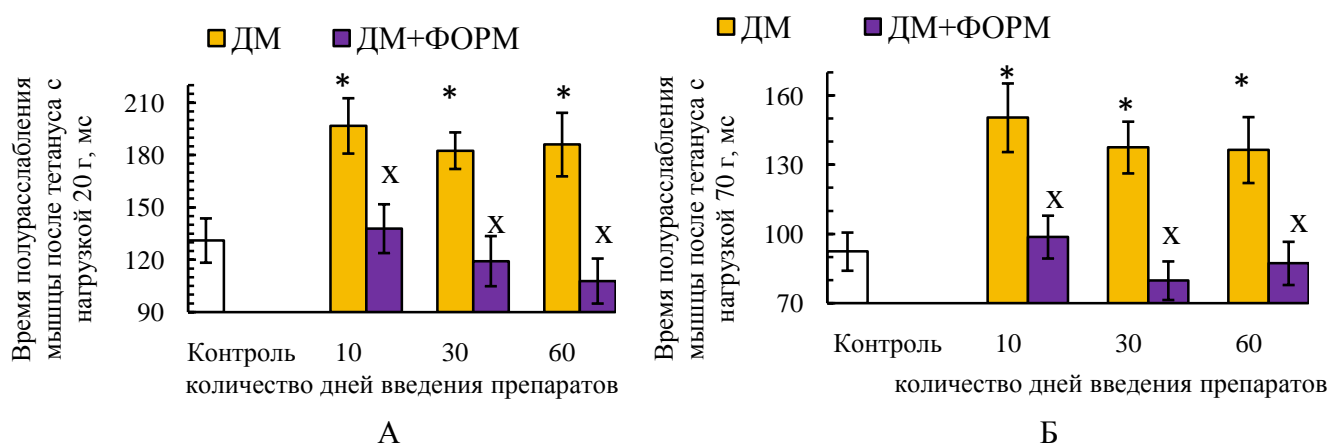


Рисунок 3.70 – Средние значения времени полурасслабления после тетануса мышцы животных контрольной, ДМ- и ДМ+ФОРМ-групп при внешней нагрузке 20 г (А) и 70 г (Б)

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Наблюдаемое нами улучшение некоторых параметров тетанического сокращения мышцы у животных ДМ+ФОРМ-групп, по всей видимости, вызывалось формотеролом, поскольку было характерно и для крыс ФОРМ-групп. Вместе с тем, в литературе встречаются сведения [32, 114] относительно способности ГК, особенно при длительном введении, увеличивать экспрессию в тканях-мишенях адренергических рецепторов, что должно обуславливать повышение их чувствительности к катехоламинам. С другой стороны, β_2 -адреноагонисты способны стимулировать транслокацию GR в ядро, что приводит к усилению ГК-индуцированной транскрипции генов [276] и соответственно усилению эффектов ГК на ткани-мишени. Иными словами, ГК и катехоламины обладают способностью взаимопотенцировать эффекты друг друга на некоторые структуры. Как следствие, при комплексном введении катехоламинов и ГК следует ожидать более выраженный эффект катехоламинов, по сравнению с тем, что имеет место при изолированной адренергической стимуляции. И, действительно, в литературе встречаются указания относительно

взаимопотенцирующего инотропного эффекта синтетического ГК будесонида и формотерола на диафрагму животных при однократном их введении [839].

В наших исследованиях, у животных, подвергавшихся комбинированному введению дексаметазона и формотерола, существенных различий в исследуемых параметрах функционального состояния мышцы (в том числе и временных параметрах тетанического сокращения) по сравнению с ФОРМ-группами выявлено не было. В основе данного обстоятельства могут лежать две причины.

Во-первых, при длительном совместном введении ГК с катехоламинами хроническая адренергическая стимуляция может вызывать некоторую десенситизацию адренергических рецепторов, в результате чего существенного повышения плотности адренорецепторов в тканях-мишенях под действием ГК не достигается. И, действительно, в литературе имеются сведения относительно снижения экспрессии мРНК β_2 -адренорецепторов в быстро сокращающихся мышцах (длинном разгибателе пальцев) у крыс, получавших кленбутерол (1 мг/кг/сутки, в течение 10 дней, подкожно), без изменения экспрессии в медленно сокращающихся мышцах [800]. Более того, этими специалистами выявлено также, что введение кленбутерола значительно снижает и экспрессию мРНК фактора регуляции транскрипции β_2 -адренорецепторов – GR и фактора стабилизации мРНК (антиген Nu R) – в быстрых мышцах (в частности, длинном разгибателе большого пальца) без изменения таковых в медленной (камбаловидной) мышце. Эти результаты предполагают, что зависящие от типа мышечного волокна эффекты кленбутерола на экспрессию мРНК β_2 -адренорецепторов тесно связаны с подавлением экспрессии мРНК транскрипционных и посттранскрипционных регуляторных факторов для уровней мРНК β_2 -адренорецепторов, в том числе и рецептора для ГК. Соответственно, длительная адренергическая стимуляция может не только изменять чувствительность тканей к адреноагонистам, но и к ГК, а также эффективность влияния ГК на ткани-мишени, в частности, предопределяя постепенное ослабление эффектов ГК на скелетные мышцы быстрого типа. Более того, согласно данным других специалистов [539] длительное введение дексаметазона само по себе ослабляет экспрессию GR в быстрых мышцах (в частности, длинном разгибателе пальцев) без изменения экспрессии мРНК β_1 -, β_2 - и β_3 -адренорецепторов. Все эти сложные взаимовлияния ГК и β_2 -адреноагонистов на экспрессию собственных и гетерологичных рецепторов могли отчасти предопределить примерно одинаковую степень изменения исследуемых параметров мышцы у животных ФОРМ- и ДМ+ФОРМ-групп без эффекта взаимоусиления.

Во-вторых, длительное введение терапевтических доз дексаметазона на фоне адренергической стимуляции могло вызывать некоторые дистрофические, энергетические и функциональные изменения в исследуемой мышце, делающие невозможным полноценную потенциацию эффектов ГК и катехоламинов на ее волокна даже при условии увеличения под влиянием ГК плотности адренергических рецепторов в них.

По всей видимости, оба эти обстоятельства могли послужить причиной отсутствия более выраженного улучшения параметров тетанического сокращения и работоспособности мышцы у крыс ДМ+ФОРМ-групп, в сравнении с ФОРМ-группами.

Подводя итог данной части наших исследований, необходимо отметить, что введение формотерола в комплексе с дексаметазоном не только предотвратило ухудшение амплитудных и скоростных параметров тетанического сокращения мышцы, типичное для ДМ-групп, а даже обусловило некоторое их улучшение, в сравнении с контролем, что было характерно и для ФОРМ-групп.

Способность β_2 -адреноагонистов ослаблять некоторые проявления стероидной миопатии выявлена и в работах других специалистов [497, 515, 722, 904], в которых показана преимущественно эффективность β -адреноагонистов в предотвращении снижения мышечной массы, вызванной введением дексаметазона. Однако, собственно атрофия скелетных мышц является не единственным патогенетическим звеном сложного генеза стероидной миопатии. Более того, установлено, что чрезмерная гипертрофия мышечных волокон, в том числе, очевидно, индуцированная и высокими дозами β_2 -адреноагонистов, может оказывать неблагоприятное влияние на их функциональные отправления. В частности, в исследованиях на крысах, которых подвергали физической нагрузке и вводили ингибитор фактора, активируемого гипоксией (ингибитор HIF3 α), способствующий гипертрофии мышечных волокон, показано увеличение толщины икроножной мышцы и уменьшение степени снижения ее массы, вызванное физической нагрузкой, в сравнении с просто плававшими животными, но при этом наблюдалось увеличение степени деструкции миофибрилл и гипертрофия митохондрий без существенной их гиперплазии [71], что обуславливало нарастание дистрофических изменений в мышечных волокнах. Иными словами чрезмерная гипертрофия мышечных волокон может ухудшить их функциональное состояние из-за затруднения нормальной диффузии кислорода и метаболитов.

В наших исследованиях применялась очень низкая (наномолярная) доза β_2 -адреноагониста формотерола, который, согласно литературным данным [782], может вызывать анаболический ответ в скелетных мышцах даже в очень низких дозах, с меньшим воздействием на сердце и сердечно-сосудистую систему, по сравнению с β -адреноагонистами старого поколения (такими как фенотерол и кленбутерол). При этом оценка функциональных параметров скелетной мышцы смешанного типа с преимущественным преобладанием быстрых мышечных волокон не выявила существенного ухудшения параметров М-ответа, состояния синаптической передачи, уменьшение количества активируемых ДЕ мышцы, ухудшение параметров одиночного и тетанического сокращений, типичные для ДМ-групп. Напротив, для мышцы животных, получавших пару препаратов (дексаметазон + формотерол), было отмечено увеличение, в сравнении с контролем, скорости развития тетануса спустя 30-60 дней введения, внешней работы мышцы и продолжительности периода максимальной ее работоспособности спустя 2-месячный период введения препаратов. Кроме того, для мышцы животных ДМ+ФОРМ-групп была характерна более высокая, в сравнении с контролем, устойчивость к утомлению и большая скорость восстановления после утомления. Несмотря на то, что спустя 60 дней комплексного применения дексаметазона с формотеролом масса мышцы снижалась, но сократительные ее параметры к этому сроку не только не ухудшались, а даже улучшались в сравнении с контролем. В связи с этим вполне вероятно, что уменьшение массы мышцы у животных 60ДМ+ФОРМ-группы могло быть вызвано уменьшением

содержания жиров в ней, а не собственно дистрофическими изменениями мышечных волокон, тем более, что способность β_2 -адреноагонистов усиливать липолиз в скелетных мышцах и, как следствие, уменьшать содержание липидов в них подтверждена в работах других специалистов [516, 719, 720, 895, 934]. На наш взгляд, такие положительные эффекты формотерола отчасти обусловлены применением его в невысокой дозе, поскольку, согласно мнению некоторых специалистов [470], высокие дозы β -адреноагонистов приводят к снижению работоспособности и повышению утомляемости скелетных мышц.

3.6 Оценка эффективности аргинина и умеренной физической нагрузки, применяемых по отдельности и в комплексе, в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на нервно-мышечный аппарат

3.6.1 Модуляция аргинином, физической нагрузкой и их комбинацией эффектов дексаметазона на параметры М-ответа передней большеберцовой мышцы при разных режимах стимуляции нервно-мышечного аппарата

Модуляция аргинином, физической нагрузкой и их комбинацией эффектов дексаметазона на параметры одиночного М-ответа *m. tibialis anterior*. Эффекты аргинина. Длительно вводимый (на протяжении 30-60 дней) аргинин определенным образом повлиял как на исходные параметры М-ответа *m. tibialis anterior*, так и на степень их изменения после утомляющей работы в сравнении с контролем (образцы записей М-ответов животных АРГ-, ДМ+АРГ-, ПЛАВ-, ДМ+ПЛАВ-, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп приведены на рисунке 3.71).

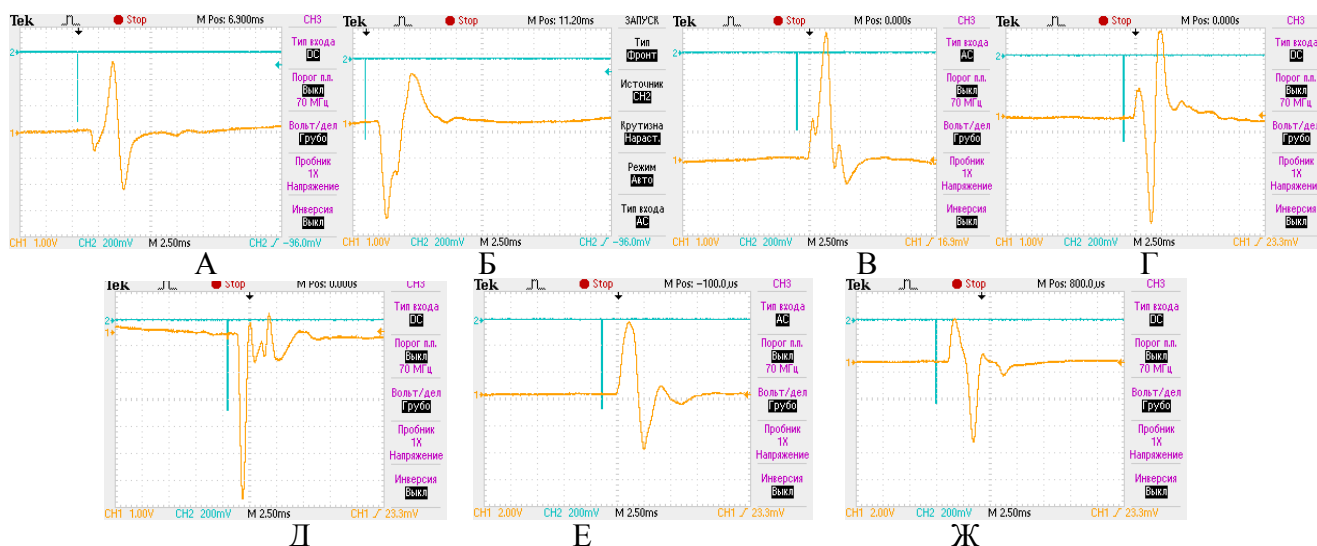


Рисунок 3.71 – Образцы записей одиночных М-ответов *m. tibialis anterior* контрольного животного (А) и крыс, подвергавшихся на протяжении 30 дней: введению аргинина (Б), дексаметазона в комплексе с аргинином (В), плаванию (Г), дексаметазона в комплексе с плаванием (Д), аргинина в комплексе с плаванием (Е), дексаметазон в комплексе с аргинином и плаванием (Ж)

Примечания – по каналу 2 (CH2) показана отметка времени, по каналу 1 (CH1) – запись М-ответа

Так, спустя 30 и 60 дней изолированного введения аргинина наблюдалось значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение амплитуды М-ответов на фоне неизменной длительности (таблица 3.75), что может быть связано, как с повышением возбудимости и степени синхронизации возбуждения в мышце, так и с увеличением диаметра мышечных волокон вследствие более выраженных анаболических процессов в них и ускоренного роста под влиянием аргинина. В пользу возможной гипертрофии мышечных волокон *m. tibialis anterior* животных 30АРГ- и 60АРГ-групп косвенно свидетельствует и увеличение ее массы (таблица 3.76).

Таблица 3.75 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров М-ответа мышцы животных контрольной, ДМ+АРГ- и АРГ-групп

Группа животных	Параметры М-ответа							
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс		% полифазных потенциалов	
	исходный	после УР	исходная	после УР	исходная	после УР	исходный	после УР
Контроль	1,2±0,05	1,4±0,08	2,9±0,33	1,8±0,14 (-38•)	5,9±0,41	7,8±0,69, (+32•)	0	0
10АРГ	1,3±0,06	1,4±0,09	3,1±0,43	3,0±0,40	6,5±0,57	9,2±1,02, (+42•)	0	0
10ДМ+АРГ	1,3±0,06	1,6±0,08, (+27•)	2,7±0,34	2,3±0,25	7,0±0,68	9,8±0,80, (+40•)	20	0
30АРГ	1,3±0,07	1,4±0,08	4,4±0,34 [+54*]	3,9±0,30 [+116*]	6,9±0,48	9,7±0,85, (+41•)	0	0
30ДМ+АРГ	1,3±0,04	1,6±0,07 (+28•), [+18*]	3,5±0,38	2,8±0,21 [+55*]	8,2±0,58 [+38*]	11,0±0,85 (+35•), [+40*]	50	10
60АРГ	1,2±0,03	1,4±0,08	4,6±0,41	3,9±0,34 [+120*]	6,8±0,57	9,7±0,85, (+42•)	0	0
60ДМ+АРГ	1,3±0,05	1,6±0,07 (+23•), [+17*]	3,4±0,37	2,9±0,33 [+60*]	8,0±0,77 [+35*]	11,0±1,09, (+38•), [+41*]	40	20

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Кроме того, для животных всех АРГ-групп не было характерно типичного для контроля снижения амплитуды М-ответов и количества активируемых ДЕ после выполнения утомляющей работы относительно исходных значений (таблицы 3.75, 3.76), что указывает в пользу более высокой устойчивости мышцы животных АРГ-групп к утомлению и большей скорости ее восстановления после утомления.

В основе более быстрого, в сравнении с контролем, восстановления мышцы животных АРГ-групп после утомления может лежать способность аргинина повышать мышечный кровоток [277] и соответственно доступность кислорода и субстратов окисления для мышечных волокон [795], регулировать содержание глюкозы в крови во время выполнения мышечных нагрузок, усилить энергетический обмен в мышечных волокнах и уменьшать молочнокислый ацидоз [277]. В

сравнительно недавних исследованиях установлена способность малых концентраций NO и соответственно L-аргинина, как донатора NO, усиливать клеточное дыхание через активацию пути гуанилатциклаза – цГМФ – протеинкиназа G-SS, который приводит к активации митохондриальных ферментов [72, 73].

Таблица 3.76 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы и количества активируемых ДЕ мышцы животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц	
		исходное (до УР)	после УР
К	399,8±6,81	14,1±1,21	10,4±0,91 (-26●)
10АРГ	399,7±8,93	14,6±1,28	13,7±1,01, [+31*]
10ДМ+АРГ	394,2±7,38	13,3±1,08	11,7±1,04
30АРГ	454,3±7,79, [+14*]	16,0±1,17	14,6±1,26, [+40*]
30ДМ+АРГ	398,0±9,32	12,0±1,27	9,75±0,95
60АРГ	520,5±9,77, [+30*]	17,4±1,55	16,2±1,25, [+56*]
60ДМ+АРГ	409,1±11,58	12,5±1,25	12,4±1,23

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после выполнения утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Повышение устойчивости скелетной мышцы к утомлению под действием аргинина может быть обусловлено и тем, что он используется в организме для синтеза креатина – предшественника креатинфосфата, обеспечивающего быстрый ресинтез АТФ в мышечных волокнах, и как источник орнитина в цикле мочевины, что обеспечивает быстрое обезвреживание аммиака и способствует повышению физической работоспособности организма [741]. Кроме того, L-аргинин приводит к перенаправлению дезаминирования АМФ в сторону его дефосфорилирования, что обуславливает образование аденозина и может увеличивать регенерацию АТФ в мышечных волокнах при физической нагрузке за счет активации пути АМР-киназы [495].

Аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, модулировал некоторые эффекты синтетического ГК как на параметры исходных М-ответов мышцы, так и на степень их изменения после утомляющей работы. Так, у крыс 10ДМ+АРГ-группы не наблюдалось первоначального облегчающего эффекта дексаметазона на синаптическую передачу, в пользу чего свидетельствует отсутствие у них укорочения относительно контроля латентного периода М-ответа, типичное для 10ДМ-группы (таблица 3.75, рисунок 3.72). Отчасти это может быть связано со способностью метаболита аргинина – NO – угнетать секрецию ацетилхолина и модифицировать работу потенциалзависимых Ca^{2+} -активируемых калиевых каналов пресинаптической нервной терминали в нервно-мышечных синапсах [83]. В то же время в работе других авторов установлено и непосредственное, не связанное с NO, дозозависимое влияние аргинина на квантовую секрецию

медиатора в нервно-мышечных синапсах лягушки: доза L-аргинина в 100 мкМ угнетала вызванную секрецию медиатора, тогда как доза в 1000 мкМ – напротив, стимулировала эту секрецию [185]. Применяемые нами дозы аргинина соответствовали умеренным терапевтическим для человека, в связи с чем, они скорее должны были оказывать ингибирующий эффект на секрецию медиатора, чем активирующий, если, конечно, такие эффекты реализуются в синапсах гомойотермов *in vivo*.

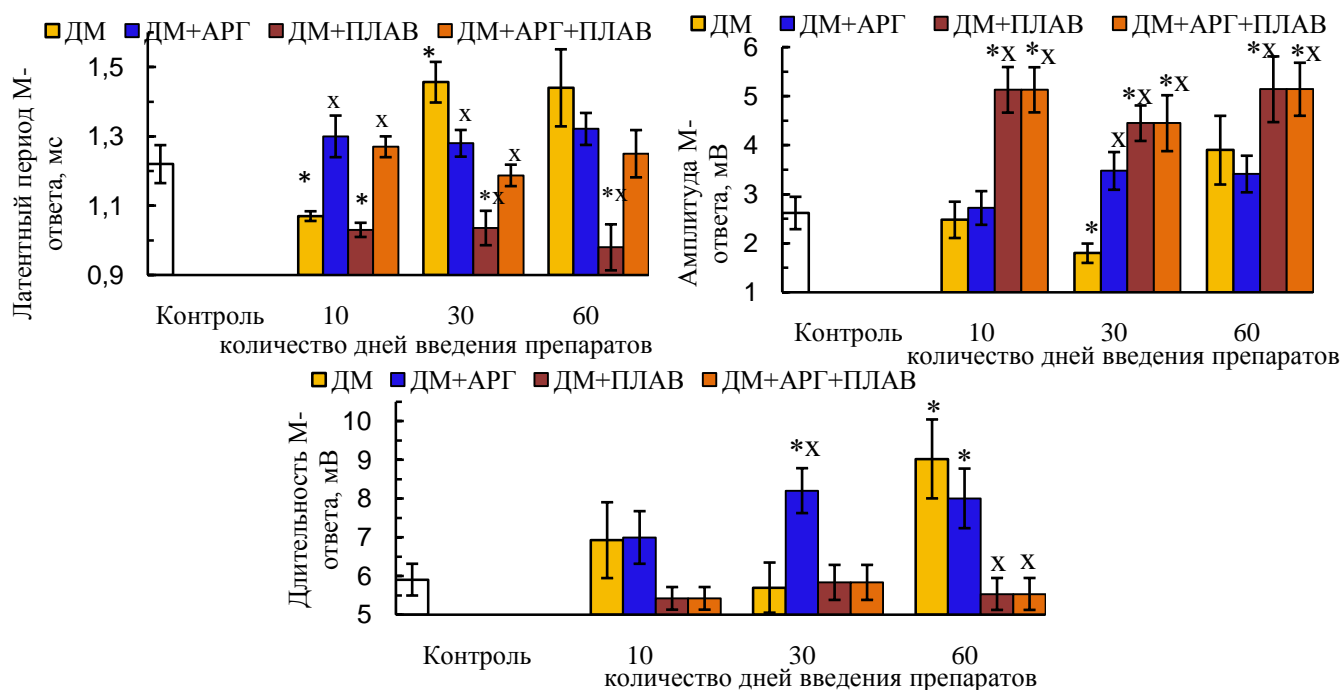


Рисунок 3.72 – Средние значения параметров М-ответа мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; ^x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Спустя 30 дней введения пары препаратов (дексаметазон + аргинин) аргинин предотвратил типичные для 30ДМ-группы удлинение латентного периода и уменьшение амплитуды М-ответов (таблица 3.75, рисунок 3.72). В то же время, для крыс 30ДМ+АРГ-группы было характерно не типичное для 30ДМ-группы увеличение длительности М-ответа (на 38 %, $p < 0,05$ относительно контроля), которое сохранялось и спустя 60 дней введения пары препаратов и наблюдалось также в 60ДМ-группе (таблица 3.75, рисунок 3.72).

Вместе с тем, аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил уменьшение массы мышцы, типичное для всех ДМ-групп, и количества активируемых ДЕ, отмеченное в 30ДМ- и 60ДМ-группах (таблица 3.76, рисунок 3.73). Данный факт косвенно указывает в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений в мышце животных, получавших дексаметазон в комплексе с аргинином. В связи с этим возможной причиной удлинения М-ответов у крыс 30ДМ+АРГ- и 60ДМ+АРГ-групп, вероятнее всего, является некоторая десинхронизация проведения возбуждения по терминалям нервных или собственно мышечных волокон.

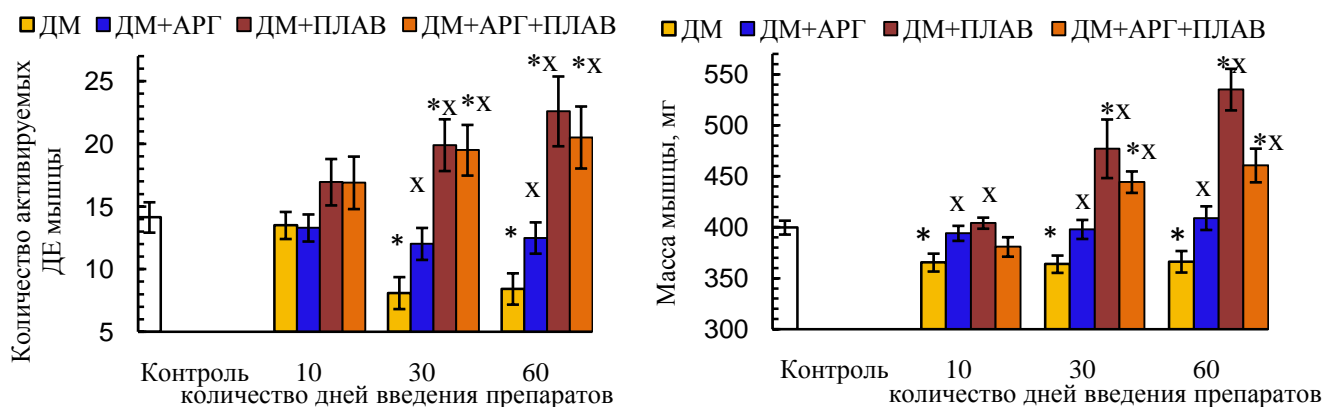


Рисунок 3.73 – Средние значения массы и количества активируемых ДЕ мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Частота полифазных М-ответов в ДМ+АРГ-группах (встречались у 20-50 % особей) была аналогична таковой в соответствующих ДМ-группах (регистрировались у 20-40 % особей, таблица 3.75). Вместе с тем, в отличие от 30ДМ- и 60ДМ-групп, М-ответы в ДМ+АРГ-группах характеризовались не сниженной, а нормальной амплитудой (таблица 3.75, рисунок 3.72), что свидетельствует в пользу разной причины их полифазии.

Для мышцы животных всех ДМ+АРГ-групп, подобно АРГ-группам, не было характерно уменьшения амплитуды М-ответов после утомляющей работы в сравнении с исходной, типичного не только для ДМ-групп, но и для контроля (таблица 3.75, рисунок 3.74). Вместе с тем, длительность М-ответов изменялась у животных ДМ+АРГ-групп после утомляющей работы в такой же степени, как и у контроля, и на всех этапах введения пары препаратов «дексаметазон + аргинин» наблюдалось типичное для животных ДМ-групп и не характерное для контроля удлинение латентного периода М-ответа после выполнения утомляющей работы ($p < 0,05$ относительно исходного уровня, таблица 3.75, рисунок 3.74), которое может свидетельствовать в пользу сниженной надежности синаптической передачи.

Частота полифазных М-ответов у крыс ДМ+АРГ-групп после утомляющей работы существенно уменьшалась относительно таковой до утомляющей работы (таблица 3.76), что, наряду с разной амплитудой и длительностью М-ответов у животных 30ДМ- и 30ДМ+АРГ-групп, указывает в пользу разных причин полифазии М-ответов у крыс, получавших дексаметазон изолированно и в комплексе с аргинином. Поскольку полифазия М-ответов в ДМ+АРГ-группе имела место на фоне нормальной их амплитуды, а также нормальной массы мышцы и количества активируемых ДЕ, наиболее вероятной ее причиной является некоторая десинхронизация в проведении возбуждения по мышечным волокнам или внутримышечным нервным терминалям. После утомляющей работы, очевидно, патологически измененные мышечные или нервные волокна выключаются из возбуждения, вследствие чего частота полифазии у животных ДМ+АРГ-групп существенно уменьшается.

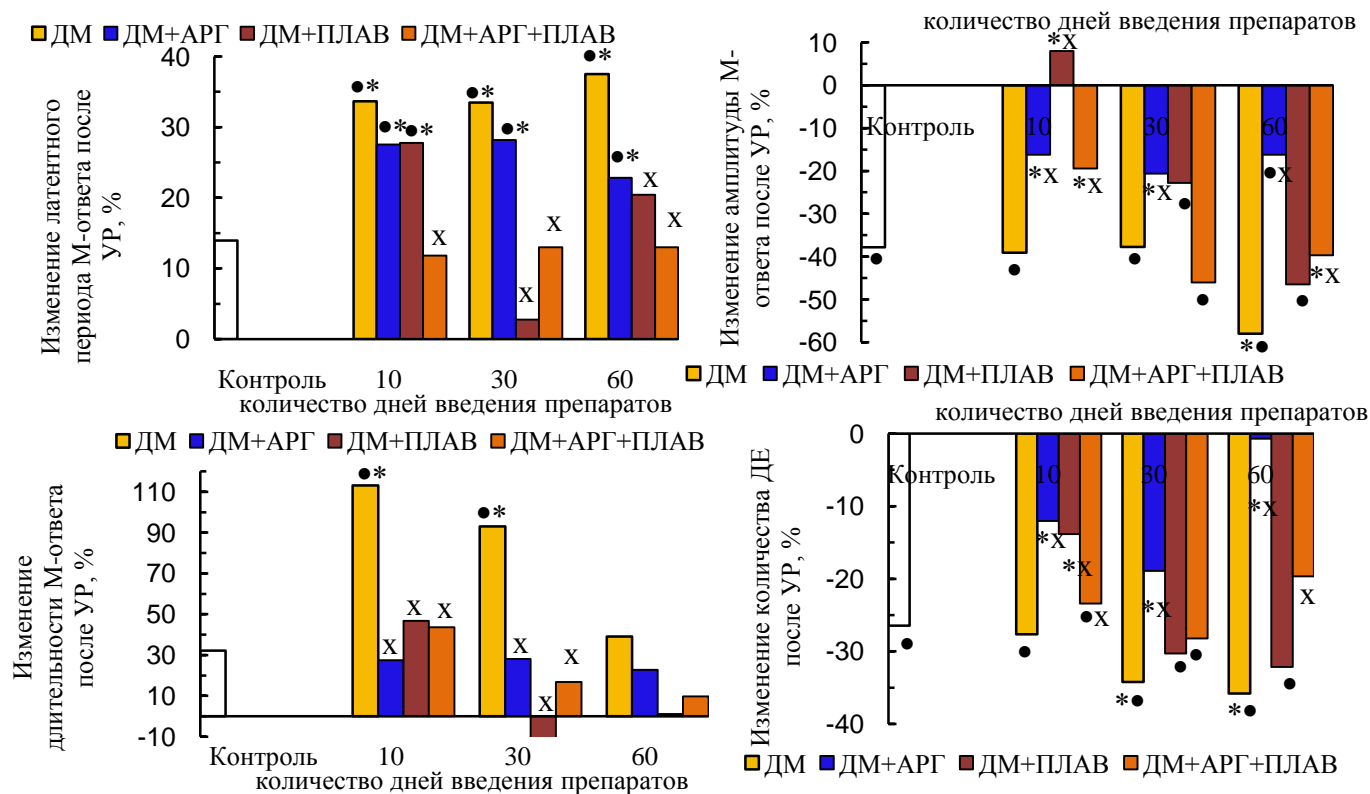


Рисунок 3.74 – Изменение некоторых параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп, после выполнения утомляющей работы (в % относительно исходного значения соответствующего параметра, принятого за 100 %)

Примечания – • – изменение значения параметра после утомляющей работы статистически значимо ($p < 0,05$) относительно соответствующего исходного значения, * – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) превышает таковую в контрольной группе; x – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в ДМ-группе

Эффекты физической нагрузки. Ежедневное плавание крыс определенным образом повлияло как на параметры исходных М-ответов *m. tibialis anterior*, так и на характер их изменения после утомляющей работы, в сравнении с контролем. Так, амплитуда исходных М-ответов у животных ПЛАВ-групп возрастала на фоне нормальной длительности на протяжении всего плавательного периода (от 10 до 60 дней, $p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.77), что может быть связано как с увеличением степени синхронизации возбуждения мышечных волокон в скелетной мышце, так и с некоторой гипертрофией мышечных волокон, в пользу которой косвенно свидетельствует увеличение массы мышцы и количества активируемых ДЕ ($p < 0,05$ относительно контроля), имевшее место спустя 30-60 дней плавания (таблица 3.78).

Как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.6.1), увеличение массы мышцы и гипертрофия мышечных волокон под влиянием физической нагрузки не всегда являются благоприятными факторами, поскольку могут обусловить затруднение диффузии кислорода и субстратов окисления вглубь гипертрофированных мышечных волокон, что предопределяет последующие дистрофические их изменения [623]. В то же время установлено, что в отличие от длительной, периодически

возникающая относительно кратковременная гипоксия при физической нагрузке вызывает увеличение размеров мышечных волокон, плотности капилляров, концентрации миоглобина и окислительной активности скелетных мышц [491]. В пользу этого указывают и многочисленные работы других исследователей, наблюдавших как биохимические изменения в мышечных волокнах, так и структурные их перестройки по типу гипертрофии на фоне отсутствия деструктивных изменений мышечных волокон при адаптации к регулярным физическим нагрузкам различной интенсивности, но ограниченной длительности [87, 156, 211, 377]. При этом установлено, что быстрые мышечные волокна подвержены лучшей тренировке на выносливость, в сравнении с медленными [157], и при динамических физических нагрузках диаметр гликолитических мышечных волокон в медленной мышце увеличивается в большей степени, чем окислительных [210].

Таблица 3.77 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров М-ответа мышцы животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Параметры М-ответа							
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс		% полифазных потенциалов	
	исходный	после УР	исходная	после УР	исходная	после УР	исходный	после УР
Контроль	1,2±0,05	1,4±0,08	2,9±0,33	1,8±0,14 (-38•)	5,9±0,41	7,8±0,69 (+32•)	0	0
10ПЛАВ	1,2±0,06	1,4±0,08	5,6±0,63 [+97*]	4,4±0,58 [+148*]	5,4±0,62	6,5±0,47	0	0
10ДМ+ПЛАВ	1,0±0,02 [-16*]	1,3±0,07 (+28•)	4,2±0,46 [+45*]	4,5±0,66 [+152*]	5,4±0,29	8,0±0,66 (+47•)	50	0
30ПЛАВ	1,3±0,06	1,5±0,09	4,1±0,43 [+44*]	3,5±0,36 [+95*]	5,9±0,58	7,4±0,76	20	0
30ДМ+ПЛАВ	1,0±0,05 [-15*]	1,1±0,06 [-23*]	5,2±0,36 [+82*]	4,0±0,33 (-23•), [+126*]	5,8±0,45	5,2±0,71 [-34*]	30	0
60ПЛАВ	1,1±0,06	1,3±0,08	6,5±1,15 [+128*]	4,8±0,94 [+170*]	6,4±0,64	7,6±0,72	0	0
60ДМ+ПЛАВ	1,0±0,07 [-20*]	1,2±0,08	6,2±0,67 [+115*]	3,3±0,62 (-47•), [+85*]	5,5±0,41	5,6±0,59 [-29*]	0	0

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

В условиях нашей модели физической нагрузки увеличение массы скелетной мышцы, сочетавшееся с увеличением количества активированных ДЕ и амплитуды М-ответов на фоне нормальной их длительности, косвенно свидетельствующие в пользу гипертрофии мышечных волокон, отмечались спустя 30 дней плавания и сохранялись и в дальнейшем (спустя 60 дней плавания) без признаков ухудшения этих параметров. Данный факт свидетельствует в пользу

отсутствия выраженных дистрофических изменений в исследуемой мышце в динамике плавательного периода и соответственно умеренности выбранной нами модели физической нагрузки.

Таблица 3.78 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ у животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц	
		исходное (до УР)	после УР
К	399,8±6,81	14,1±1,21	10,4±0,91 (-26●)
10ПЛАВ	405,5±14,73	15,4±1,29	13,8±1,48
10ДМ+ПЛАВ	404,2±5,44	17,0±1,85	14,6±2,94
30ПЛАВ	526,0±20,12, [+32*]	21,3±1,43, [+51*]	19,3±2,05, [+85*]
30ДМ+ПЛАВ	477,1±28,74, [+19*]	19,9±2,06, [+41*]	13,9±1,73 (-30●)
60ПЛАВ	617,2±20,40, [+54*]	19,8±1,60, [+40*]	18,4±1,94, [+77*]
60ДМ+ПЛАВ	535,2±20,38, [+34*]	22,6±2,78, [+60*]	15,3±1,76, [+47*] (-32●)

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после выполнения утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

В исследованиях других авторов [36] на крысах, подвергавшихся в течение 5 дней предельным физическим нагрузкам (плавание с грузом 7 % от массы тела до полного отказа на фоне депривации сна), установлено повреждение мышечных волокон и функциональные нарушения, проявлявшиеся в снижении амплитуды М-ответа, увеличении его длительности и площади при сохранении скорости проведения импульса и порога раздражения, по сравнению с интактными животными. Эти изменения, по мнению авторов, свидетельствуют о неполном восстановлении мышечных волокон ДЕ и снижении эффективности нервно-мышечной передачи, что приводило к развитию утомления мышц вследствие выполнения физической нагрузки.

Тот факт, что в наших экспериментах не было выявлено уменьшения амплитуды и увеличения длительности М-волны (напротив, амплитуда М-ответа возрастала) служит еще одним подтверждением отсутствия повреждения мышечных волокон, а, значит, умеренности нашей модели физической нагрузки.

Изменение параметров М-ответа после выполнения утомляющей работы у животных ПЛАВ-групп принципиально отличалось от такового контроля. В частности, амплитуда и длительность М-ответов, а также количество активируемых ДЕ у крыс ПЛАВ-групп после утомляющей работы значимо не изменялись относительно исходных ($p < 0,05$, таблицы 3.77, 3.78), что указывает в пользу более высокой устойчивости скелетной мышцы животных ПЛАВ-групп к утомлению.

Применяемая нами модель физической нагрузки определенным образом модулировала характер изменения как параметров исходных М-ответов, так и степени их изменения после утомляющей работы у животных, получавших дексаметазон. В частности, применение физической нагрузки в комплексе с дексаметазоном обусловило более длительное сохранение

облегчающего эффекта дексаметазона на синаптическую передачу, в сравнении с изолированным применением дексаметазона, в пользу чего указывает значимое ($p < 0,05$ относительно контроля) укорочение латентного периода М-ответа в ДМ+ПЛАВ-группе спустя 30-60 дней экспериментальных воздействий, а не только спустя первые 10 дней введения дексаметазона (таблица 3.77, рисунок 3.72).

На протяжении всего периода воздействия дексаметазона с плаванием (от 10 до 60 дней) наблюдалось увеличение амплитуды М-ответов ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормальной длительности, что было характерно и для всех ПЛАВ-групп (таблица 3.77, рисунок 3.72) и, вероятнее всего, указывает в пользу увеличения степени синхронизации возбуждения мышечных волокон, а также может быть обусловлено их гипертрофией и соответственно генерацией более высокоамплитудных ПД. В пользу возможной гипертрофии мышечных волокон скелетной мышцы крыс 30ДМ+ПЛАВ- и 60ДМ+ПЛАВ-групп указывает значимое в сравнении с контролем ($p < 0,05$) увеличение массы мышцы и количества активируемых ДЕ (таблица 3.78, рисунок 3.73).

Подобно ПЛАВ-группам, у животных 10ДМ+ПЛАВ-группы не наблюдалось значимого относительно исходного значения уменьшения амплитуды М-ответа и количества активируемых ДЕ после утомляющей работы, характерного не только для 10ДМ-группы, но и контроля (таблица 3.77, рисунок 3.74), что указывает в пользу более высокой устойчивости их скелетной мышцы к утомлению. Вместе с тем, для мышцы животных 10ДМ+ПЛАВ-группы, подобно 10ДМ-группе, было характерно удлинение латентного периода М-ответа после утомляющей работы ($p < 0,05$ относительно исходного), не типичное для контроля (таблица 3.77, рисунок 3.74).

Частота полифазных М-ответов у животных 10ДМ+ПЛАВ-группы (регистрировались у 50 % особей) была выше таковой 10ДМ-группы (встречались у 20 % особей), но при этом они характеризовались повышенной амплитудой и после утомляющей работы не регистрировались вообще (таблица 3.77), тогда как в 10ДМ-группе они сохранялись после утомляющей работы у 20 % особей. Данный факт свидетельствует в пользу разной природы полифазии у животных 10ДМ- и 10ДМ+ПЛАВ-групп.

Спустя 30 дней введения дексаметазона в комплексе с плаванием длительность латентного периода М-ответа после утомляющей работы не увеличивалась в отличие от 10ДМ+ПЛАВ- и всех ДМ-групп, тогда как его амплитуда и количество активируемых ДЕ значимо уменьшались относительно исходных значений ($p < 0,05$) после утомляющей работы, что было характерно и для контроля, и для ДМ-групп (таблица 3.77, 3.78, рисунок 3.74). Длительность М-ответов у животных 30ДМ+ПЛАВ-группы после утомляющей работы значимо не изменялась относительно исходной, что было характерно и для ПЛАВ-групп, тогда как у контроля и ДМ-групп этот параметр после утомляющей работы удлинялся ($p < 0,05$ относительно исходных значений, таблица 3.77, рисунок 3.74). Все эти факты указывают в пользу того, что мышца животных 30ДМ+ПЛАВ-группы характеризовалась сравнительно нормальной устойчивостью к утомлению (сравнимой с таковой контроля).

Частота полифазных М-ответов у крыс 30ДМ+ПЛАВ-группы (встречались у 30 % особей) была сопоставима с таковой 30ДМ-группы (регистрировались у 40 % особей). Вместе с тем, полифазные М-ответы у животных 30ДМ+ПЛАВ-группы характеризовались не сниженной, как в 30ДМ-группе, а, напротив, повышенной относительно контроля амплитудой и после утомляющей работы не встречались вообще (таблица 3.77).

Спустя 60 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием наблюдалась та же картина в параметрах исходных М-ответов и степени их изменения после утомляющей работы, а также массе скелетной мышцы и количестве активируемых ДЕ, что и в 30ДМ+ПЛАВ-группе (таблицы 3.77, 3.78, рисунки 3.72 - 3.74). Интересен и тот факт, что полифазные М-ответы у животных 60ДМ+ПЛАВ-группы не регистрировались вообще ни до, ни после утомляющей работы, тогда как в 60ДМ-группе они встречались с такой же частотой, как и в 30ДМ-группе (у 40 % особей). Все эти данные косвенно свидетельствуют об эффективности нашей модели физической нагрузки в компенсации дистрофических изменений исследуемой мышцы.

В пользу способности аэробных физических нагрузок предотвращать дистрофию мышечных волокон, вызванную введением ГК, указывают и другие исследователи [309, 703]. При этом некоторые авторы [872] высказывают мнение, согласно которому не только аэробные, но и силовые физические нагрузки предотвращают развитие или ослабляют тяжесть стероидной миопатии. В то же время в исследованиях на крысах, получавших триамцинолон, установлено, что физические нагрузки высокой интенсивности вызвали атрофию мышц у крыс со стероидной миопатией [901]. Отсутствие уменьшения массы скелетной мышцы и количества активируемых ее ДЕ у животных ДМ+ПЛАВ-групп в условиях нашего эксперимента и даже значимое относительно контроля увеличение этих параметров спустя 30 и 60 дней применения комбинации дексаметазона с плаванием, а также повышенная амплитуда М-ответа на фоне нормальной его длительности служат косвенным подтверждением того, что используемая нами модель физической нагрузки носила умеренный характер.

Эффекты комбинации «физическая нагрузка + аргинин». В случае комплексного применения плавания с аргинином, уже спустя первые 10 дней данной комбинации, подобно 10ПЛАВ-группе, наблюдалось увеличение амплитуды М-ответов ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормальной их длительности (таблица 3.79), которое сохранялось и на протяжении всего дальнейшего 2-месячного периода применения данной комбинации, что было характерно не только для 30ПЛАВ- и 60ПЛАВ-групп (таблица 3.77), но и для крыс, получавших изолированно аргинин на протяжении 30 и 60 дней (таблица 3.75).

Кроме того, спустя 30 и 60 дней комплексного применения плавания с аргинином, подобно животным, получавшим только аргинин или только плававшим, наблюдалось увеличение массы мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне возрастания количества активируемых ДЕ ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.80), что свидетельствует в пользу не только увеличения степени синхронизации возбуждения в скелетной мышце, как одной из

причин повышения амплитуды М-волны, но и возможной гипертрофии мышечных волокон спустя 1 и 2 месяца комбинированного применения плавания с аргинином.

Таблица 3.79 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) параметров М-ответа мышцы животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Параметры М-ответа							
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс		% полифазных потенциалов	
	исходный	после УР	исходная	после УР	исходная	после УР	исходный	после УР
Контроль	1,2±0,05	1,4±0,08	2,9±0,33	1,8±0,14 (-38•)	5,9±0,41	7,8±0,69 (+32•)	0	0
10АРГ+ПЛАВ	1,2±0,07	1,4±0,09	5,2±0,67 [+80*]	4,6±0,73 [+158*]	5,6±0,51	5,9±0,92	0	0
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	1,3±0,03	1,4±0,06 (+12•)	5,1±0,46 [+79*]	4,1±0,43 [+132*]	5,3±0,21	7,6±0,67 (+44•)	0	0
30АРГ+ПЛАВ	1,3±0,07	1,4±0,08	4,3±0,57 [+49*]	3,7±0,28 [+108*]	6,2±0,36	7,4±0,73	0	0
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	1,2±0,03	1,3±0,10	4,5±0,57 [+55*]	2,4±0,21 (-46•), [+34*]	6,2±0,65	7,2±0,39	30	0
60АРГ+ПЛАВ	1,3±0,05	1,4±0,09	4,5±0,48 [+57*]	3,9±0,42 [+116*]	6,4±0,55	8,0±0,79	0	0
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	1,3±0,07	1,4±0,09	5,1±0,54 [+79*]	3,1±0,57 (-40•), [+74*]	6,8±0,45	7,5±0,57	10	10

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Таблица 3.80 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) массы и количества активируемых ДЕ мышцы животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц	
		исходное (до УР)	после УР
К	399,8±6,81	14,1±1,21	10,4±0,91, (-26•)
10АРГ+ПЛАВ	407,0±6,22	13,9±1,12	12,6±1,22
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	380,8±9,54	16,9±2,09	12,9±1,49
30АРГ+ПЛАВ	508,3±10,12, [+27*]	19,0±1,78, [+34*]	17,8±2,14, [+71*]
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	444,4±10,53, [+11*]	19,5±2,02, [+38*]	14,0±1,27, (-28•)
60АРГ+ПЛАВ	572,5±24,01, [+43*]	19,2±1,88, [+36*]	17,8±2,31, [+71*]
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	460,8±16,53, [+15*]	20,5±2,47, [+45*]	16,5±3,36

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); • – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после выполнения утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Характер изменения параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы у животных АРГ+ПЛАВ-групп проявлял сходные черты как с АРГ-, так и с ПЛАВ-группами. Так, для мышцы животных всех АРГ+ПЛАВ-групп, подобно ПЛАВ-группам, не было характерно типичного для контроля уменьшения амплитуды и увеличения длительности М-волны после утомляющей работы, в сравнении с исходными значениями (таблица 3.79). Подобно АРГ- и ПЛАВ-группам и в отличие от контроля, количество активируемых ДЕ мышцы у животных АРГ+ПЛАВ-групп значимо не уменьшалось после утомляющей работы (таблица 3.80). Все эти факты свидетельствуют в пользу более высокой устойчивости скелетной мышцы крыс АРГ+ПЛАВ-групп к утомлению и более высокой скорости ее восстановления после утомления.

Комплексное применение плавания с аргинином определенным образом модулировало характер влияния длительно вводимого дексаметазона на параметры М-ответа мышцы. При этом изменение параметров М-ответов у животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп было отчасти аналогично таковым ДМ+АРГ- и ДМ+ПЛАВ-групп. Так, спустя первые 10 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием и аргинином наблюдалось увеличение амплитуды М-ответов ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормальной их длительности (таблица 3.79, рисунок 3.72), что было типично и для 10ДМ+ПЛАВ- и 10ПЛАВ-групп, но не характерно для 10ДМ-, 10ДМ+АРГ- и 10АРГ-групп. Вместе с тем, латентный период М-ответа у животных 10ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы значимо не отличался от контроля (таблица 3.79, рисунок 3.72), что было характерно и для 10ДМ+АРГ-группы, тогда как в 10ДМ- и 10ДМ+ПЛАВ-группах он значимо укорачивался относительно контроля ($p < 0,05$).

Масса передней большеберцовой мышцы и количество активируемых ее ДЕ у животных 10ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы не претерпевали значимых изменений относительно контроля (таблица 3.80, рисунок 3.73), что было характерно и для 10ДМ+АРГ- и 10ДМ+ПЛАВ-групп. Увеличение же амплитуды М-ответов на фоне нормальной их длительности спустя первые 10 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием или комбинацией «плавание + аргинин», вероятнее всего, связано с повышением степени синхронизации возбуждения мышечных волокон в исследуемой мышце.

При длительном введении дексаметазона в комбинации с плаванием и аргинином, спустя 30 и 60 дней экспериментальных воздействий, сохранялось отмеченное у животных 10ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы увеличение амплитуды М-ответов ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормальной их длительности (таблица 3.79, рисунок 3.72), что было характерно и для 30ДМ+ПЛАВ- и 60ДМ+ПЛАВ-групп, а также для животных, подвергавшихся только плаванию (таблица 3.77) или получавших аргинин на протяжении 30 и 60 дней (таблица 3.75). Следовательно, аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил уменьшение амплитуды М-ответов, типичное для 30ДМ-группы, тогда как физическая нагрузка, применяемая в комплексе с дексаметазоном, обусловила увеличение данного параметра, и это увеличение отмечалось также в случае комплексного применения дексаметазона с плаванием и аргинином.

Подобно 30ДМ+ПЛАВ- и 60ДМ+ПЛАВ-группам, при комплексном применении дексаметазона с плаванием и аргинином на протяжении 30 и 60 дней имело место значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), увеличение массы исследуемой мышцы на фоне возрастания количества активируемых ДЕ (таблица 3.80, рисунок 3.73) и амплитуды М-волны (таблица 3.79, рисунок 3.72), что указывает в пользу возможной гипертрофии мышечных волокон, как одной из причин увеличения массы скелетной мышцы.

Таким образом, аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил уменьшение массы скелетной мышцы и количества активируемых ее ДЕ, тогда как применение физической нагрузки или ее комбинации с аргинином в комплексе с дексаметазоном обусловило увеличение данных параметров спустя 30-60 дней экспериментальных воздействий.

Частота полифазных М-ответов у животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп (встречались у 0-30 % особей) была существенно ниже таковой не только ДМ-групп (регистрировались у 20-40 % особей), но и зачастую ДМ+АРГ- (отмечались у 20-50 % особей) или ДМ+ПЛАВ-групп (встречались у 0-50 % особей), и они характеризовались повышенной, а не сниженной, как в 30ДМ-группе, амплитудой.

Тот факт, что полифазные М-ответы у животных ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп были нормальной (в ДМ+АРГ-группах) или даже повышенной (в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах) амплитуды, а не сниженной, как в ДМ-группах, и их частота существенно уменьшалась после утомляющей работы (вплоть до того, что они не регистрировались вообще), свидетельствует в пользу разной природы полифазии у крыс, получавших дексаметазон изолированно или в комплексе с плаванием, аргинином или комбинацией «плавание + аргинин». Если в ДМ-группе основной причиной полифазии, как уже обсуждалось ранее, по всей видимости, служила недостаточность нормальных мышечных волокон для формирования полноценного М-ответа, то в ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах – вероятнее всего, изменение скорости проведения возбуждения по патологически измененным нервным волокнам (в том числе дистальным внутримышечным их участкам) или рассинхронизация возбуждения мышечных волокон.

В то же время, учитывая, что М-ответы у животных ДМ+АРГ-групп были нормальной амплитуды и увеличенной длительности, а в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах – даже повышенной амплитуды и нормальной длительности, наиболее вероятной причиной полифазии М-ответов у животных, получавших дексаметазон в комплексе с аргинином, физической нагрузкой или их комбинацией, на наш взгляд, является нейрогенная причина. Очевидно, в условиях тяжелых дистрофических изменений собственно мышечных волокон у крыс ДМ-групп, обуславливающих снижение амплитуды М-ответов, нейрогенные нарушения, вызванные длительным введением синтетического ГК, маскируются собственно мышечными патологиями. В случае же комплексного применения дексаметазона с аргинином, физической нагрузкой или

их комбинацией (плавание + аргинин) выраженность дистрофических изменений в самой скелетной мышце гораздо меньше, чем при изолированном применении дексаметазона, и нейрогенные нарушения начинают проявляться.

Наряду с влиянием на параметры М-ответов мышцы комплексное применение дексаметазона с плаванием и аргинином несколько модулировало и характер их изменения после утомляющей работы относительно исходных значений как в сравнении с контролем, так и с ДМ-группами. При этом изменение некоторых параметров М-ответа у животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп после утомляющей работы характеризовалось рядом общих черт с ДМ+ПЛАВ- или ДМ+АРГ-группами.

Так, физическая нагрузка, применяемая на протяжении 30-60 дней в комплексе с дексаметазоном, сама по себе или в сочетании с аргинином, предотвратила удлинение латентного периода М-ответа мышцы после утомляющей работы, типичное для ДМ-групп (таблица 3.79, рисунок 3.74). Данный факт указывает в пользу нормализации надежности синаптической передачи у животных, длительно получавших дексаметазон в комплексе с физической нагрузкой или ее комбинацией с аргинином. Вместе с тем, сам по себе аргинин, применяемый в комплексе с дексаметазоном, не смог предотвратить удлинения латентного периода М-ответов после утомляющей работы ни на начальных этапах введения дексаметазона (спустя первые 10 дней), ни при длительном его применении (на протяжении 1-го – 2-х месяцев).

Аргинин, физическая нагрузка и их комбинация, применяемые в комплексе с дексаметазоном, существенно ослабили ухудшение параметров М-ответа мышцы после утомляющей работы относительно исходных значений и предотвратили значимое уменьшение количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы, типичное даже для контроля (рисунок 3.74), что свидетельствует в пользу лучшей способности мышцы ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп к восстановлению после утомления не только в сравнении с ДМ-группами, но и контролем.

Следовательно, физическая нагрузка, также как и аргинин или комбинация физической нагрузки с аргинином оказались эффективными в плане предотвращения ухудшения параметров М-ответа, уменьшения количества активируемых ДЕ и массы мышцы в случае длительного введения дексаметазона. Вместе с тем, у животных всех ДМ+АРГ-, 10ДМ+ПЛАВ- и 10ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп все же наблюдались признаки сниженной надежности нервно-мышечной передачи.

Модуляция аргинином, физической нагрузкой и их комбинацией эффектов дексаметазона на надежность синаптической передачи. Эффекты аргинина. Изолированное введение аргинина не повлияло на надежность нервно-мышечной передачи (таблица 3.81, образцы записей серии М-ответов мышцы животных разных групп при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с приведены на рисунке 3.75).

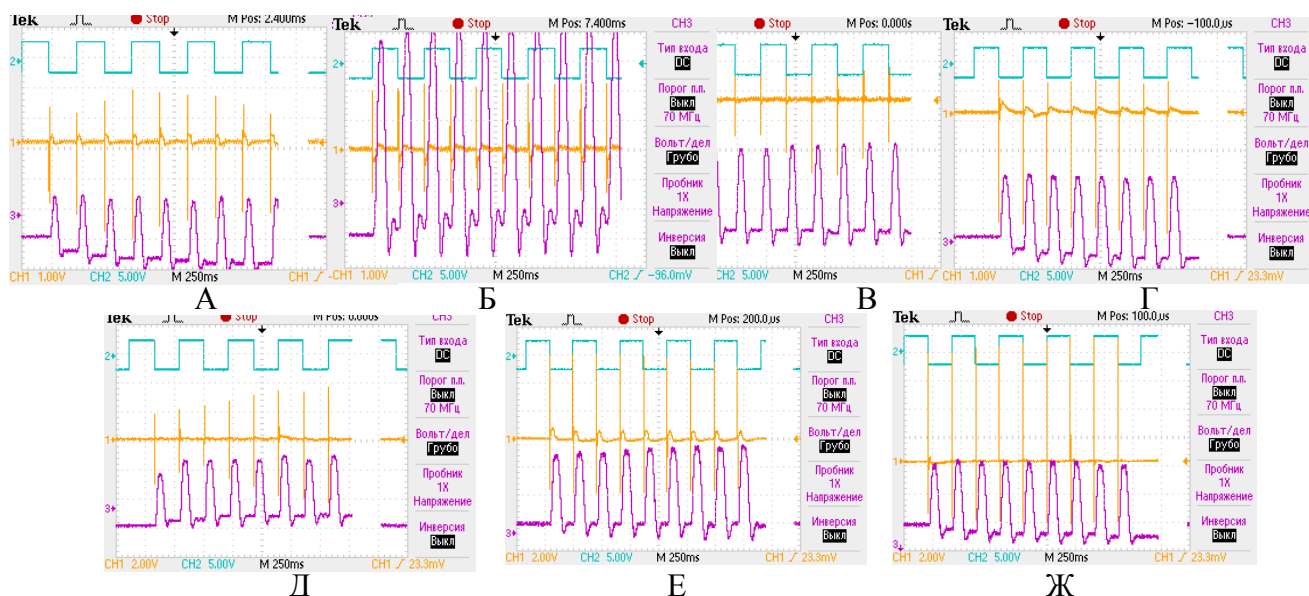


Рисунок 3.75 – Образцы записей серии М-ответов (канал 1, CH1) и соответствующих им одиночных сокращений (канал 3, CH3) *m. tibialis anterior* при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с контрольного животного (А) и крыс, подвергавшихся на протяжении 30 дней: введению аргинина (Б), дексаметазона в комплексе с аргинином (В), плаванию (Г), дексаметазона в комплексе с плаванием (Д), аргинина в комплексе с плаванием (Е), дексаметазон в комплексе с аргинином и плаванием (Ж)

Примечания – по каналу 2 (CH2) показан момент прохождения импульса электрического тока

Аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил уменьшение исходной амплитуды М-ответов в серии при стимуляции малоберцового нерва с низкой частотой (4 имп/с) и несколько уменьшил частоту встречаемости сниженной надежности синаптической передачи у животных 30ДМ+АРГ-группы (до 40 % против 70 % в 30ДМ-группе), тогда как спустя 10 и 60 дней комплексного применения дексаметазона с аргинином частота встречаемости патологически значимого декремента амплитуды М-ответов до утомляющей работы была сопоставима с таковой 10ДМ- и 60ДМ-групп, у которых этот декремент встречался соответственно у 10 % и 40 % особей (таблица 3.81). Кроме того, декремент амплитуды М-ответов в 30ДМ+АРГ- и 60ДМ+АРГ-группах, подобно 30ДМ- и 60ДМ-группам, значимо превосходил уровень контроля ($p < 0,05$, рисунок 3.76).

При этом для мышцы животных 30ДМ+АРГ-группы не было характерно типичного для 30ДМ-группы уменьшения частоты встречаемости патологически значимого декремента амплитуды М-ответов после утомляющей работы (таблица 3.81). Данный факт указывает в пользу отсутствия выключения патологически измененных мышечных волокон из возбуждения после утомляющей работы у крыс ДМ+АРГ-групп, что подтверждается также отсутствием у них типичного не только для ДМ-групп, но и контроля, значимого относительно исходных значений уменьшения амплитуды М-ответов и количества активируемых ДЕ после утомляющей работы (рисунок 3.74).

Таблица 3.81 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и ее декремент (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с) у животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп

Группа животных	Исходные значения (до утомляющей работы)			Значения после утомляющей работы		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %
Контроль	2,7±0,13	2,4; 2,1 {0,7; 4,8}	0	1,6±0,12 (-40●)	1,2; 1,9 {0,4; 3,4}	0
10АРГ	3,0±0,37	3,7; 3,4 {2,8; 5,3}	0	3,0±0,38 [+84*]	2,7; 3,1 {2,2; 4,2}	0
10ДМ+АРГ	2,6±0,33	-1,2; -2,1 {-6,5; 5,6}	10	2,5±0,25 [+52*]	6,0; 4,7 {-5,0; 14,9}	0
30АРГ	4,1±0,34	10,7; 9,5 {4,5; 14,9}	0	3,7±0,32 [+127*]	9,9; 8,4 {2,0; 15,8}	0
30ДМ+АРГ	3,0±0,42	-13,7; -9,6 {-23,3; -2,1} °	40	2,2±0,24	-11,7; -8,9 {-19,7; -2,7} °	40
60АРГ	4,5±0,42, [+65*]	10,1; 9,6 {1,8; 17,3}	0	3,8±0,44 [+132*]	10,3; 8,4 {1,9; 16,8}	0
60ДМ+АРГ	3,3±0,33	-12,2; -9,8 {-17,7; -4,8} °	40	2,7±0,25 [+65*]	-3,8; -2,1 {-8,8; 3,3}	10

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница декремента амплитуды М-ответа относительно такового контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Кроме того, для мышцы животных ДМ+АРГ-групп, в отличие от ДМ-групп, не было характерно исходной заблокированности синапсов. В пользу этого указывает относительно нормальная (соответствующая контролю) во всех ДМ+АРГ-группах степень посттетанического облегчения после 6-секундного гладкого тетануса на фоне нормальной амплитуды М-ответа до тетанизации (таблица 3.82, рисунок 3.77).

Эффекты физической нагрузки. Изолированное применение физической нагрузки существенно не отразилось на надежности синаптической передачи (таблица 3.83, образцы записей серии М-ответов мышцы животных ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп при частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата 4 имп/с приведены на рисунке 3.75). В то же время, после утомляющей работы у 10 % особей 10ПЛАВ-групп выявлялась сниженная надежность синаптической передачи (таблица 3.83), не встречающаяся после утомляющей работы в контроле.

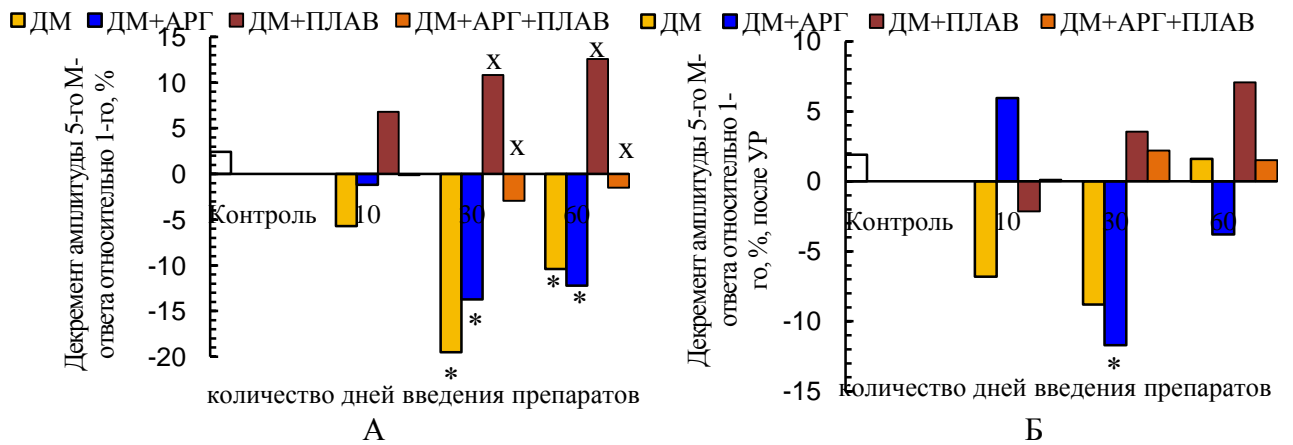


Рисунок 3.76 – Средние значения декремента амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4имп/с) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы (УР) животных

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

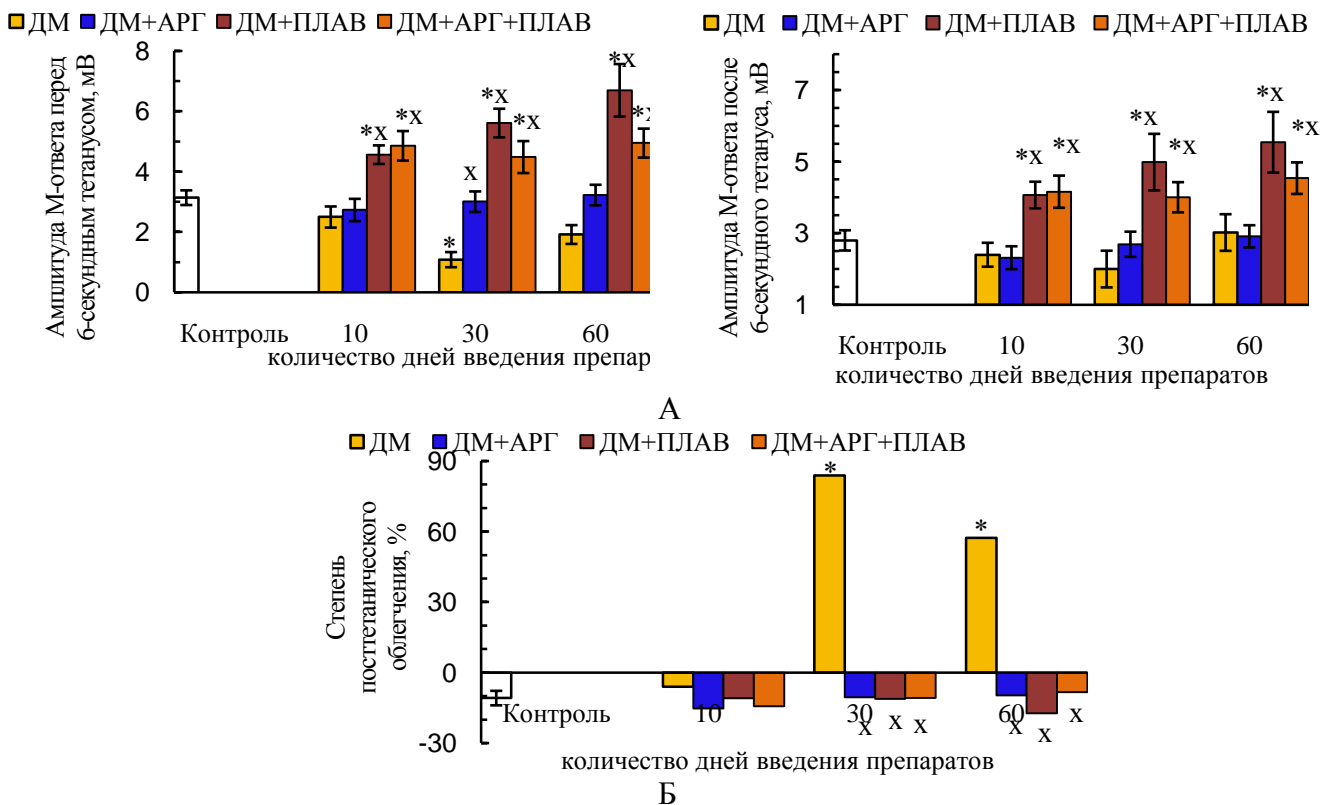


Рисунок 3.77 – Средние значения амплитуды М-ответов мышцы до и после 6-секундного тетануса (А) и степени ее изменения после тетануса относительно исходной (Б) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Таблица 3.82 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степени ее изменения (в % относительно исходного значения, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) после 6-секундной тетанизации мышцы животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп

Группа животных	Амплитуда М-ответа исходная, мВ	Амплитуда М-ответа после 6-секундной тетанизации, мВ	Процентное изменение амплитуды М-ответа после тетануса к исходной	% особей, у которых амплитуда М-ответа после тетануса относительно исходной		
				возрастала	уменьшалась	не изменялась
К	3,1±0,24	2,8±0,28	-10,9; -9,7 {-15,5; -4,2}	10	80	10
10АРГ	3,2±0,46	3,3±0,55	2,2; 0,6 {-8,6; 11,1}	40	30	30
10ДМ+АРГ	2,7±0,37	2,3±0,32	-15,2; -12,2 {-23,4; 0,1}	20	50	30
30АРГ	4,2±0,39 [+33*]	4,2±0,45 [+51*]	0,9; 0,1 {-8,5; 10,3}	40	30	30
30ДМ+АРГ	3,0±0,34	2,7±0,35	-10,5; -8,9 {-15,8; 2,2}	30	60	10
60АРГ	4,3±0,42 [+37*]	4,9±0,56 [+79*]	14,0; 12,1 {-7,0; 28,9}	50	40	10
60ДМ+АРГ	3,2±0,34	2,9±0,31	-9,7; -8,1 {-20,9; 3,4}	40	50	10

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Данные литературы относительно влияния физической нагрузки на синаптическое звено нервно-мышечного аппарата неоднозначны. Так, в исследовании на крысах показано, что даже однократная физическая нагрузка (плавание до утомления) сопровождалась как качественными, так и количественными изменениями нервно-мышечных синапсов, свидетельствующими в пользу снижения степени иннервированности мышечных волокон [7].

В работе других авторов [170] установлено, что физические нагрузки, особенно длительные и предельной интенсивности, оказывают определенное влияние не только на мышечные волокна, но и на двигательные нервы, иннервирующие скелетные мышцы, которое проявляется в деструкции по типу фрагментации нервных волокон, вакуолизации нейроплазмы, а также снижении надежности проведения информации по нервным волокнам. Вместе с тем, в восстановительном периоде надежность проведения не просто возвращалась к контрольному уровню, а даже возрастала, что свидетельствует о высоких компенсаторных возможностях периферических нервов и их способности к самовосстановлению [170]. В некоторых исследованиях [267] показана способность аэробных физических нагрузок надежно усиливать долговременную синаптическую потенцию, а также регулировать некоторые механизмы, участвующие в индукции долговременной синаптической депрессии.

В нашей работе не обнаружено существенного влияния длительной физической нагрузки, моделируемой путем ежедневного плавания, на надежность синаптической передачи, что косвенно свидетельствует в пользу, во-первых, умеренности используемой нами модели физической нагрузки, а, во-вторых, возможности нормальной адаптации нервно-мышечного аппарата к этой нагрузке.

Таблица 3.83 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и ее декремент (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при низкочастотной стимуляции (4 имп/с) в мышце животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ- групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %
Контроль	2,7±0,13	2,4; 2,1 {0,7; 4,8}	0	1,6±0,12 (-40●)	1,2; 1,9 {0,4; 3,4}	0
10ПЛАВ	4,9±0,51 [+98*]	5,6; 4,9 {1,5; 8,6}	0	3,9±0,53 [+144*]	0,4; 1,0 {-4,9; 6,7}	10
10ДМ+ПЛАВ	4,4±0,48 [+78*]	6,8; 5,2 {0,3; 12,3}	0	4,6±0,64 [+190*]	-2,1; 1,5 {-4,6; 2,3}	10
30ПЛАВ	3,3±0,21 [+32*]	10,7; 11,3 {2,8; 16,6}	0	2,8±0,22 [+73*]	-5,0; -4,3 {-7,5; 0,5}	0
30ДМ+ПЛАВ	4,9±0,45 [+97*]	10,8; 9,6 {2,9; 17,7}	0	3,7±0,31 [+131*]	3,5; 2,9 {-2,2; 8,3}	0
60ПЛАВ	5,9±1,19, [+139*]	1,5; 2,0 {-3,1; 7,1}	0	4,3±0,62 [+167*]	1,1; 2,3 {-3,3; 6,4}	0
60ДМ+ПЛАВ	6,1±0,69, [+146*]	12,6; 11,2 {3,9; 19,3}	0	3,2±0,63 [+101*] (-47●)	7,1; 6,4 {-3,5; 12,6}	0

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Физическая нагрузка, применяемая в комплексе с дексаметазоном, существенно снизила частоту случаев сниженной надежности синаптической передачи, в сравнении с ДМ-группами; кроме того, декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата в ДМ+ПЛАВ-группах значимо не отличался от контроля, тогда как в некоторых ДМ-группах он превосходил контрольное значение ($p < 0,05$, таблица 3.83, рисунок 3.76). Вместе с тем, как уже обсуждалось ранее, для животных 10ДМ+ПЛАВ-группы, подобно 10ДМ-группе и в отличие от контроля и 10ПЛАВ-группы, было характерно удлинение латентного периода М-ответа после утомляющей работы относительно исходного значения ($p < 0,05$, таблица 3.77, рисунок 3.74), косвенно указывающее в пользу некоторого снижения надежности синаптической передачи. В то же время, спустя 30 и 60 дней комплексного применения дексаметазона с аргинином и плаванием ни у одного животного не отмечалось патологически значимого декремента амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции

нервно-мышечного аппарата (4 имп/с, таблица 3.83) и типичного для ДМ-групп удлинения латентного периода М-ответа относительно исходного значения после выполнения утомляющей работы (таблица 3.77, рисунок 3.74). Все эти факты указывают в пользу отсутствия признаков сниженной надежности синаптической передачи у крыс, подвергавшихся комплексному применению дексаметазона с плаванием на протяжении 30 и 60 дней.

Кроме того, в отличие от ДМ-групп, для мышцы животных ДМ+ПЛАВ-групп не было характерно признаков исходной заблокированности синапсов, в пользу чего указывает относительно нормальная степень посттетанического облегчения на фоне увеличенной ($p < 0,05$ относительно контроля) исходной (до тетанизации) амплитуды М-ответов (таблица 3.84, рисунок 3.77).

Таблица 3.84 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степени ее изменения (в % относительно исходного значения, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) после 6-секундной тетанизации в мышце животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Амплитуда М-ответа исходная, мВ	Амплитуда М-ответа после 6-секундной тетанизации, мВ	% изменение амплитуды М-ответа после тетануса к исходной	% особей, у которых амплитуда М-ответа после тетануса относительно исходной		
				возрастала	уменьшалась	не изменялась
К	3,1±0,24	2,8±0,28	-10,9; -9,7 {-15,5; -4,2}	10	80	10
10ПЛАВ	5,3±0,51 [+69*]	5,5±0,67 [+95*]	3,1; 2,3; {-8,1; 12,4}	30	30	40
10ДМ+ПЛАВ	4,6±0,31 [+45*]	4,1±0,37 [+45*]	-10,9; -4,6 {-16,2; 8,7}	50	50	0
30ПЛАВ	4,3±0,44 [+37*]	4,0±0,46 [+44*]	-6,1; -4,9 {-20,1; 9,9}	30	70	0
30ДМ+ПЛАВ	5,6±0,47 [+79*]	5,0±0,79 [+78*]	-11,2; 10,4 {-22,6; 4,2}	30	60	10
60ПЛАВ	7,1±1,40 [+124*]	6,4±1,02 [+127*]	-9,9; -8,8{-21,3; 3,4}	50	30	20
60ДМ+ПЛАВ	6,7±0,87 [+113*]	5,5±0,85 [+98*]	-17,3; -15,9 {-27,2; -5,4}	0	90	10

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Эффекты комбинации «плавание + аргинин». В случае комплексного воздействия физической нагрузки и аргинина наблюдалась относительно нормальная надежность синаптической передачи, как и при изолированном применении физической нагрузки (таблица 3.85, образцы записей серии М-ответов мышцы животных АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с приведены на рисунке 3.75).

Физическая нагрузка, применяемая в комбинации с аргинином и дексаметазоном, существенно снизила частоту случаев сниженной надежности синаптической передачи (до 0-10 %)

в сравнении с ДМ-группами (в которых они встречались у 10-70 % особей), что было характерно и для ДМ+ПЛАВ-группы (таблица 3.85). Кроме того, в ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах, подобно ДМ+ПЛАВ-группам, значение декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с) значимо не отличалось от контроля, тогда как в 30ДМ- и 60ДМ-группах превосходило контрольный уровень ($p < 0,05$, рисунок 3.76). При этом, подобно ДМ+ПЛАВ-группе, в ДМ+АРГ+ПЛАВ-группе спустя 30 и 60 дней экспериментальных воздействий патологически значимый декремент амплитуды М-ответов не обнаруживался ни у одного животного ни до, ни после утомляющей работы (таблица 3.85).

Таблица 3.85 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и ее декремент (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с) в мышце животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Декремент амплитуды 5-го М-ответа относительно 1-го, %	% особей в группе с декрементом амплитуды М-ответов более 10 %
Контроль	2,7±0,13	2,4; 2,1 {0,7; 4,8}	0	1,6±0,12 (-40●)	1,2; 1,9 {0,4; 3,4}	0
10АРГ+ПЛАВ	4,8±0,57 [+92*]	0,5; 0,9 {-3,4; 5,4}	0	4,4±0,49 [+174*]	-0,9; 0,6 {-6,3; 5,4}	10
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	5,2±0,48 [+109*]	-0,1; 0,4 {-5,2; 5,9}	10	4,3±0,44 [+168*]	0,1; 0,5 {-4,3; 4,6}	10
30АРГ+ПЛАВ	4,1±0,51 [+65*]	12,0; 9,6 {-2,4; 16,4}	0	3,4±0,26 [+113*]	14,1; 10,1 {-2,3; 15,6}	0
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	4,1±0,57 [+64*]	-2,9; -1,2 {-5,8; 2,9}	0	2,4±0,22 [+50*], (-41●)	2,2; 2,5 {-1,4; 5,8}	0
60АРГ+ПЛАВ	4,3±0,48 [+74*]	7,6; 6,5 {2,4; 11,6}	0	3,7±0,39 [+131*]	5,6; 4,8 {-3,0; 13,2}	0
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	5,2±0,59 [+109*]	-1,5; -0,4 {-5,6; 3,6}	0	3,2±0,47 (-39●)	1,5; 2,1 {-3,0; 7,2}	0

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Кроме того, как уже обсуждалось ранее, спустя 30 и 60 дней комплексного применения дексаметазона с аргинином и плаванием не наблюдалось и типичного для ДМ-групп значимого относительно исходного уровня удлинения латентного периода М-ответов после утомляющей

работы (таблица 3.79, рисунок 3.74). Оба эти факта свидетельствуют в пользу нормальной надежности синаптической передачи у животных, подвергавшихся на протяжении 30 и 60 дней воздействию комбинации «дексаметазон + аргинин + плавание».

Подобно ДМ+ПЛАВ-группам, для ДМ+ПЛАВ+АРГ-групп не было характерно типичного для ДМ-групп существенного увеличения, в сравнении с контролем, степени посттетанического облегчения на фоне сниженной амплитуды исходного (до тетануса) М-ответа (таблица 3.86, рисунок 3.77). Данный факт свидетельствует в пользу отсутствия исходной частичной заблокированности синапсов, типичной для ДМ-групп, у животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп.

Таблица 3.86 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степень ее изменения (в % относительно исходного значения, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) после 6-секундной тетанизации в мышце животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Амплитуда М-ответа исходная, мВ	Амплитуда М-ответа после 6-секундной тетанизации, мВ	% изменение амплитуды М-ответа после тетануса к исходной	% особей, у которых амплитуда М-ответа после тетануса относительно исходной		
				возрастала	уменьшалась	не изменялась
К	3,1±0,24	2,8±0,28	-10,9; -9,7 {-15,5; -4,2}	10	80	10
10АРГ+ПЛАВ	4,4±0,52 [+41*]	4,0±0,44 [+43*]	-9,9; -10,2 {-13,1; -8,7}	0	80	20
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	4,9±0,49 [+55*]	4,2±0,45 [+49*]	-14,4; -12,9 {-20,1; -6,7}	10	80	10
30АРГ+ПЛАВ	4,7±0,58 [+51*]	4,1±0,47 [+46*]	-13,3; -12,1 {-22,7; -1,9}	20	80	0
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	4,5±0,53 [+43*]	4,0±0,42 [+43*]	-10,8; -9,7 {-20,6; 1,1}	20	70	10
60АРГ+ПЛАВ	4,9±0,52 [+55*]	4,3±0,49 [+53*]	-12,1; -11,3 {-19,3; -5,8}	10	80	10
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	5,0±0,48 [+58*]	4,5±0,44 [+62*]	-8,3; -7,9 {-14,9; 0,2}	20	60	20

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таким образом, комплексное применение дексаметазона с плаванием или комбинацией «плавание+аргинин» существенно снизило частоту возникновения патологически значимого декремента амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата и предотвратило удлинение латентного периода М-ответов после утомляющей работы относительно исходного уровня спустя 30 и 60 дней воздействий, типичное для всех ДМ-групп. Данные факты свидетельствуют в пользу относительно нормальной надежности синаптической передачи при комплексном применении дексаметазона с плаванием или комбинацией

«плавание + аргинин». В то же время применение дексаметазона с аргинином, хоть и несколько уменьшило частоту случаев сниженной надежности синаптической передачи, в сравнении с ДМ-группами, но не предотвратило удлинения латентного периода М-ответов после утомляющей работы относительно исходных значений. Кроме того, частота патологически значимого декремента амплитуды М-ответов в 30ДМ+АРГ- и 60ДМ+АРГ-группах была существенно выше таковой в ДМ+ПЛАВ- или ДМ+ПЛАВ+АРГ-группах. Следовательно, сама по себе умеренная физическая нагрузка оказалась достаточной для предотвращения нарушения надежности синаптической передачи, вызванного введением дексаметазона.

Модуляция аргинином, плаванием и их комбинацией эффектов дексаметазона на степень облегчения и депрессии синаптической передачи при раздражении нервно-мышечного аппарата с оптимальной частотой (30 имп/с). Эффекты аргинина. Изолированное применение аргинина определенным образом повлияло на характер изменения амплитуды М-ответов мышцы в процессе их ритмической генерации при стимуляции нервно-мышечного аппарата с оптимальной частотой (30 имп/с). Образцы записей серии М-ответов мышцы животных АРГ- и ДМ+АРГ-групп при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с приведены на рисунке 3.78.

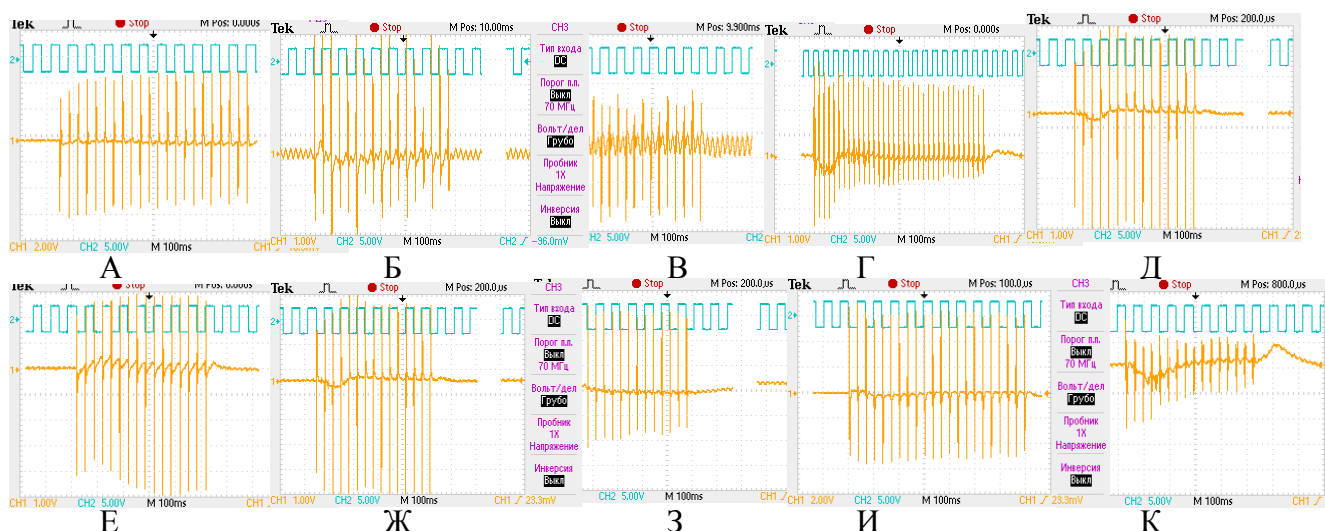


Рисунок 3.78 – Образцы записей серии М-ответов *m. tibialis anterior* крысы контрольной группы (А) и животных, подвергавшихся на протяжении 30 дней: введению аргинина (Б), дексаметазона в комплексе с аргинином (В, Г), плаванию (Д), дексаметазона в комплексе с плаванием (Е), аргинина в комплексе с плаванием (Ж, З), дексаметазон в комплексе с аргинином и плаванием (И, К) при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с
Примечания – по каналу 1 (СН1) показана серия М-ответов мышцы, а по каналу 2 (СН2) момент прохождения импульсов раздражающего тока

Во-первых, амплитуда 1-го М-ответа в серии при раздражении малоберцового нерва с частотой 30 имп/с у животных 30АРГ- и 60АРГ-групп оказалась значимо выше таковой контроля ($p < 0,05$, таблица 3.87), что отмечалось и при регистрации одиночных М-ответов (таблица 3.78).

Во-вторых, во всех АРГ-группах встречались случаи как выраженного облегчения, так и депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата

(30 имп/с, таблицы 3.87, 3.88). При этом наибольшая частота случаев выраженного облегчения и депрессии синаптической передачи, особенно после утомляющей работы, имела место у животных 30АРГ-группы, тогда как наименьшая – у особей 60АРГ-группы. Вместе с тем, степени облегчения и депрессии синаптической передачи при частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата 30 имп/с во всех АРГ-группах значимо не отличались от контроля. Важен также тот факт, что выраженное облегчение и депрессия синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата у особей АРГ-групп имели место на фоне нормальной (в 10АРГ-группе) и даже повышенной относительно контроля (у особей 30АРГ- и 60АРГ-групп) амплитуды исходных М-ответов в серии (таблица 3.87). Кроме того, одновременно и выраженное облегчение, и выраженная депрессия синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции малоберцового нерва могли встречаться у одного и того же животного (образец представлен на рисунке 3.78 Б).

Таблица 3.87 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степени облегчения синаптической передачи (\bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в мышце животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %
Контроль	2,6±0,14	11,1; 12,3 {7,8; 15,4}	0	1,7±0,14 (-33●)	17,2; 15,9 {9,7; 22,8}	0
10АРГ	3,2±0,45	21,7; 19,2 {10,6; 27,9}	20	2,9±0,41 [+66*]	31,6; 28,1 {8,4; 42,8}	30
10ДМ+АРГ	2,6±0,29	22,4; 20,6 {7,8; 35,1}	30	2,4±0,22 [+40*]	16,0; 14,7 {2,9; 27,1}	10
30АРГ	4,3±0,35 [+66*]	17,9; 15,2 {7,9; 25,9}	20	3,8±0,30 [+120*]	42,5; 39,8 {21,8; 49,2}	50
30ДМ+АРГ	3,3±0,39	26,3; 24,1 {12,7; 27,9}	20	2,7±0,23 [+56*]	23,7; 21,9 {8,8; 26,7}	20
60АРГ	4,5±0,38 [+73*]	12,1; 11,2 {5,5; 17,2}	10	3,8±0,35 [+116*]	15,6; 14,2 {8,6; 21,3}	10
60ДМ+АРГ	3,3±0,37	20,3; 18,1 {12,0; 24,5}	20	2,8±0,27 [+60*]	27,3; 25,7 {9,5; 29,4}	20

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

В пользу способности аргинина и его активных метаболитов – агматина и NO – модулировать синаптическую передачу в синапсах центральной и периферической нервной

системы указывают и другие специалисты. Так, установлена способность агматина ингибировать потенциалзависимые Ca^{2+} -токи, и, как следствие, вызывать ослабление секреции везикул с нейромедиатором в пресинаптических нейронах [928, 977]. Выявлена способность NO оказывать как ингибирующее, так и возбуждающее действие на синаптическую передачу в синапсах как центральной, так и периферической нервной системы [84, 138]. Так, в нервно-мышечных синапсах установлена способность L-аргинина, как донатора NO, угнетать секрецию ацетилхолина [228] и модифицировать работу потенциалзависимых Ca^{2+} -активируемых калиевых каналов пресинаптической нервной терминали [83]. В то же время в экспериментах на изолированном нервно-мышечном препарате лягушки показаны разные эффекты высоких и низких доз L-аргинина на секрецию медиатора: доза L-аргинина в 100 мкМ угнетала вызванную секрецию медиатора, тогда как доза в 1000 мкМ – напротив, стимулировала эту секрецию [185].

Таблица 3.88 – Значения степени депрессии синаптической передачи (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальной частоте стимуляции (30 имп/с) в мышце животных контрольной АРГ- и ДМ+АРГ-группы

Группа животных	Исходные значения (до утомляющей работы)		Значения после утомляющей работы	
	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %
Контроль	-5,7; -4,9 {-9,1; -1,3}	0	-9,1; -8,1 {-13,1; -2,0}	0
10АРГ	-10,5; -9,3 {-18,2; -1,7}	20	-7,2; -8,4 {-11,2; -2,3}	0
10ДМ+АРГ	-17,7; -16,8 {-26,3; -8,1}	30	-21,4; -26,7 {-32,3; -7,4}	50
30АРГ	-20,8; -15,7 {-32,5; -6,1}	30	-11,6; -10,2 {-20,4; -1,8}	20
30ДМ+АРГ	-2,6; -3,2 {-6,7; -0,1}	10	-11,4; -13,8 {-19,6; -2,3}	20
60АРГ	-13,4; -12,2 {-19,0; -5,8}	10	-7,6; -8,4 {-13,3; -1,9}	10
60ДМ+АРГ	-11,8; -9,7 {-18,1; -3,5}	20	-10,8; -10,2 {-20,3; -2,1}	20

Все отмеченные эффекты аргинина и его метаболитов, по-видимому, могли обусловить более выраженное, чем в норме, повышение и понижение амплитуды М-ответов в процессе их ритмической генерации с частотой 30 в секунду у животных АРГ-групп.

Следовательно, само по себе изолированное введение аргинина в животный организм в умеренной терапевтической дозе, хоть и не отразилось на надежности синаптической передачи, но привело к более выраженным, чем в норме, колебаниям амплитуды М-ответов в процессе их ритмической генерации с оптимальной для синапса частотой (30 имп/с). Такие эффекты аргинина проявлялись лишь у части животных АРГ-групп, при этом наиболее часто – спустя 30 дней введения аргинина после утомляющей работы, тогда как после 2-месячного периода введения препарата – только у 10 % особей, что указывает в пользу адаптации различных звеньев нервно-мышечного аппарата к длительному введению аргинина в постоянной дозе.

Введение аргинина в комплексе с дексаметазоном не предотвратило полностью появления признаков выраженного облегчения и депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте

стимуляции нервно-мышечного аппарата, но существенно уменьшило частоту их встречаемости спустя 30 дней введения пары препаратов, когда эти патологические проявления у животных ДМ-группы встречались наиболее часто, особенно после утомляющей работы (таблицы 3.87, 3.88). Кроме того, для мышцы животных 30ДМ+АРГ-группы, в отличие от 30ДМ-группы, была характерна нормальная амплитуда 1-го М-ответа в серии, и степени облегчения и депрессии синаптической передачи в ДМ+АРГ-группах значимо не отличались от таковых контроля (таблица 3.87 рисунки 3.79, 3.80).

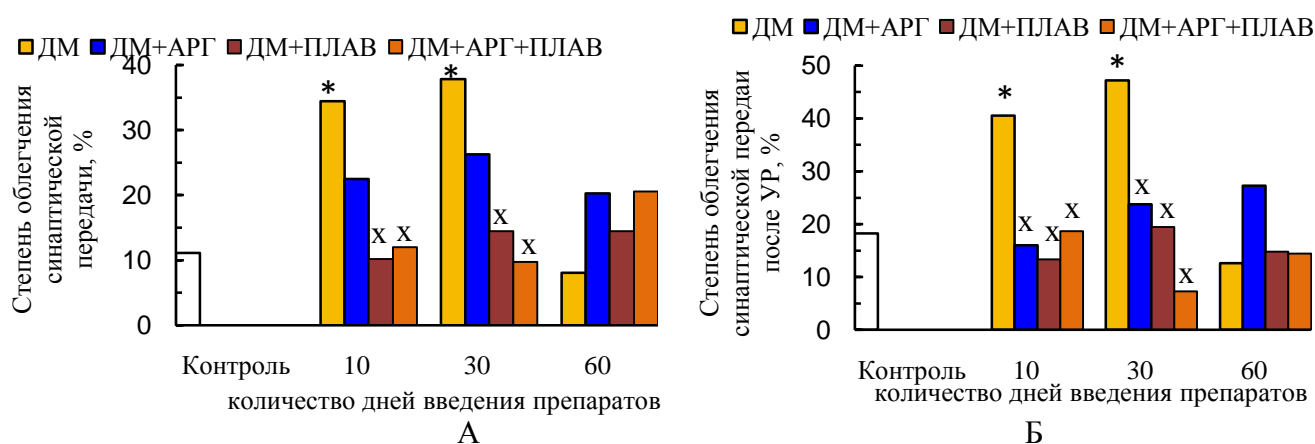


Рисунок 3.79 – Средние значения степени облегчения синаптической передачи при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы (УР) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

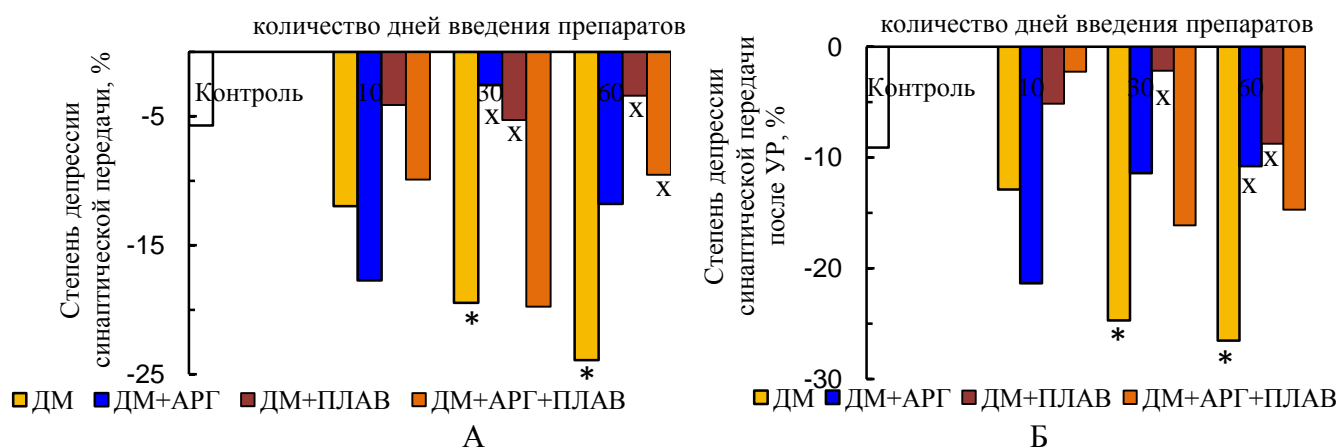


Рисунок 3.80 – Средние значения степени депрессии синаптической передачи при частоте стимуляции малоберцового нерва 30 имп/с до (А) и после (Б) выполнения утомляющей работы (УР) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Спустя 2 месяца введения пары препаратов «дексаметазон + аргинин» частота случаев выраженного облегчения и депрессии синаптической передачи была сопоставима с таковой 30ДМ+АРГ-группы (таблицы 3.87, 3.88) и несколько ниже таковой 60ДМ-группы (рисунки 3.83, 3.84). Важно также и то, что частота случаев выраженных облегчения и депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте раздражения нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) у животных 30ДМ+АРГ- и 60ДМ+АРГ-групп была сопоставима с таковой АРГ-групп (таблицы 3.87, 3.88). Данный факт, а также то, что выраженные колебания амплитуды М-ответов у крыс ДМ+АРГ-групп при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата имели место на фоне нормальной, а не сниженной, как в 30ДМ-группе, амплитуды 1-го М-ответа в серии, указывают в пользу непатологической природы облегчения и депрессии синаптической передачи у особей 30ДМ+АРГ- и 60ДМ+АРГ-групп. Наиболее вероятной причиной выраженных колебаний амплитуды М-ответов у особей 30ДМ+АРГ- и 60ДМ+АРГ-групп могли явиться существенная потенциация постсинаптических потенциалов (ПСП) и последующая десенситизация холинорецепторов, обусловленные эффектами аргинина на секрецию и экзоцитоз медиатора.

Вместе с тем, на начальных этапах введения пары препаратов «дексаметазон + аргинин», спустя первые 10 дней применения, выраженные облегчение и депрессия синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата встречались примерно с такой же частотой (у 30 % и 30 % особей соответственно), как и в 10ДМ-группе (у 30 % и 20 % особей соответственно), и несколько чаще, чем в 10АРГ-группе (таблицы 3.87, 3.88). При этом, после выполнения утомляющей работы в 10ДМ-группе возрастала частота выраженного облегчения синаптической передачи (с 30 % до 50 %), тогда как в 10ДМ+АРГ-группе – напротив, патологически значимой депрессии (с 30 % до 50 %, таблицы 3.87, 3.88). Этот факт указывает в пользу того, что на начальных этапах введения пары препаратов «дексаметазон + аргинин» определенные постсинаптические нарушения сохранялись.

Эффекты физической нагрузки. Изолированное применение физической нагрузки, моделируемой путем ежедневного плавания, фактически не отразилось на характере изменения амплитуды М-ответов мышцы в процессе ритмической их генерации с частотой 30 имп/с (таблицы 3.89, 3.90, образцы записей серии М-ответов мышцы животных ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп при оптимальной частоте стимуляции малоберцового нерва приведены на рисунке 3.78).

Вместе с тем, у 10-20 % особей ПЛАВ-групп до или после утомляющей работы регистрировалось выраженное облегчение синаптической передачи на фоне повышенной относительно контроля амплитуды 1-го М-ответа в серии (таблица 3.89). Наиболее вероятной причиной такого облегчения служит более выраженная, чем у контроля, потенциация ПСП при ритмической активности синапсов. В пользу такого предположения свидетельствуют результаты исследований других специалистов, обнаруживших способность аэробных физических нагрузок надежно усиливать долговременную синаптическую потенциацию, а также регулировать некоторые механизмы, участвующие в индукции долговременной синаптической депрессии [267].

Применение физической нагрузки в комплексе с дексаметазоном модулировало характер влияния синтетического ГК на степень облегчения и депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата. Это модулирующее влияние физической нагрузки проявлялось в следующем.

Во-первых, физическая нагрузка, применяемая в комплексе с дексаметазоном, предотвратила уменьшение амплитуды 1-го М-ответа в серии, типичное для 30ДМ-группы, и даже обусловила увеличение данного параметра во всех ДМ+ПЛАВ-группах ($p < 0,05$ в сравнении с контролем, таблица 3.89), что наблюдалось и при регистрации одиночных М-ответов мышцы (таблица 3.75).

Таблица 3.89 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степени облегчения синаптической передачи (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в мышце животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Исходные значения (до утомляющей работы)			Значения после утомляющей работы		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %
Контроль	2,6±0,14	11,1; 12,3 {7,8; 15,4}	0	1,7±0,14 (-33●)	17,2; 15,9 {9,7; 22,8}	0
10ПЛАВ	5,2±0,69 [+99*]	11,7; 10,4 {5,5; 16,2}	0	4,0±0,59 [+167*]	19,8; 16,1 {10,6; 27,6}	20
10ДМ+ПЛАВ	4,2±0,46 [+60*]	10,2; 9,4 {3,8; 15,6}	0	4,4±0,53 [+195*]	13,3; 12,1 {6,7; 22,0}	0
30ПЛАВ	4,0±0,39 [+51*]	23,0; 16,5 {8,2; 29,8}	20	3,4±0,36 [+125*]	12,7; 11,6 {3,9; 23,4}	20
30ДМ+ПЛАВ	5,1±0,47 [+94*]	14,5; 13,2 {7,2; 19,7}	0	3,8±0,33 [+150*] (-26●)	19,5; 17,2 {6,8; 32,6}	30
60ПЛАВ	6,0±1,17 [+129*]	22,2; 15,8 {12,6; 27,9}	10	4,1±0,82 [+173*]	22,3; 20,6 {14,2; 27,4}	10
60ДМ+ПЛАВ	6,4±0,68 [+146*]	14,4; 12,6 {6,6; 20,3}	0	3,7±0,62 [+146*] (-43●)	14,8; 12,2 {2,5; 27,1}	20

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Во-вторых, плавание, применяемое в комплексе с дексаметазоном, существенно уменьшило частоту случаев выраженного облегчения синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции малоберцового нерва, в сравнении с 10ДМ- и 30ДМ-группами

(таблица 3.89), при этом в 10ДМ+ПЛАВ- и 30ДМ+ПЛАВ-группах средняя степень облегчения синаптической передачи значимо не отличалась от контроля, тогда как в 10ДМ- и 30ДМ-группах она превышала контрольный уровень (рисунок 3.79). Кроме того, выраженное облегчение синаптической передачи в ДМ+ПЛАВ-группах имело место на фоне не сниженной, как в ДМ-группах, а увеличенной относительно контроля ($p < 0,05$) амплитуды 1-го М-ответа в серии, что позволяет исключить у животных ДМ+ПЛАВ-группы исходную заблокированность синапсов. Частота случаев выраженного облегчения синаптической передачи в ДМ+ПЛАВ-группах была сопоставима с таковой ПЛАВ-групп (таблица 3.89).

Таблица 3.90 – Значения степени депрессии синаптической передачи (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в мышце животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% особей в группе с депрессией более 25 %
Контроль	-5,7; -4,9 {-9,1; -1,3}	0	-9,1; -8,1 {-13,1; -2,0}	0
10ПЛАВ	-7,5; -7,2 {-11,3; -2,7}	0	-4,0; -4,8 {-9,0; -0,1}	0
10ДМ+ПЛАВ	-4,1; -3,9 {-7,9; -0,8}	0	-5,1; -4,4 {-9,3; -2,0}	0
30ПЛАВ	-5,9; -5,1 {-9,2; -1,6}	0	-5,6; -6,1 {-10,3; -1,8}	0
30ДМ+ПЛАВ	-5,3; -4,2 {-8,1; -1,5}	0	-2,2; -1,9 {-4,9; -0,4}	0
60ПЛАВ	-8,8; -7,9 {-15,2; -1,3}	0	-5,6; -6,2 {-10,8; -1,3}	0
60ДМ+ПЛАВ	-3,4; -4,1 {-7,4; -1,4}	0	-8,8; -7,9 {-12,4; -3,1}	0

Примечания – УР – утомляющая работа

Наиболее вероятной причиной такого облегчения, на наш взгляд, является модуляция под действием динамической физической нагрузки механизмов синаптической потенциации и депрессии. Вместе с тем, в ДМ+ПЛАВ-группах выраженное облегчение синаптической передачи, в отличие от ПЛАВ-групп, не выявлялось до утомляющей работы и регистрировалось только после утомляющей работы, тогда как в ПЛАВ-группах случаи выраженного облегчения синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата имели место как до, так и после утомляющей работы. Данная особенность ДМ+ПЛАВ-групп позволяет допустить у них не только модулирующее влияние физической нагрузки на постсинаптическую потенциацию в качестве возможной причины такого облегчения, но и наличие определенных патологических изменений в синапсах, которые начинают проявляться после утомления.

В-третьих, комплексное применение дексаметазона с плаванием полностью предотвратило появление случаев патологически значимой депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции малоберцового нерва (таблица 3.90), особенно типичное для 30ДМ- и 60ДМ-групп (рисунок 3.84). Данный факт свидетельствует в пользу отсутствия выраженных постсинаптических нарушений у особей, подвергавшихся комплексному воздействию дексаметазона и плавания.

Эффекты комбинации «плавание + аргинин». Комплексное применение плавания с аргинином оказывало влияние на характер изменения амплитуды М-ответов при генерации их с частотой 30 имп/с, во многом аналогичное таковому изолированного применения плавания (образцы записей серии М-ответов мышцы животных АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп представлены на рисунке 3.78).

Так, в случае комплексного применения плавания с аргинином наблюдалось увеличение относительно контроля ($p < 0,05$) амплитуды исходного М-ответа в серии (таблица 3.91), что было характерно и для всех ПЛАВ-групп (таблица 3.89) и 30АРГ- и 60АРГ-групп (таблица 3.87).

Таблица 3.91 – Значения амплитуды М-ответа ($\bar{X} \pm m$) и степени облегчения синаптической передачи (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в мышце животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)			Значения после УР		
	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %	Амплитуда 1-го М-ответа, мВ	Степень облегчения (в % относительно 1-го М-ответа)	% особей в группе с облегчением более 30 %
Контроль	2,6±0,14	11,1; 12,3 {7,8; 15,4}	0	1,7±0,14 (-33●)	17,2; 15,9 {9,7; 22,8}	0
10ПЛАВ+АРГ	5,1±0,62 [+94*]	13,2; 12,4 {9,7; 18,6}	0	4,7±0,69 [+212*]	5,5; 6,1 {2,1; 9,8}	0
10ДМ+ПЛАВ+АРГ	5,2±0,49 [+98*]	12,0; 13,4 {3,4; 22,6}	20	4,3±0,47 [+187*]	18,6; 17,9 {9,5; 26,8}	0
30ПЛАВ+АРГ	4,1±0,59 [+57*]	20,2; 16,1 {8,2; 34,2}	30	3,6±0,29 [+137*]	17,1; 16,2 {4,7; 27,5}	10
30ДМ+ПЛАВ+АРГ	4,4±0,67 [+67*]	9,7; 8,2 {3,0; 14,5}	0	2,2±0,23 [+47*] (-50●)	7,2; 8,1 {4,2; 12,3}	0
60ПЛАВ+АРГ	4,2±0,46 [+59*]	14,9; 13,2 {8,2; 19,7}	0	3,4±0,31 [+125*]	19,0; 16,3 {8,3; 27,8}	20
60ДМ+ПЛАВ+АРГ	5,4±0,62 [+104*]	20,6; 17,3 {12,0; 27,1}	20	2,9±0,52 [+93*] (-46●)	14,4; 15,2 {5,1; 23,6}	20

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$)

Степени облегчения и депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции малоберцового нерва в АРГ+ПЛАВ-группах значимо не отличались от контроля

(таблицы 3.91, 3.92), что было типично и для всех АРГ- или ПЛАВ-групп (таблицы 3.87-3.90). Вместе с тем, у части особей АРГ+ПЛАВ-групп все же выявлялись выраженное облегчение или депрессия синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата. Причем чаще эти явления регистрировались в 30АРГ+ПЛАВ-группе (таблицы 3.91, 3.92). Частота случаев выраженного облегчения синаптической передачи в АРГ+ПЛАВ-группах была сопоставима с таковой ПЛАВ-групп, но в ПЛАВ-группах не наблюдалось патологически значимой депрессии синаптической передачи ни до, ни после утомляющей работы, типичной для некоторых особей АРГ+ПЛАВ-групп. Вместе с тем, как уже обсуждалось выше, единичные случаи выраженной депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата отмечались и в АРГ-группах и могли быть обусловлены влиянием аргинина или его активных метаболитов на экзо- и эндоцитоз медиатора (таблица 3.88).

Таблица 3.92 – Значения степени депрессии синаптической передачи (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) в мышце животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% количество особей в группе с депрессией более 25 %	Степень депрессии (снижение амплитуды М-ответов в % относительно 1-го)	% количество особей в группе с депрессией более 25 %
Контроль	-5,7; -4,9 {-9,1; -1,3}	0	-9,1; -8,1 {-13,1; -2,0}	0
10ПЛАВ+АРГ	-12,7; -11,3 {-16,7; -7,2}	0	-9,3; -9,7 {-16,5; -3,2}	10
10ДМ+ПЛАВ+АРГ	-9,9; -8,7 {-17,2; -1,6}	0	-2,3; -2,1 {-5,5; 0}	0
30ПЛАВ+АРГ	-16,4; -15,8 {-23,7; -8,1}	10	-7,8; -8,4 {-13,2; -3,4}	0
30ДМ+ПЛАВ+АРГ	-19,8; -18,7 {-24,5; -12,1}	10	-16,1; -14,3 {-23,7; -9,7}	10
60ПЛАВ+АРГ	-3,3; -4,2 {-7,0; -1,6}	0	-3,9; -4,3 {-7,2; -1,6}	0
60ДМ+ПЛАВ+АРГ	-9,5; -10,2 {-16,9; -3,2}	10	-14,7; -12,1 {-24,2; -3,7}	20

Примечания – УР – утомляющая работа

Применение комбинации «плавание + аргинин» в комплексе с дексаметазоном модулировало характер изменения амплитуды М-ответов в процессе ритмической их генерации с частотой 30 имп/с, в сравнении с ДМ-группами, и это модулирующее влияние было в большей степени аналогично таковому плавания, чем аргинина.

Во-первых, для всех ДМ+ПЛАВ+АРГ-групп было характерно увеличение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), амплитуды 1-го М-ответа в серии (таблица 3.91), что было типично и для ДМ+ПЛАВ-групп (таблица 3.89).

Во-вторых, комплексное применение дексаметазона с плаванием и аргинином существенно уменьшило частоту случаев как выраженного облегчения, так и депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата, в сравнении с ДМ- и ДМ+АРГ-группами (таблицы 3.91, 3.92), и степени облегчения и депрессии

синаптической передачи в ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах значимо не отличались от таковых контроля (рисунки 3.79, 3.80).

Следовательно, применение динамической физической нагрузки или комбинации «физическая нагрузка + аргинин» в комплексе с дексаметазоном существенно снижало частоту случаев как патологически значимого облегчения, так и депрессии синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с), в сравнении с ДМ-группами. Причем весьма эффективной в этом плане оказалась собственно физическая нагрузка, тогда как применение аргинина увеличивало вариабельность амплитуды М-ответов при ритмической их генерации с частотой 30 имп/с.

Модуляция плаванием, аргинином и их комбинацией эффектов дексаметазона на лабильность синаптической передачи и утомляемость нервно-мышечного аппарата. Эффекты аргинина. Изолированное применение аргинина существенным образом не отразилось на характере изменения амплитуды М-ответов при раздражении нервно-мышечного аппарата стимулами плавно нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с), в сравнении с таковым контроля (таблица 3.93).

Таблица 3.93 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы по мере увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата от 0,2 до 70 имп/с у животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп

Группа животных	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ (при частоте стимуляции 0,2 имп/с)	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) в процессе развития сокращения	
		при частоте стимуляции 30-50 имп/с	при частоте стимуляции 70 имп/с
К	2,2±0,24	16,8; 17,3 {11,3; 24,1}	-3,9; -4,3 {-8,2; -0,6}
10АРГ	2,8±0,36	21,4; 20,8 {9,5; 34,4}	-3,1; -2,6 {-6,7; -0,7}
10ДМ+АРГ	1,9±0,25	24,0; 23,1 {8,5; 38,5}	-16,6; -17,8 {-24,5; -9,6} °
30АРГ	3,3±0,36, [+48*]	27,3; 24,3 {12,7; 39,9}	-0,3; 0,4 {-2,2; 2,5}
30ДМ+АРГ	2,3±0,23	26,6; 23,5 {13,9; 37,3}	-8,4; -7,3 {-13,1; -1,7}
60АРГ	3,4±0,39, [+53*]	17,6; 16,4 {6,7; 30,6}	-0,9; 0,4 {-2,6; 1,9}
60ДМ+АРГ	2,4±0,32	27,6; 24,3 {15,0; 38,1}	-6,2; -5,1 {-11,9; 1,6}

Примечания – при выполнении тетанического сокращения мышца поднимала груз массой 20 г; * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Вместе с тем, для 30АРГ- и 60АРГ-групп было характерно значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение амплитуды 1-го М-ответа в серии (таблица 3.93), и для всех АРГ-групп была типична большая вариабельность колебаний амплитуды М-ответов относительно таковой 1-го в серии при частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата 30-50 имп/с (таблица 3.93). Как обсуждалось выше, при стимуляции нервно-мышечного аппарата оптимальной частотой (30 имп/с) у 10-20 % особей АРГ-групп выявлялось выраженное облегчение синаптической передачи на фоне нормальной или даже повышенной (в 30АРГ- и

60АРГ-группах) амплитуды 1-го М-ответа в серии (таблица 3.87), которое, на наш взгляд, не носит патологического характера и не связано с исходной заблокированностью синапсов, а может быть обусловлено некоторой потенциацией ПСП в синапсах крыс, подвергавшихся длительному введению аргинина.

Введение аргинина в комплексе с дексаметазоном модулировало характер изменения амплитуды М-ответов в процессе их генерации с нарастающей частотой (от 0,2 до 70 имп/с) относительно такового ДМ-групп.

Во-первых, для ДМ+АРГ-групп не было характерно уменьшения амплитуды 1-го М-ответа в серии, типичное для 30ДМ-группы (таблица 3.93).

Во-вторых, ни в одной из ДМ+АРГ-групп, в отличие от 30ДМ- и 60ДМ-групп, изменение амплитуды М-ответов в диапазоне частот 30-50 имп/с и 70 имп/с относительно таковой 1-го М-ответа в серии не носило статистически значимого характера (таблица 3.93, рисунок 3.81).

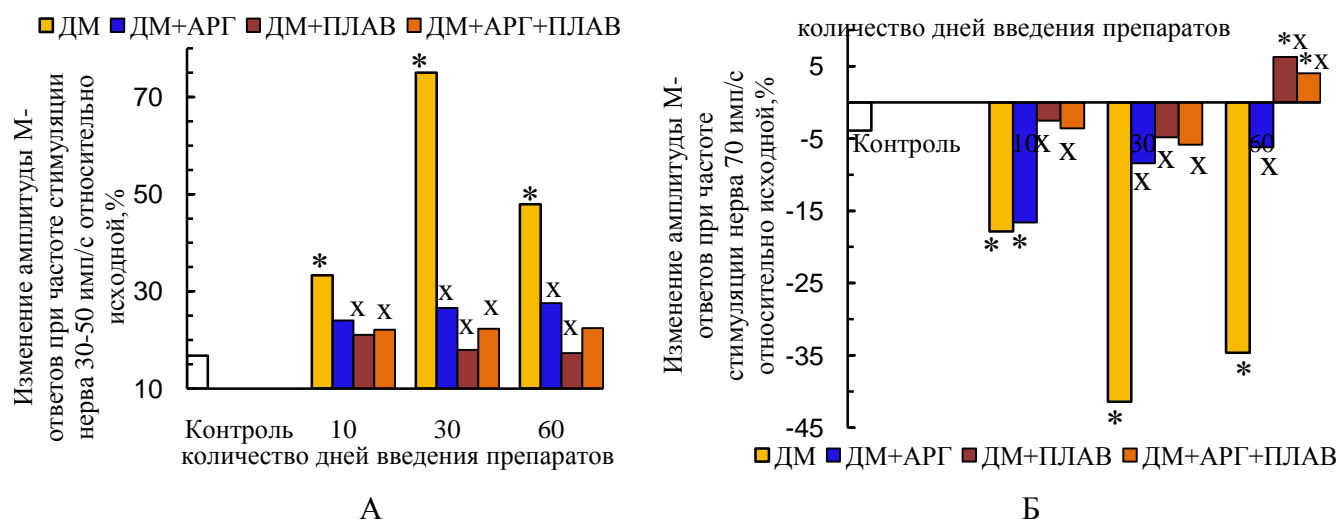


Рисунок 3.81 – Средние значения степени изменения амплитуды М-ответов (в % относительно исходного уровня) по мере увеличения частоты стимуляции малоберцового нерва: при частоте стимуляции 30-50 имп/с (А) и частоте стимуляции 70 имп/с (Б) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Вместе с тем, на начальных этапах введения пары препаратов (в 10ДМ+АРГ-группе) степень снижения амплитуды М-ответов при частоте стимуляции 70 имп/с относительно таковой 1-го в серии была значимо выше ($p < 0,05$), чем в контроле (таблица 3.93, рисунок 3.81), что указывает в пользу наличия у особей 10ДМ+АРГ-группы признаков сниженной лабильности синаптической передачи при высокой частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с) Кроме того, для всех ДМ+АРГ-групп, подобно АРГ-группам, была характерна большая, чем у контроля, вариабельность изменения амплитуды М-ответов при частоте стимуляции 30-50 имп/с

относительно 1-го М-ответа в серии, что очевидно было связано с существенным облегчением синаптической передачи у части животных ДМ+АРГ-групп.

Характер изменения амплитуды М-ответов при выполнении мышцей утомляющей работы в режиме высокочастотной стимуляции (70 имп/с) у животных АРГ-групп был идентичен таковому контроля (таблица 3.94). Вместе с тем, для 30АРГ- и 60АРГ-групп было характерно увеличение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), как амплитуды тетануса (на 36-40 %), так и амплитуды 1-го М-ответа в серии (на 44-46 %), которые могут быть следствием как определенных функциональных перестроек в мышце (в частности, увеличения степени синхронизации возбуждения и сокращения мышечных волокон), так и гипертрофии мышечных волокон, в пользу которой косвенно указывает обсуждаемое нами ранее увеличение массы мышцы спустя 30-60 дней введения аргинина ($p < 0,05$, таблица 3.76).

Таблица 3.94 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы в момент ее тетанической утомляющей работы у животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп

Группа животных	Максимальная амплитуда тетанического сокращения ($\bar{X} \pm m$), мВ	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) на разных этапах тетанической работы		
			при максимальной амплитуде тетанического сокращения	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 50 % относительно максимальной	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 80 % относительно максимальной
К	9,6±1,17	2,4±0,23	-9,8; -10,2 {-16,8; -2,9}	-68,6; -67,4 {-74,8; -60,5}	-87,0; -86,2 {-90,2; -83,0}
10АРГ	11,8±1,17	2,8±0,30	-7,8; -8,4 {-15,0; -2,5}	-71,2; -69,8 {-79,4; -60,9}	-89,7; -88,9 {-93,4; -85,1}
10ДМ+АРГ	9,0±1,05	2,2±0,25	-13,7; -12,4 {-23,9; -1,5}	-72,9; -71,3 {-78,4; -65,5}	-87,1; -86,2 {-90,1; -83,1}
30АРГ	13,1±1,00 [+36*]	3,5±0,39 [+44*]	-4,2; -5,6 {-9,7; -0,6}	-71,4; -69,9 {-78,8; -62,1}	-85,5; -84,3 {-88,6; -80,3}
30ДМ+АРГ	11,5±0,85	2,4±0,25	-5,6; -5,2 {-9,6; -0,5}	-72,4; -70,8 {-77,9; -64,9}	-87,0; -86,1 {-90,4; -81,5}
60АРГ	13,4±1,08 [+40*]	3,5±0,41 [+46*]	-3,3; -2,9 {-6,3; -1,3}	-70,6; -69,2 {-79,1; -60,1}	-89,3; -88,4 {-93,7; -82,9}
60ДМ+АРГ	11,7±1,18	2,7±0,29	-4,3; -3,5 {-8,3; 0,7}	-74,8; -72,6 {-81,1; -64,5}	-89,9; -88,6 {-92,7; -85,2}

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

В пользу возможных функциональных перестроек мышечных волокон, обуславливающих увеличение степени синхронизации их возбуждения и сокращения под влиянием аргинина или его метаболитов, свидетельствуют результаты исследования других специалистов [710], выявивших облегчение под действием умеренных концентраций NO, которые образуются в кардиомиоцитах в результате активации nNOS, циклических перемещений кальция и

соответственно сопряжения между возбуждением и сокращением, что предопределяет повышение сократимости миокарда.

Аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, модулировал характер изменения амплитуды М-ответов в процессе выполнения утомляющей работы, в сравнении с ДМ-группами. В частности, степень изменения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии при выполнении высокочастотной утомляющей работы у животных всех ДМ+АРГ-групп, в отличие от ДМ-групп, значимо не отличалась от контроля (таблица 3.94, рисунок 3.82). По всей видимости, аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил развитие выраженного энергодифицита в мышечных волокнах, что и предопределило отсутствие у животных ДМ+АРГ-групп более выраженного, в сравнении с контролем, снижения амплитуды М-ответов мышцы в динамике выполнения утомляющей работы, типичного для ДМ-групп.

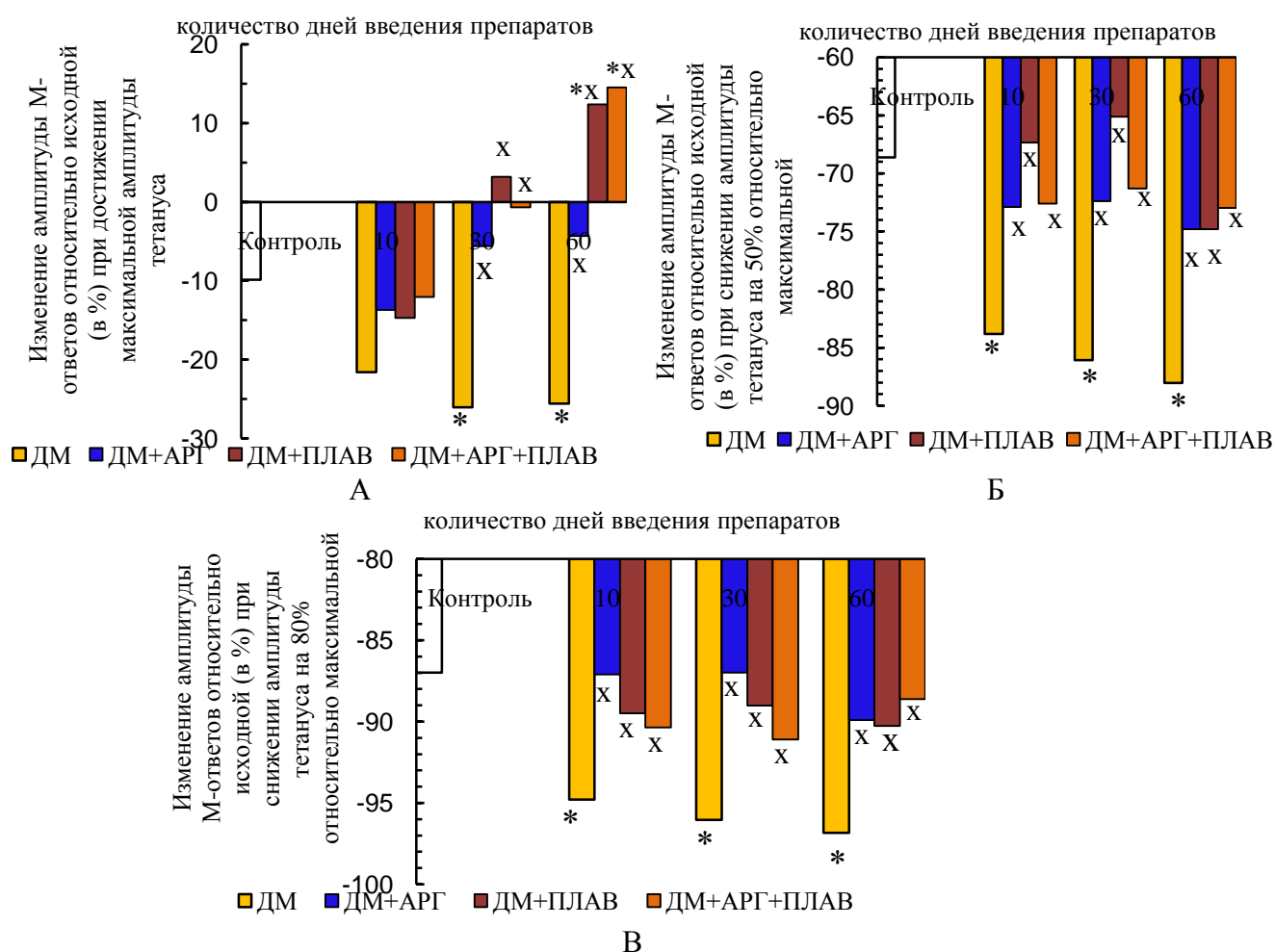


Рисунок 3.82 – Средние значения степени изменения амплитуды М-ответов мышцы (в % относительно исходного уровня) при достижении максимальной амплитуды тетануса (А) и снижении амплитуды тетануса 50 % (Б) и 80 % относительно максимальной (В) у животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Эффекты физической нагрузки. Изолированное применение физической нагрузки обусловило увеличение амплитуды 1-го М-ответа в серии ($p < 0,05$ относительно контроля) при стимуляции нервно-мышечного аппарата с плавно нарастающей частотой (от 0,2 до 70 имп/с, таблица 3.95), что наблюдалось и при регистрации одиночных М-ответов мышцы животных всех ПЛАВ-групп (таблица 3.77). В то же время ежедневное плавание в целом не повлияло на характер изменения амплитуды М-ответов в процессе плавного увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата от 0,2 до 70 имп/с, в сравнении с контролем (таблица 3.95). Исключение составляет только 60ПЛАВ-группа, для которой была характерна меньшая, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), степень снижения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии при частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата 70 имп/с (таблица 3.95). Наблюдаемый факт может быть обусловлен более выраженным, в сравнении с контрольными особями, компенсаторным усилением работы Na^+/K^+ -насоса у особей 60ПЛАВ-группы при высокочастотной стимуляции и связанной с этим некоторой гиперполяризацией мембраны мышечных волокон, предопределяющей генерацию более высокоамплитудных М-ответов, в сравнении с исходными. Увеличение мощности Na^+/K^+ -насоса в мышечных волокнах животных 60ПЛАВ-группы, в свою очередь, может быть одним из следствий долговременной адаптации к физической нагрузке.

Таблица 3.95 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы по мере увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата от 0,2 до 70 имп/с у животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ (при частоте стимуляции 0,2 имп/с)	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) в процессе развития сокращения	
		при частоте стимуляции 30-50 имп/с	при частоте стимуляции 70 имп/с
К	2,2±0,24	16,8; 17,3 {11,3; 24,1}	-3,9; -4,3 {-8,2; -0,6}
10ПЛАВ	3,5±0,33, [+58*]	12,4; 14,2 {7,5; 18,9}	1,9; 2,7 {-4,7; 9,5}
10ДМ+ПЛАВ	3,9±0,43, [+77*]	21,1; 19,4 {11,2; 29,7}	-2,5; 1,5 {-6,8; 3,7}
30ПЛАВ	3,7±0,43, [+66*]	22,3; 21,4 {7,6; 35,0}	-2,4; -3,2 {-7,8; 1,9}
30ДМ+ПЛАВ	4,4±0,31, [+98*]	18,0; 16,8 {7,0; 26,9}	-4,8; -5,7 {-10,5; 0}
60ПЛАВ	4,9±1,09, [+120*]	19,5; 17,8 {6,6; 31,4}	6,1; 5,4 {3,0; 10,2} °
60ДМ+ПЛАВ	4,0±0,59, [+81*]	17,3; 16,5 {9,1; 23,6}	6,3; 7,2 {1,6; 11,9} °

Примечания – при выполнении тетанического сокращения мышца поднимала груз массой 20 г;

* – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Физическая нагрузка, применяемая в комплексе с дексаметазоном, существенно изменила характер колебания амплитуды М-ответов при стимуляции нервно-мышечного аппарата стимулами плавно нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с), в сравнении с ДМ-группами.

Во-первых, для ДМ+ПЛАВ-групп не было характерно типичного для ДМ-групп более выраженного, в сравнении с контролем, повышения амплитуды М-ответа относительно таковой 1-го

в серии в диапазоне частот стимуляции нервно-мышечного аппарата 30-50 имп/с (таблица 3.95, рисунок 3.81). Данный факт на фоне полного отсутствия у животных ДМ+ПЛАВ-групп случаев патологически значимого облегчения синаптической передачи до утомляющей работы при стимуляции нервно-мышечного аппарата с частотой 30 имп/с (таблица 3.89), а также относительно нормального посттетанического облегчения (таблица 3.84) служит еще одним доказательством отсутствия у них исходной заблокированности синапсов, типичной для ДМ-групп.

Во-вторых, в ДМ+ПЛАВ-группах не наблюдалось более выраженного, в сравнении с контролем, уменьшения амплитуды М-ответов относительно таковой 1-го в серии при высокочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с), типичного для всех ДМ-групп (таблица 3.95, рисунок 3.81). Более того, в 60ДМ+ПЛАВ-группе, подобно 60ПЛАВ-группе, степень уменьшения амплитуды М-ответов относительно таковой 1-го в серии в диапазоне высокочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с) была меньшей, чем у контроля ($p < 0,05$, таблица 3.95, рисунок 3.81). Данные факты свидетельствуют в пользу нормальной и даже повышенной (спустя 60 дней экспериментальных воздействий) лабильности синаптического аппарата у животных ДМ+ПЛАВ-групп.

Кроме того, для всех ДМ+ПЛАВ-групп, подобно ПЛАВ-группам, была характерна увеличенная относительно контроля амплитуда 1-го М-ответа в серии ($p < 0,05$, таблица 3.95), что отмечалось и при регистрации у них одиночных М-ответов (таблица 3.77).

Характер изменения амплитуды М-ответов в динамике выполнения утомляющей работы у животных ПЛАВ-групп был во многом аналогичен таковому контролю (таблица 3.96). Лишь одна особенность была характерна для 60ПЛАВ-группы и заключалась она в меньшей, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), степени снижения амплитуды М-ответов на начальных этапах высокочастотной утомляющей работы (при достижении максимальной амплитуды тетануса).

Как уже отмечалось выше, подобная картина наблюдалась в 60ПЛАВ-группе и при плавном увеличении частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата (от 0,2 до 70 имп/с) в виде меньшего, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), снижения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии в диапазоне частоты стимуляции малоберцового нерва 70 имп/с (таблица 3.95). Данный факт, отмеченный нами в 60ПЛАВ-группе при выполнении высокочастотной утомляющей работы, служит еще одним подтверждением в пользу увеличения лабильности нервно-мышечного аппарата, в том числе возможно обусловленного не столько синаптическими перестройками, сколько увеличением мощности Na^+/K^+ -насоса в собственно мышечных волокнах.

Несмотря на сходный с контрольным характер изменения амплитуды М-ответов в динамике выполнения утомляющей работы у животных ПЛАВ-групп, у них наблюдались и определенные отличия от контроля.

Во-первых, для всех ПЛАВ-групп было характерно значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение амплитуды 1-го М-ответа в серии при выполнении утомляющей работы (таблица 3.96), что отмечалось также при регистрации одиночных М-ответов (таблица 3.77), а

также серии М-ответов с частотой 30 имп/с (таблица 3.89) и с плавно нарастающей частотой от 0,2 до 70 имп/с (таблица 3.95).

Таблица 3.96 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы в момент ее тетанической утомляющей работы у животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Максимальная амплитуда тетанического сокращения ($\bar{X} \pm m$), мм	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) на разных этапах тетанической работы		
			при максимальной амплитуде тетанического сокращения	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 50 % относительно максимальной	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 80 % относительно максимальной
К	9,6±1,17	2,4±0,23	-9,8; -10,2 {-16,8; -2,9}	-68,6; -67,4 {-74,8; -60,5}	-87,0; -86,2 {-90,2; -83,0}
10ПЛАВ	6,5±0,72, [-33*]	4,0±0,43, [+67*]	-1,1; 0,4 {-8,3; 7,9}	-65,3; -62,9 {-74,1; -54,6}	-89,8; -87,6 {-92,3; -85,4}
10ДМ+ПЛАВ	8,9±1,01	3,5±0,37, [+44*]	-14,7; -12,3 {-24,3; -3,1}	-67,3; -65,9 {-74,3; -58,3}	-89,5; -87,6 {-93,8; -83,2}
30ПЛАВ	9,9±1,09	3,7±0,41, [+56*]	-9,3; -8,1 {-17,4; 2,2}	-72,3; -70,2 {-80,8; -61,8}	-89,9; -88,3 {-93,3; -84,5}
30ДМ+ПЛАВ	9,8±1,07	3,4±0,31, [+42*]	3,2; 2,9 {-4,4; 11,9}	-65,1; -64,2 {-73,5; -54,8}	-89,0; -88,2 [-92,3; -83,7]
60ПЛАВ	11,0±1,22	5,0±1,02, [+109*]	10,4; 9,2 {0,0, 18,8} °	-72,9; -71,4 {-76,7; -67,0}	-87,9; -88,5 {-90,8; -84,0}
60ДМ+ПЛАВ	15,4±1,62, [+60*]	3,8±0,41, [+58*]	12,4; 10,1 {2,0; 20,8} °	-74,8; -75,2 {-79,6; -68,0}	-90,3; -89,4 {-92,8; -85,8}

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Во-вторых, в 10ПЛАВ-группе имело место значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), уменьшение амплитуды тетануса при выполнении утомляющей работы (на 33 %), несмотря на то, что амплитуда М-ответов превышала таковую контроля (на 67 %, таблица 3.96). Снижение амплитуды тетанического сокращения на начальных этапах адаптации к физической нагрузке, скорее всего, отражает ухудшение сократительной функции мышцы.

Физическая нагрузка, применяемая в комплексе с дексаметазоном, модулировала характер изменения амплитуды М-ответов в процессе выполнения мышцей утомляющей работы, в сравнении с ДМ-группами. Во-первых, для мышцы животных всех ДМ+ПЛАВ-групп не было характерно типичного для ДМ-групп более выраженного в сравнении с контролем снижения амплитуды М-ответов при снижении амплитуды тетануса на 50 % и 80 % относительно максимальной (таблица 3.96, рисунок 3.82). Данный факт свидетельствует в пользу отсутствия

более высокой утомляемости нервно-мышечного аппарата у животных ДМ+ПЛАВ-групп, в сравнении с контролем, типичной для ДМ-групп.

Во-вторых, для ДМ+ПЛАВ-групп не было характерно типичного для 30ДМ- и 60ДМ-групп более выраженного, в сравнении с контролем, снижения амплитуды М-ответов на начальных этапах выполнения утомляющей работы (при достижении максимальной амплитуды тетануса) (таблица 3.96, рисунок 3.82). Данный факт служит еще одним доказательством в пользу нормальной лабильности синаптического аппарата у животных ДМ+ПЛАВ-групп. Более того, в 60ДМ+ПЛАВ-группе, подобно 60ПЛАВ-группе, при достижении максимальной амплитуды тетануса наблюдалось не снижение, а даже некоторое увеличение амплитуды М-ответов, в сравнении с таковой 1-го М-ответа (таблица 3.96, рисунок 3.82).

Кроме того, амплитуда 1-го М-ответа в серии при выполнении мышцей утомляющей работы у животных всех ДМ+ПЛАВ-групп превышала контрольную ($p < 0,05$, таблица 3.96), что также имело место и при регистрации одиночных М-ответов (таблица 3.77), а также серий М-ответов с частотой 30 имп/с (таблица 3.89) и плавно нарастающей частотой (от 0,2 до 70 имп/с, таблица 3.95).

Эффекты комбинации «физическая нагрузка + аргинин». Комплексное применение физической нагрузки с аргинином, подобно изолированному применению плавания или аргинина, в целом не отразилось на характере колебаний амплитуды М-ответов при плавном увеличении частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата от 0,2 до 70 имп/с (таблица 3.97). В то же время, в 60АРГ+ПЛАВ-группе, подобно 60ПЛАВ-группе, степень снижения амплитуды М-ответа при высокочастотной стимуляции (70 имп/с) была значимо ниже таковой контроля (таблица 3.97). Кроме того, подобно изолированному применению плавания, в случае комплексного его воздействия с аргинином, наблюдалось повышение относительно контроля ($p < 0,05$) амплитуды 1-го М-ответа в серии при раздражении нервно-мышечного аппарата стимулами плавно нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с, таблица 3.97), что было характерно для АРГ+ПЛАВ-групп и при регистрации одиночных М-ответов (таблица 3.79), а также серии М-ответов с частотой 30 имп/с (таблица 3.91).

Комбинация «физическая нагрузка + аргинин», применяемая в комплексе с дексаметазоном, оказывала такое же модулирующее влияние на характер изменения амплитуды М-ответов при плавном увеличении частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата (от 0,2 до 70 имп/с), как и собственно плавание, применяемое в комплексе с дексаметазоном. В частности, для животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп не было характерно более выраженного, в сравнении с контролем, колебания амплитуды М-ответов мышцы в диапазоне оптимальных (30-50 имп/с) и высоких (70 имп/с) частот стимуляции малоберцового нерва (таблица 3.97, рисунок 3.81), типичного для ДМ-групп и свидетельствующего в пользу наличия у них как пре-, так и постсинаптических нарушений.

Кроме того, для 60ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы, подобно 60АРГ+ПЛАВ-, 60ПЛАВ- и 60ДМ+ПЛАВ-группам, была характерна меньшая, в сравнении с контролем, степень снижения

амплитуды М-ответа в диапазоне высокочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с, таблица 3.97, рисунок 3.81), свидетельствующая в пользу возможного повышения лабильности синаптической передачи.

Таблица 3.97 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы по мере увеличения частоты стимуляции нервно-мышечного аппарата от 0,2 до 70 имп/с у животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ (при частоте стимуляции 0,2 имп/с)	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) в процессе развития сокращения	
		при частоте стимуляции 30-50 имп/с	при частоте стимуляции 70 имп/с
К	2,2±0,24	16,8; 17,3 {11,3; 24,1}	-3,9; -4,3 {-8,2; -0,6}
10АРГ+ПЛАВ	3,4±0,38, [+53*]	20,6; 18,9 {12,4; 26,8}	-5,9; 4,2 {-10,7; 1,0}
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	3,2±0,29, [+42*]	22,1; 23,2 {12,4; 33,8}	-3,6; -2,8 {-10,6; 4,5}
30АРГ+ПЛАВ	3,5±0,41, [+57*]	25,7; 24,1 {10,8; 38,6}	-8,6; -7,2 {-17,1; 2,1}
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	3,4±0,40, [+54*]	22,3; 21,2 {9,6; 33,0}	-5,8; -3,2 {-11,8; 3,1}
60АРГ+ПЛАВ	3,6±0,42, [+62*]	18,1; 17,9 {6,8; 27,3}	2,8; 3,2 {0,5; 7,2} °
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	3,7±0,41, [+66*]	22,4; 20,9 {10,3; 32,6}	4,1; 4,5 {0,0; 9,1} °

Примечания – при выполнении тетанического сокращения мышца поднимала груз массой 20 г; * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Наконец, во всех ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах, подобно ПЛАВ-, ПЛАВ+АРГ- и ДМ+ПЛАВ-группам, наблюдалось повышение относительно контроля ($p < 0,05$) амплитуды 1-го М-ответа в серии (таблица 3.97) при стимуляции нервно-мышечного аппарата стимулами плавно нарастающей частоты (от 0,2 до 70 имп/с), отмеченное также и при регистрации одиночных М-ответов (таблица 3.79).

Комплексное применение плавания с аргинином в целом не повлияло на характер изменения амплитуды М-ответов в динамике выполнения мышцей утомляющей работы (таблица 3.98). Вместе с тем, для 60АРГ+ПЛАВ-группы отмечалась одна особенность, типичная также и для 60ПЛАВ-группы и заключающаяся в меньшей, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), степени снижения амплитуды М-ответов относительно таковой 1-го в серии на начальных этапах тетанического сокращения (при достижении максимальной амплитуды тетануса, таблица 3.98).

Интересно также и то, что, несмотря на повышение относительно контроля во всех АРГ+ПЛАВ-группах амплитуды 1-го М-ответа в серии при стимуляции нервно-мышечного аппарата с частотой 70 имп/с, амплитуда тетанического сокращения возростала относительно контроля только в 60АРГ+ПЛАВ-группе (на 35 %, $p < 0,05$, таблица 3.98).

Комбинация физической нагрузки с аргинином, применяемая в комплексе с дексаметазоном, оказала такое же модулирующее влияние, в сравнении с ДМ-группами, на

характер изменения амплитуды М-ответов в динамике выполнения мышцей утомляющей работы, как и сама по себе физическая нагрузка или аргинин, применяемые в комплексе с дексаметазоном.

Таблица 3.98 – Изменение амплитуды М-ответов мышцы в момент ее тетанической утомляющей работы у животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Максимальная амплитуда тетанического сокращения ($\bar{X} \pm m$), мм	Амплитуда 1-го М-ответа ($\bar{X} \pm m$), мВ	Изменение амплитуды М-ответов (в % относительно 1-го, \bar{X} ; Ме {1Q; 3Q}) на разных этапах тетанической работы		
			при максимальной амплитуде тетанического сокращения	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 50 % относительно максимальной	при снижении амплитуды тетанического сокращения на 80 % относительно максимальной
К	9,6±1,17	2,4±0,23	-9,8; -10,2 {-16,8; -2,9}	-68,6; -67,4 {-74,8; -60,5}	-87,0; -86,2 {-90,2; -83,0}
10АРГ+ПЛАВ	11,0±1,13	3,5±0,39, [+46*]	-1,3; -2,9 {-9,2; 7,5}	-69,7; -68,1 {-75,3; -62,1}	-90,1; -89,2 {-94,8; -82,3}
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	9,3±1,12	3,4±0,32, [+42*]	-12,1; -10,5 {-22,2; -3,2}	-72,6; -70,9 {-76,6; -66,6}	-90,4; -89,1 {-93,8; -84,9}
30АРГ+ПЛАВ	12,2±0,84	3,7±0,44, [+55*]	-2,2; -1,3 {-11,0; 8,6}	-74,4; -73,2 {-78,0; -68,7}	-90,7; -88,6 {-92,9; -86,4}
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	12,0±1,34	3,6±0,47, [+49*]	-0,7; -1,2 {-15,9; 11,6}	-71,3; -69,3 {-76,0; -64,6}	-91,1; -89,7 {-93,6; -86,7}
60АРГ+ПЛАВ	13,0±0,79, [+35*]	3,8±0,41, [+56*]	5,7; 6,2 {-0,7; 10,1} °	-71,9; -70,4 {-75,0; -66,8}	-90,9; -88,4 {-93,1; -86,6}
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	15,3±1,45, [+59*]	3,9±0,43, [+63*]	14,5; 12,7 {3,4; 23,6} °	-73,0; -71,6 {-77,1; -65,9}	-88,6; -87,2 {-91,0; -84,2}

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – разница степени изменения амплитуды М-ответа относительно таковой контроля статистически значима ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

В частности, для мышцы животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп не было характерно типичного для ДМ-групп более выраженного, в сравнении с контролем, снижения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии на разных этапах утомляющей работы (таблица 3.98, рисунок 3.82). Данные факты свидетельствуют в пользу отсутствия у животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп сниженной лабильности синапсов и повышенной утомляемости нервно-мышечного аппарата, типичных для ДМ-групп.

Более того, подобно 60ПЛАВ-, 60ПЛАВ+АРГ- и 60ДМ+ПЛАВ-группам, у животных 60ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы наблюдалось менее выраженное, в сравнении с контролем, снижение амплитуды М-ответа относительно 1-го в серии на начальных этапах утомляющей работы (при достижении максимальной амплитуды тетануса, таблица 3.98, рисунок 3.79).

Таким образом, на основании характера изменения амплитуды М-ответов в динамике выполнения утомляющей работы у животных, подвергавшихся комплексному применению дексаметазона с физической нагрузкой или аргинином или комбинацией «плавание + аргинин», можно заключить, что сама по себе физическая нагрузка, как и сам по себе аргинин, оказались весьма эффективными в плане предотвращения снижения лабильности синапсов и повышенной утомляемости нервно-мышечного аппарата, типичных для ДМ-групп. Кроме того, длительное (в течение 60 дней) применение физической нагрузки, независимо от аргинина, обусловило даже некоторое увеличение лабильности синаптического аппарата, в том числе типичное и для животных, получавших дексаметазон в комплексе с физической нагрузкой или комбинацией «физическая нагрузка + аргинин».

3.6.2 Модуляция аргинином, физической нагрузкой и их комбинацией эффектов дексаметазона на сократительную функцию передней большеберцовой мышцы

Модуляция аргинином, физической нагрузкой и их комбинацией эффектов дексаметазона на параметры одиночного сокращения *m. tibialis anterior*. Эффекты аргинина. Изолированное применение аргинина в целом положительно сказалось на сократительных и временных параметрах одиночного сокращения мышцы, а также обусловило ускорение ее восстановления после утомляющей работы (образцы записей одиночного сокращения мышцы животных разных групп приведены на рисунке 3.83).

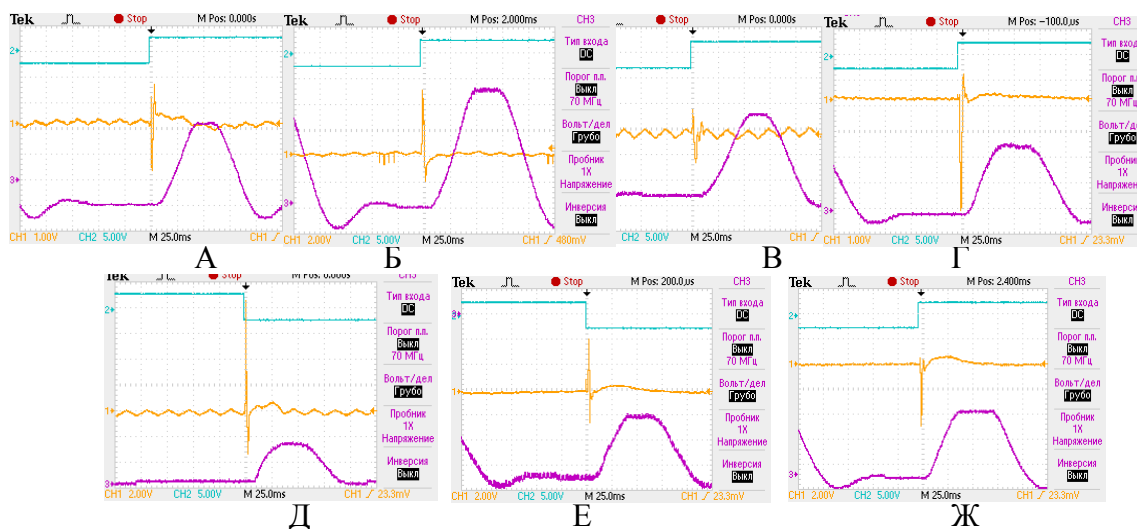


Рисунок 3.83 – Образцы записей М-ответов и одиночных сокращений *m. tibialis anterior* контрольного животного (А) и крыс, подвергавшихся на протяжении 30 дней: введению аргинина (Б), дексаметазона в комплексе с аргинином (В), плаванию (Г), дексаметазона в комплексе с плаванием (Д), аргинина в комплексе с плаванием (Е), дексаметазон в комплексе с аргинином и плаванием (Ж) при частоте стимуляции малоберцового нерва 4 имп/с
Примечания – по каналу 1 (CH1) показан М-ответ мышцы, по каналу 2 (CH2) – момент прохождения импульсов раздражающего тока, по каналу 3 (CH3) – одиночное сокращение мышцы

Так, уже спустя первые 10 дней введения аргинина наблюдается отсутствие значимого относительно исходного значения уменьшения амплитуды одиночных сокращений мышцы после утомляющей работы, типичное для контрольных животных (таблица 3.99). Кроме того, как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.6.1), амплитуда М-ответов и количество активируемых ДЕ мышцы у животных 10АРГ-группы после утомляющей работы значимо не отличаются от исходных значений, тогда как у контроля они уменьшаются (таблицы 3.75, 3.76). Оба эти факта указывают в пользу ускорения восстановления мышцы после утомления и повышения ее устойчивости к утомлению под влиянием аргинина.

По мере дальнейшего введения аргинина в организм, у животных 30АРГ-группы, наряду с повышенной устойчивостью мышцы к утомлению, отмеченной уже в 10АРГ-группе, наблюдается значимое относительно контроля ($p < 0,05$) увеличение амплитуды одиночного сокращения, укорочение его латентного периода и увеличение скорости расслабления, которые сохраняются и в 60АРГ-группе (таблицы 3.99, 3.100).

Таблица 3.99 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитуды и латентного периода одиночного сокращения мышцы животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Амплитуда, мм	Латентный период, мс	Амплитуда, мм	Латентный период, мс
К	3,0±0,22	11,2±0,57	2,3±0,21, (-24●)	16,0±0,83, (+43●)
10АРГ	3,6±0,32	11,4±0,56	3,3±0,35, [+42*]	15,1±0,94, (+32●)
10ДМ+АРГ	3,1±0,27	12,3±0,55	2,7±0,35	16,1±0,92, (+31●)
30АРГ	3,8±0,26, [+25*]	9,4±0,37, [-16*]	3,4±0,19, [+46*]	10,5±0,59, [-35*]
30ДМ+АРГ	3,4±0,20	11,1±0,52	3,0±0,20, [+32*]	14,5±0,93, (30●)
60АРГ	3,9±0,30, [+28*]	9,2±0,33, [-18*]	3,7±0,32, [+62*]	10,5±0,69, [-34*]
60ДМ+АРГ	3,8±0,33	11,4±0,46	3,6±0,30, [+56*]	13,9±0,74, (+23●)

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после выполнения утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Улучшение амплитудных и временных параметров одиночного сокращения мышцы крыс 30АРГ- и 60АРГ-групп может быть связано, прежде всего, с определенными функциональными перестройками: увеличением степени синхронизации возбуждения и сокращения в мышце, скорости и эффективности электромеханического сопряжения в мышечных волокнах, а также повышением эффективности механизма активного откачивания кальция при их расслаблении. В пользу возможности отмеченных функциональных изменений в мышце животных, длительно получавших аргинин, свидетельствуют результаты исследований других специалистов, выявивших способность аргинина или его активных метаболитов, в частности, оксида азота, облегчать циклические перемещения кальция в

мышечных волокнах [710], а также через активацию гуанилатциклазы в мышечных волокнах повышать активность ферментов гликолиза и скорость сокращения скелетных мышц [643].

Таблица 3.100 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) скорости укорочения и расслабления при одиночном сокращении мышцы животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с
К	103,6±5,23	54,7±4,21	90,4±8,34	43,0±4,16
10АРГ	109,5±8,42	70,5±8,25	90,0±10,10	67,0±11,07
10ДМ+АРГ	89,2±7,89	57,5±5,18	71,7±7,91	46,1±5,25
30АРГ	116,0±9,11	73,7±6,90, [+35*]	97,6±7,33	65,3±6,16, [+52*]
30ДМ+АРГ	103,6±7,40	55,9±4,03	85,7±8,34	52,0±4,82
60АРГ	119,9±8,04	76,9±7,23, [+41*]	99,3±8,01	67,0±7,34, [+56*]
60ДМ+АРГ	114,6±8,93	67,3±6,06	94,0±8,42	59,8±9,16

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Вместе с тем, учитывая имевшее место спустя 30-60 дней введения аргинина повышение массы мышцы относительно контроля (см. пункт 3.6.1, таблица 3.72) и амплитуды М-волны на фоне нормальной ее длительности (см. пункт 3.6.1, таблица 3.71), одной из причин увеличения амплитуды одиночных сокращений и М-ответов у животных 30АРГ- и 60АРГ-групп может служить и некоторая гипертрофия мышечных волокон. Способность аргинина и его активных метаболитов усиливать синтез мышечных белков и вызывать гипертрофию мышечных волокон была установлена в исследованиях *in vitro* другими специалистами [404, 566, 632].

Увеличение скорости расслабления при одиночном сокращении у животных 30АРГ- и 60АРГ-групп может быть связано с ускорением откачивания кальция из цитоплазмы мышечных волокон при расслаблении, обусловленном как повышением под действием NO активности SERCA [628], так и улучшением энергетического его обеспечения. Косвенным доказательством повышения эффективности откачивания кальция в мышечных волокнах у животных АРГ-групп служит и меньшее ($p < 0,05$ относительно контроля) значение степени посттетанической потенциации (таблица 3.101).

В литературе имеются и указания относительно влияния системы "аргинин – оксид азота" на скорость сокращения скелетных мышц, которые носят противоречивый характер. Так, в одних исследованиях [404] установлена способность NO вызывать нитрозилирование цистеина в тяжелой цепи миозина, что сопровождается снижением скорости скольжения актиновых нитей вдоль миозиновых. Кроме того, нитрозилирование миофибриллярных белков может приводить к уменьшению изометрической силы и скорости сокращения мышечных

волокон. Вместе с тем, по мнению других специалистов [643], NO через активацию гуанилатциклазного пути в мышечных волокнах при интенсивных физических нагрузках может вызывать повышение активности ферментов гликолиза и соответственно увеличение скорости сокращения. В наших исследованиях не выявлено значимого влияния аргинина в умеренной терапевтической дозе (100 мг/кг) на скорость укорочения *m. tibialis anterior* при одиночном сокращении, а установлено только лишь ускорение процесса расслабления.

Таблица 3.101 – Значения амплитуды одиночных и тетанических сокращений ($\bar{X} \pm m$), степени посттетанической потенциации (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) и соотношения между амплитудой одиночного и тетанического сокращений ($\bar{X} \pm m$) мышцы животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп

Группа животных	Амплитуда одиночного сокращения исходная (до тетануса), мм	Посттетаническая потенциация, %	Амплитуда тетануса с нагрузкой 20 г, мм	Отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения
К	3,2±0,24	40,3; 38,6 {34,4; 44,2}	11,4±1,24	3,6±0,29
10АРГ	3,5±0,33	27,5; 26,3 {20,2; 32,8} °	12,1±1,29	3,5±0,28
10ДМ+АРГ	3,4±0,37	31,2; 32,5 {26,4; 38,0}	11,5±1,00	3,4±0,29
30АРГ	4,0±0,25, [+25*]	22,6; 21,3 {16,9; 26,2} °	14,8±0,81, [+30*]	3,7±0,33
30ДМ+АРГ	3,4±0,21	38,5; 36,9 {32,2; 42,9}	12,6±1,34	3,7±0,32
60АРГ	4,1±0,32, [+29*]	14,7; 15,6 {8,8; 22,7} °	14,8±0,92, [+30*]	3,7±0,63
60ДМ+АРГ	3,7±0,49	33,6; 34,9 {27,7; 41,5}	12,7±0,84	3,4±0,35

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – отличия степени посттетанической потенциации у опытных групп статистически значимы относительно таковой контрольной группы ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

Таким образом, длительное введение аргинина в животный организм в дозе, эквивалентной терапевтической для человека, сопровождалось улучшением амплитудных и временных параметров сокращения мышцы, увеличением ее массы, а также повышением устойчивости к утомлению и ускорением восстановления после утомляющей работы.

Аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, модулировал некоторые негативные эффекты синтетического ГК на амплитудные и временные параметры одиночного сокращения мышцы, а также скорость ее восстановления после утомляющей работы в сравнении с ДМ-группами.

Так, у животных 10ДМ+АРГ-группы не наблюдалось уменьшения амплитуды, скорости укорочения и расслабления при одиночном сокращении мышцы, типичных для крыс 10ДМ-группы (таблицы 3.99, 3.100, рисунок 3.84).

Характер изменения параметров одиночного сокращения мышцы после утомляющей работы у животных 10ДМ+АРГ-группы был во многом аналогичен таковому 10АРГ-группы: а

именно, для них не было характерно уменьшения амплитуды одиночных сокращений относительно исходного значения после утомляющей работы (таблица 3.99), типичного не только для 10ДМ-группы, но и контроля, и уменьшения скорости укорочения и расслабления после утомляющей работы (таблица 3.100), отмеченного в 10ДМ-группе (рисунок 3.85). Данные факты на фоне обсуждаемого выше (см. пункт 3.6.1) отсутствия уменьшения амплитуды М-ответов и количества активируемых ДЕ после утомляющей работы в 10ДМ+АРГ-группе (таблица 3.75, 3.76, рисунок 3.74) свидетельствуют в пользу лучшего, в сравнении с контролем, восстановления их мышцы после утомляющей работы, что было характерно и для 10АРГ-группы.

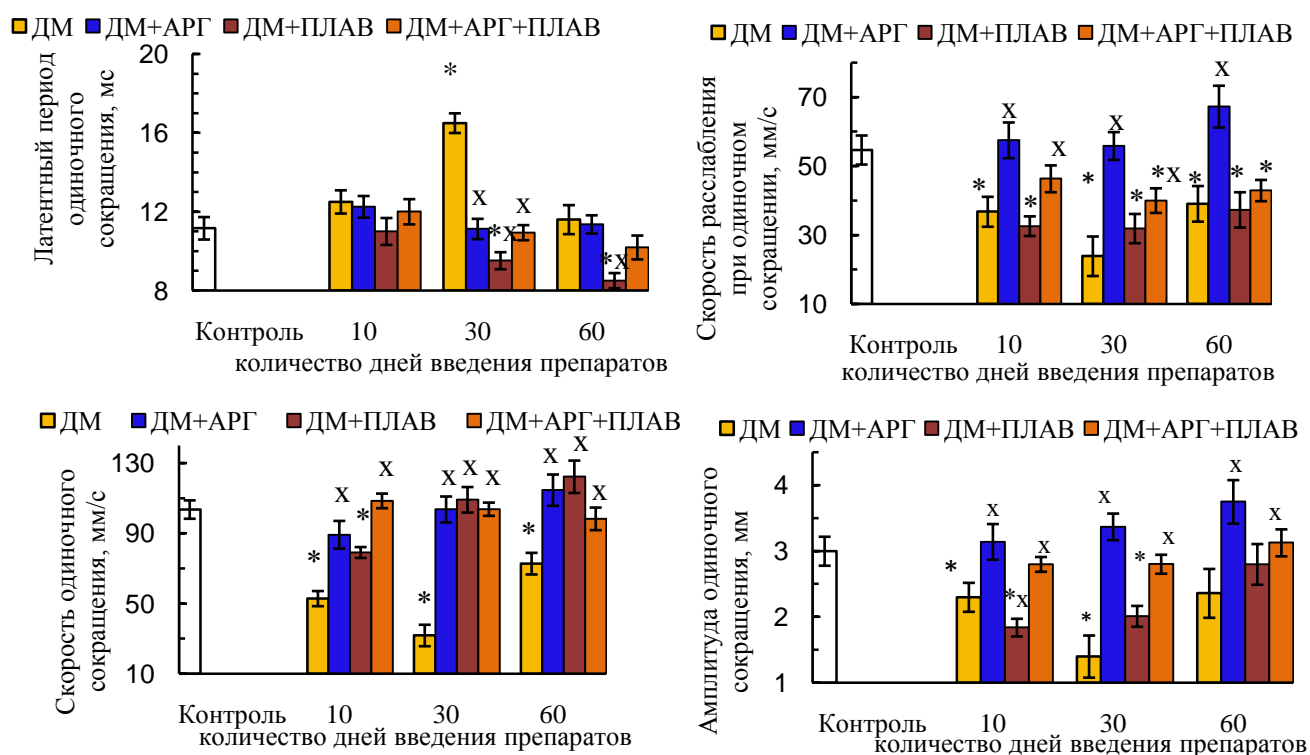


Рисунок 3.84 – Средние значения параметров одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

По мере дальнейшего введения пары препаратов «дексаметазоном + аргинин» (у крыс 30ДМ+АРГ- и 60ДМ+АРГ-групп) сохранялись отмеченные у животных 10ДМ+АРГ-группы позитивные эффекты аргинина на параметры одиночного сокращения и устойчивость мышцы к утомлению (таблицы 3.99, 3.100, рисунки 3.84, 3.85).

Обращает на себя внимание тот факт, что у животных всех ДМ+АРГ-групп степень посттетанического потенцирования и соотношение между амплитудой тетануса и одиночного сокращения значимо не отличались от контроля (таблица 3.101, рисунок 3.86). При этом у крыс ДМ+АРГ-групп не наблюдалось уменьшения скорости расслабления при одиночном сокращении,

типичное для ДМ-групп, но при этом не отмечалось и ее увеличения, характерного для АРГ-групп. В связи с этим и степень посттетанической потенциации в ДМ+АРГ-группах значимо не уменьшалась относительно контроля, как в АРГ-группах (таблица 3.101, рисунок 3.86).

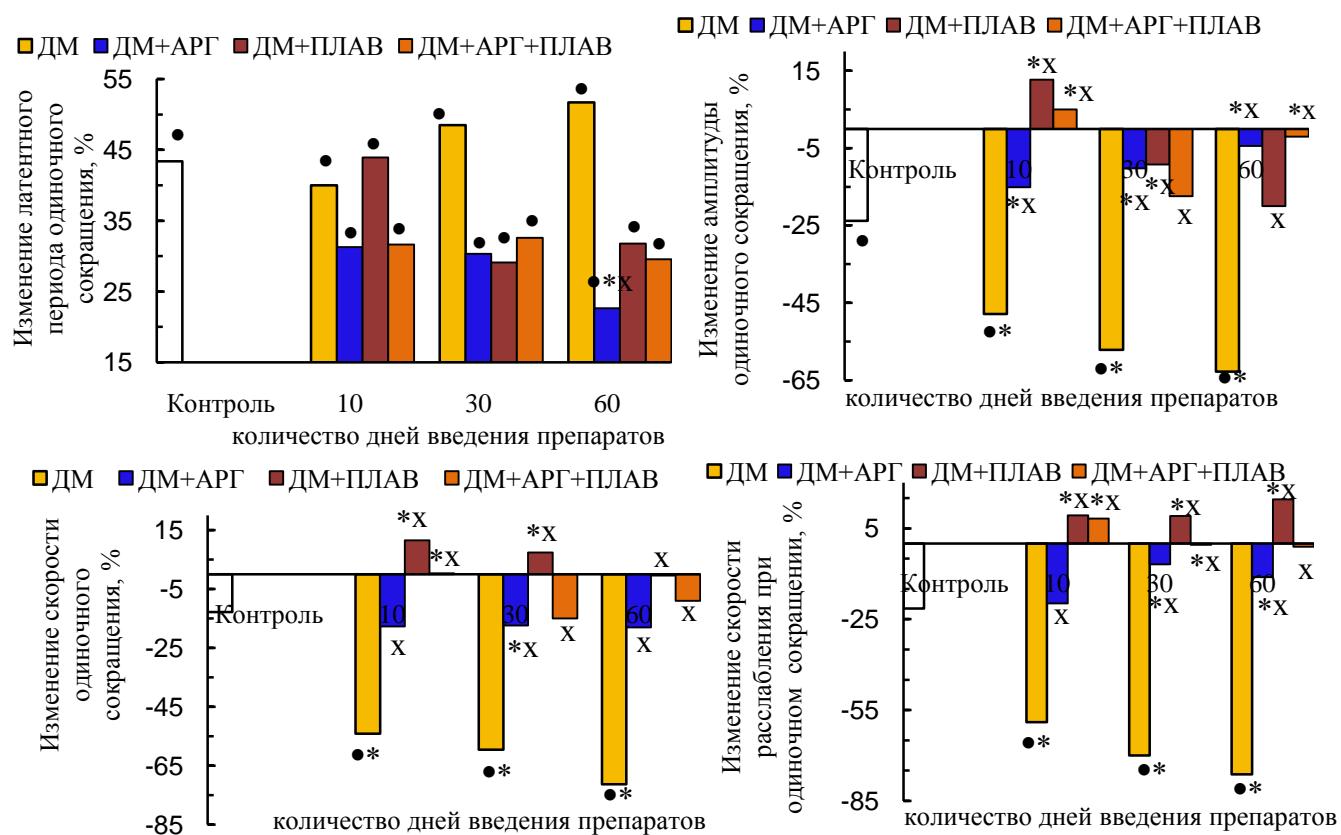


Рисунок 3.85 – Изменение параметров одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп после выполнения утомляющей работы (в % относительно исходного значения соответствующего параметра, принятого за 100 %)

Примечания – • – изменение значения параметра после утомляющей работы статистически значимо ($p < 0,05$) относительно соответствующего исходного значения, * – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в контрольной группе; x – степень изменения параметра статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от таковой в ДМ-группе

В целом, нормальные значения степени посттетанической потенциации мышцы и соотношения между амплитудой тетануса и одиночных сокращений в ДМ+АРГ-группах на фоне нормальной массы мышцы и количества активируемых ДЕ, а также нормальной амплитуды М-ответов и одиночных сокращений косвенно указывают в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений мышечных волокон, особенно гликолитического типа, характерных, по всей видимости, для ДМ-групп.

Эффекты физической нагрузки. Изолированное применение физической нагрузки существенно отразилось на параметрах одиночного сокращения *m. tibialis anterior* (образцы записей одиночных сокращений мышцы животных ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп представлены

на рисунке 3.83). Так, уже спустя первые 10 дней плавания для животных было характерно значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), уменьшение амплитуды одиночного сокращения и укорочение латентного его периода, а также уменьшение скорости укорочения и расслабления (таблицы 3.102, 3.103), но при этом отсутствие существенных изменений степени посттетанического потенцирования и соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (таблица 3.104).

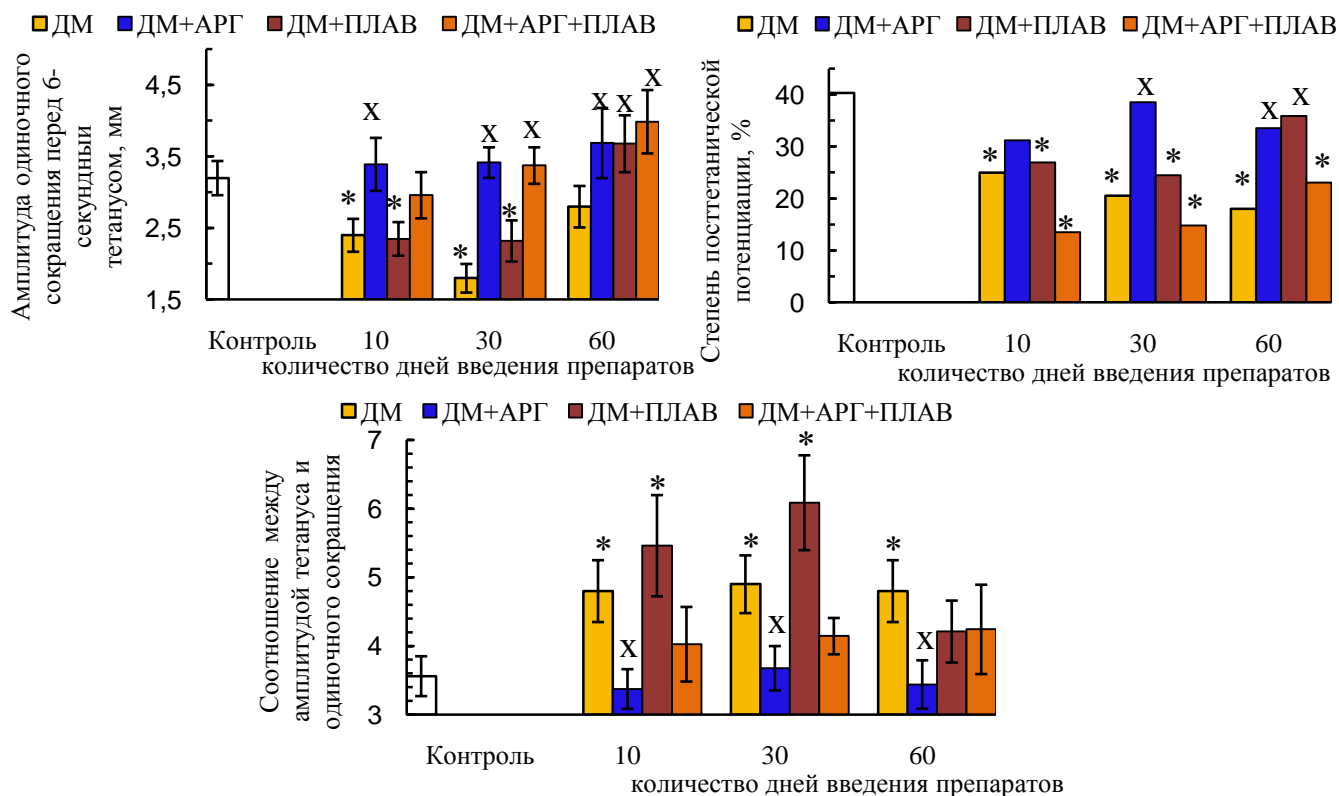


Рисунок 3.86 – Средние значения амплитуды одиночных сокращений мышцы (до 6-секундного тетануса), степени посттетанической потенциации и соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения у животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Отмеченные изменения параметров одиночного сокращения мышцы крыс 10ПЛАВ-группы свидетельствуют в пользу некоторого ухудшения ее сократительной функции, обусловленного первоначальным воздействием физической нагрузки. Вместе с тем, как уже обсуждалось ранее (см. пункт 3.6.1), для животных 10ПЛАВ-группы не было характерно уменьшения относительно контроля массы мышцы, амплитуды М-ответов и количества активируемых ДЕ (таблицы 3.77, 3.78), что указывает в пользу отсутствия выраженных деструктивных изменений мышечных волокон, обусловленных физической нагрузкой.

Таблица 3.102 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитуды и латентного периода одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Исходные значения (до утомляющей работы)		Значения после утомляющей работы	
	Амплитуда, мм	Латентный период, мс	Амплитуда, мм	Латентный период, мс
К	3,0±0,22	11,2±0,57	2,3±0,21, (-24●)	16,0±0,83, (+43●)
10ПЛАВ	2,2±0,24, [-27*]	9,1±0,51, [-18*]	1,8±0,21	13,0±0,91, [-19*], (+42●)
10ДМ+ПЛАВ	1,8±0,13, [-39*]	11,0±0,68	2,1±0,35	15,8±0,95 (+44●)
30ПЛАВ	2,8±0,19	8,3±0,47, [-26*]	2,6±0,28	12,2±0,67, [-24*], (+47●)
30ДМ+ПЛАВ	2,0±0,16, [-33*]	9,5±0,43, [-15*]	1,8±0,30	12,3±1,02, [-23*] (+29●)
60ПЛАВ	3,1±0,31	8,9±0,52, [-20*]	2,7±0,36	12,3±1,21, [-20*] (+38●)
60ДМ+ПЛАВ	2,8±0,31	8,5±0,39, [-24*]	2,2±0,49	11,2±1,06, [-30*] (+32●)

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таблица 3.103 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) скорости фаз укорочения и расслабления одиночного сокращения мышцы животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Исходные значения (до утомляющей работы)		Значения после утомляющей работы	
	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с
К	103,6±5,23	54,7±4,21	90,4±8,34	43,0±4,16
10ПЛАВ	83,3±5,30, [-20*]	33,4±4,28, [-39*]	61,6±9,77, [-32*]	32,4±5,37
10ДМ+ПЛАВ	79,1±3,10 [-24*]	32,6±2,85, [-40*]	88,2±6,72	35,6±4,19
30ПЛАВ	108,0±6,45	38,1±2,36, [-30*]	93,2±10,24	43,0±6,32
30ДМ+ПЛАВ	109,2±7,27	31,9±4,24, [-42*]	117,2±16,36	34,8±6,24
60ПЛАВ	117,0±11,55	41,6±3,47, [-24*]	121,4±14,24	45,2±9,09
60ДМ+ПЛАВ	122,3±9,21	37,3±5,13, [-32*]	121,7±23,45	42,7±7,70

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Известно, что физические нагрузки высокой интенсивности приводят к развитию гипоксии в мышечных волокнах вследствие увеличения их потребности в энергии, истощению запасов АТФ и гликогена, избыточному образованию свободных радикалов, что предопределяет последующее повреждение клеточных мембран (цитоплазматической, митохондриальной), развитие ацидоза и микротравм мышечных волокон и связанное со всеми этими изменениями снижение работоспособности организма [39]. Возникновение повреждений в мышечных волокнах при интенсивных физических нагрузках может быть связано и с существенным повышением концентрации цитозольного кальция, активирующего кальпаины, запускающие протеолиз белков мышечных волокон [27]. Установлено, что более выраженная деструкция мышечных волокон

после изнуряющей нагрузки характерна для быстрой мышцы, в сравнении с медленной, и проявляется в повреждении миофибрилл, разрывах мышечных волокон [104]. При этом наиболее существенное повышение содержания кальция в цитозоле мышечных волокон, а также в крови зарегистрировано с 10-го по 20-й день интенсивных тренировок [27].

Таблица 3.104 – Значения амплитуды одиночных и тетанических сокращений ($\bar{X} \pm m$), степени посттетанической потенциации (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) и соотношения между амплитудой одиночного и тетанического сокращений ($\bar{X} \pm m$) мышцы у животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Амплитуда одиночного сокращения исходная (до тетануса), мм	Посттетаническая потенциация, %	Амплитуда тетануса с нагрузкой 20 г, мм	Отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения
К	3,2±0,24	40,3; 38,6 {34,4; 44,2}	11,4±1,24	3,6±0,29
10ПЛАВ	2,2±0,26, [-31*]	40,9; 42,4 {35,0; 43,8}	9,1±0,89	4,1±0,48
10ДМ+ПЛАВ	2,4±0,23, [-27*]	27,0; 26,2 {20,6; 31,3} °	12,8±0,50	5,5±0,74°
30ПЛАВ	2,6±0,27	26,9; 25,7 {20,3; 31,6} °	11,9±0,68	4,6±0,29°
30ДМ+ПЛАВ	2,3±0,29, [-27*]	24,5; 23,2 {18,9; 28,0} °	14,1±1,69	6,1±0,69°
60ПЛАВ	3,0±0,43	31,7; 32,4 {26,1; 38,3}	10,3±1,28	3,4±0,22
60ДМ+ПЛАВ	3,7±0,40	35,9; 34,2 {28,7; 41,1}	15,5±0,81, [+36*]	4,2±0,45

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – отличия степени посттетанической потенциации или соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения у опытных групп статистически значимы относительно таковой контрольной группы ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

В условиях нашего опыта спустя первые 10 дней плавания не выявлено выраженного ухудшения функциональных параметров *m. tibialis anterior*, которое могло бы свидетельствовать в пользу тяжелых деструктивных изменений мышечных волокон. Более того, у животных 10ПЛАВ-групп наблюдалось и определенное улучшение функциональных параметров мышцы в сравнении с контролем.

Положительный первоначальный эффект физической нагрузки на мышцу заключался, в частности, в значимом относительно контроля ($p < 0,05$) укорочении у животных 10ПЛАВ-группы латентного периода одиночных сокращений (таблица 3.102) на фоне увеличения амплитуды М-волны (см. пункт 3.6.1, таблица 3.77), что указывает в пользу большей степени синхронизации возбуждения и сокращения в мышце. Кроме того, для животных 10ПЛАВ-группы была характерна большая скорость восстановления сократительной функции мышцы после утомляющей работы, в сравнении с контролем. Так, подобно параметрам М-ответа и количеству активируемых ДЕ мышцы (см. пункт 3.6.1, таблицы 3.77, 3.78), амплитуда

одиночных сокращений после утомляющей работы в 10ПЛАВ-группе значимо не уменьшалась относительно исходной, тогда как у контрольных особей она снижалась (таблица 3.102).

В исследованиях других авторов [108] показано, что изнуряющие физические нагрузки не вызвали существенных изменений силы сокращений и восходящей фазы одиночного сокращения в быстрой мышце (длинный разгибатель пальцев), тогда как в медленной мышце (икроножной) наблюдалось уменьшение силы сокращения; при этом и в быстрой, и в медленной мышце имело место удлинение времени полурасслабления. По мнению авторов [108], меньшая степень функциональных нарушений в быстрых скелетных мышцах связана с тем, что при изнуряющем плавании большая доля нагрузки приходится на медленные скелетные мышцы, которые и претерпевают более выраженные морфологические и функциональные изменения, в сравнении с быстрыми, и, прежде всего, эти изменения касаются электромеханического сопряжения в мышечных волокнах. В условиях нашего эксперимента использовалось плавание постепенно нарастающей длительности (от 5 до 60 минут), которое в отличие от изнуряющей нагрузки, очевидно, обуславливало участие и быстрых, и медленных скелетных мышц в его осуществлении.

Спустя 30 дней плавания наблюдается нормализация амплитуды и скорости укорочения при одиночных сокращениях, тогда как скорость расслабления остается уменьшенной ($p < 0,05$ относительно контроля, таблицы 3.102, 3.103). Латентный период одиночного сокращения у животных 30ПЛАВ-группы остается укороченным ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.102), что на фоне повышенной относительно контроля амплитуды М-волны (см. пункт 3.6.1, таблица 3.77) свидетельствует в пользу увеличения степени синхронизации возбуждения и сокращения в скелетной мышце. Кроме того, как уже осуждалось выше (см. пункт 3.6.1), спустя 30 дней плавания имело место значимое в сравнении с контролем ($p < 0,05$) увеличение массы мышцы, что на фоне повышения количества активируемых ДЕ (таблица 3.78) косвенно свидетельствует в пользу гипертрофии мышечных волокон.

Степень посттетанического потенцирования у животных 30ПЛАВ-группы оказалась уменьшенной относительно контроля ($p < 0,05$), а соотношение между амплитудой тетануса и одиночного сокращения, напротив, превышало соответствующее контрольное значение ($p < 0,05$, таблица 3.104). Данные факты на фоне уменьшения скорости расслабления при одиночном сокращении указывают в пользу возможного сдвига профиля мышцы в окислительную сторону, что допустимо в условиях применяемой нами динамической физической нагрузки аэробного характера.

Кроме того, в 30ПЛАВ-группе сохраняется типичная и для 10ПЛАВ-группы более высокая скорость восстановления скелетной мышцы после утомления, в пользу чего свидетельствует отсутствие типичного для контроля уменьшения амплитуды М-ответов (см. пункт 3.6.1, таблица 3.77), количества активируемых ДЕ (см. пункт 3.6.1, таблица 3.78) и амплитуды одиночных сокращений мышцы после утомляющей работы относительно исходного уровня (таблица 3.102). В основе более высокой способности мышцы к восстановлению после

утомляющей работы может лежать как перестройка системы энергетического обмена в мышечных волокнах под действием регулярных физических нагрузок, так и увеличение удельной доли мышечных волокон медленного типа, более устойчивых к утомлению, в сравнении с быстрыми мышечными волокнами.

По окончании 2-месячного плавательного периода сохраняется большинство тех изменений, которые были характерны для 30ПЛАВ-группы (таблицы 3.102, 3.103). В то же время, несмотря на сохранность сниженной скорости расслабления при одиночном сокращении, у животных 60ПЛАВ-групп отмечается нормализация степени посттетанического потенцирования и соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (таблица 3.104). Данный факт свидетельствует в пользу полной адаптации скелетной мышцы к физической нагрузке и возможно намечающейся тенденции к возврату к исходному гистохимическому профилю. Вместе с тем, для мышцы животных 60ПЛАВ-группы сохраняется отмеченная и в 10ПЛАВ-, и в 30ПЛАВ-группах повышенная скорость восстановления после утомляющей работы и более высокая устойчивость к утомлению (см. пункт 3.6.1, таблицы 3.77, 3.78, пункт 3.6.2, таблица 3.102).

Таким образом, характер изменения сократительных параметров скелетной мышцы животных ПЛАВ-групп указывает в пользу следующих обстоятельств. Во-первых, в пользу умеренности применяемой нами физической нагрузки, которая не сопровождалась выраженными дистрофическими изменениями мышечных волокон и существенным ухудшением их функциональных параметров (наблюдалось лишь уменьшение амплитуды и скорости укорочения при одиночном сокращении спустя первые 10 дней плавания с последующей нормализацией этих параметров в 30ПЛАВ- и 60ПЛАВ-группах). Во-вторых, в пользу возможной гипертрофии мышечных волокон и сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону, о чем свидетельствует уменьшение скорости расслабления при одиночном сокращении мышцы, а также уменьшение степени посттетанического потенцирования и увеличение соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения спустя 30 дней плавания с последующей нормализацией этих параметров к окончанию 2-месячного плавательного периода.

Гипертрофия скелетных мышц и сдвиг их гистохимического профиля в окислительную сторону под влиянием регулярных динамических физических нагрузок были выявлены в исследованиях других авторов [87, 247, 265, 562, 811, 827].

Применение плавания в комплексе с дексаметазоном отчасти модулировало характер влияния синтетического ГК на сократительные параметры *m. tibialis anterior*. При этом характер изменения параметров одиночного сокращения в ДМ+ПЛАВ-группах был во многом аналогичен таковому ПЛАВ-групп. Вместе с тем, для животных ДМ+ПЛАВ-групп были характерны и некоторые изменения сократительных параметров скелетной мышцы, которые отмечались в ДМ-группах, но причина этих функциональных изменений, по всей видимости, была другая.

Так, у крыс 10ДМ+ПЛАВ- и 30ДМ+ПЛАВ-групп наблюдалось значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), уменьшение амплитуды одиночного сокращения скелетной мышцы, типичное и для 10ДМ- и 30ДМ-групп, тогда как спустя 60 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием данный параметр нормализовывался, что было характерно и для 60ДМ-группы (таблица 3.102, рисунок 3.84). Как уже отмечалось выше, уменьшение амплитуды одиночных сокращений имело место и спустя первые 10 дней изолированного применения плавания с последующей нормализацией данного параметра спустя 30 и 60 дней физической нагрузки (таблица 3.102). В связи с тем, что уменьшение амплитуды одиночных сокращений мышцы у животных 10ДМ+ПЛАВ- и 30ДМ+ПЛАВ-групп имело место на фоне нормальных (в 10ДМ+ПЛАВ-группе) и увеличенных, в сравнении с контролем ($p < 0,05$, в 30ДМ+ПЛАВ-группе), массы мышцы и количества активируемых ДЕ (см. пункт 3.6.1, рисунок 3.73), а также увеличенной амплитуды М-волны (см. пункт 3.6.1, рисунок 3.72), можно заключить, что ухудшение амплитудных параметров одиночного сокращения мышцы у животных ДМ+ПЛАВ-групп, по всей видимости, не было вызвано дистрофией мышечных волокон.

Спустя 30 и 60 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием наблюдалось укорочение латентного периода одиночного сокращения ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.102, рисунок 3.84), что на фоне обсуждаемого ранее укорочения латентного периода М-ответа и повышения амплитуды М-волны (см. пункт 3.6.1, таблица 3.77, рисунок 3.72) свидетельствует в пользу улучшения синхронизации возбуждения в скелетной мышце.

Комплексное применение дексаметазона с плаванием обусловило уменьшение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), скорости укорочения при одиночном сокращении спустя первые 10 дней применения данной комбинации и скорости расслабления на протяжении всего экспериментального периода (от 10 до 60 дней, таблица 3.103, рисунок 3.84). В то же время спустя 30 и 60 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием скорость укорочения при одиночном сокращении нормализовалась.

Отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения спустя 10 и 30 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием увеличивается, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), а степень посттетанического потенцирования снижается ($p < 0,05$), что было типично и для 10ДМ- и 30ДМ-групп (таблица 3.104, рисунок 3.86) и косвенно свидетельствовало о сдвиге профиля скелетной мышцы в окислительную сторону, признаки которого наблюдали и другие исследователи [901] при комплексном применении триамцинолона и физической нагрузки.

По окончании 2-месячного периода комплексного применения дексаметазона с плаванием степень посттетанического потенцирования и соотношение между амплитудой тетануса и одиночного сокращения возвращались к уровню контроля, что было характерно и для 60ПЛАВ-группы, тогда как в 60ДМ-группе эти параметры оставались измененными в

сравнении с контролем (таблица 3.104, рисунок 3.86). В то же время скорость расслабления скелетной мышцы при одиночном сокращении в 60ДМ+ПЛАВ-группе оставалась уменьшенной, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), что было характерно и для 60ПЛАВ- и 60ДМ-групп (таблица 3.103, рисунок 3.84).

Следовательно, в ДМ+ПЛАВ-группах, подобно ПЛАВ- и ДМ-группам, наблюдались признаки сдвига профиля мышцы в окислительную сторону. Но при этом в ДМ+ПЛАВ- и ПЛАВ-группах эти сдвиги гистохимического профиля мышцы были обусловлены, вероятнее всего, не дистрофией гликолитических мышечных волокон, что, по всей видимости, было характерно для ДМ-групп, а перепрофилированием быстрых мышечных волокон в окислительно-гликолитические или возможно окислительные под влиянием динамической физической нагрузки, что было типично и для ПЛАВ-групп. В пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений мышечных волокон передней большеберцовой мышцы у животных ДМ+ПЛАВ- и ПЛАВ-групп указывает увеличение амплитуды М-ответов на фоне нормальной их длительности, возрастание массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ спустя 30 и 60 дней как изолированного воздействия физической нагрузки, так и комплексного ее применения с дексаметазоном.

Плавание, применяемое в комплексе с дексаметазоном, модулировало характер изменения параметров одиночного сокращения скелетной мышцы после утомляющей работы в сравнении с ДМ-группами и отчасти контролем. Так, для животных ДМ+ПЛАВ-групп не было характерно типичного для контроля и ДМ-групп значимого относительно исходного уровня уменьшения амплитуды одиночных сокращений после утомляющей работы (таблица 3.102, рисунок 3.85). Кроме того, в отличие от 10ДМ- и 60ДМ-групп для мышцы животных всех ДМ+ПЛАВ-групп не было типично значимого относительно исходного уровня уменьшения скорости укорочения и расслабления при одиночном сокращении после утомляющей работы (таблица 3.103, рисунок 3.86). Все эти факты свидетельствует в пользу более высокой устойчивости скелетной мышцы животных ДМ+ПЛАВ-групп к утомлению, в сравнении с ДМ-группами, и большей скорости ее восстановления после утомления.

Эффекты комбинации «физическая нагрузка + аргинин». Комплексное применение плавания с аргинином сопровождалось определенными изменениями параметров одиночного сокращения мышцы, отчасти типичными как для АРГ-, так и для ПЛАВ-групп.

Так, спустя первые 10 дней применения плавания с аргинином, подобно 10АРГ-группе, не наблюдалось уменьшения амплитуды, скорости укорочения и расслабления при одиночном сокращении (таблицы 3.105, 3.106), типичного для 10ПЛАВ-группы. Кроме того, для животных 10АРГ+ПЛАВ-группы, подобно 10АРГ-группе и в отличие от 10ПЛАВ-группы, было характерно уменьшение относительно контроля ($p < 0,05$) степени посттетанического потенцирования (таблица 3.107). Некоторое уменьшение степени посттетанического потенцирования мышцы на фоне нормальных значений соотношения между амплитудой

тетануса и одиночного сокращения, а также скорости укорочения и расслабления при одиночном сокращении у животных 10АРГ+ПЛАВ-группы (таблица 3.107), типичное также и для 10АРГ-группы, вероятнее всего, обусловлено усилением под действием аргинина эффективности элиминации кальция из цитозоля мышечных волокон при расслаблении.

Таблица 3.105 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитуды и латентного периода одиночного сокращения мышцы животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Амплитуда, мм	Латентный период, мс	Амплитуда, мм	Латентный период, мс
К	3,0±0,22	11,2±0,57	2,3±0,21 (-24●)	16,0±0,83 (+43●)
10АРГ+ПЛАВ	2,7±0,20	11,2±0,73	2,8±0,39	12,2±0,89, [-24*]
10ДМ+ АРГ+ПЛАВ	2,8±0,11	12,0±0,64	2,9±0,27	15,0±0,66 (+32●)
30АРГ+ПЛАВ	2,7±0,20	9,2±0,53, [-17*]	2,7±0,23	10,4±0,92, [-35*]
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	2,8±0,14	10,9±0,38	2,3±0,36	14,5±0,63 (+33●)
60АРГ+ПЛАВ	3,2±0,21	9,2±0,57, [-18*]	3,45±0,25, [+50*]	10,4±0,74, [-35*]
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	3,1±0,20	10,2±0,61	3,1±0,36	13,2±0,58 (+30●)

Примечания – ● – в круглых скобках указана статистически значимая разница показателя после утомляющей работы (УР) относительно исходного значения соответствующей группы (в %, $p < 0,05$); * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таблица 3.106 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) скорости фаз укорочения и расслабления одиночного сокращения мышцы животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Исходные значения (до УР)		Значения после УР	
	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с	Скорость укорочения, мм/с	Скорость расслабления, мм/с
К	103,6±5,23	54,7±4,21	90,4±8,34	43,0±4,16
10АРГ+ПЛАВ	98,6±3,28	48,2±3,29	108,5±7,38	46,0±5,67
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	108,5±4,16	46,4±3,89	108,9±7,87	50,2±5,37
30АРГ+ПЛАВ	102,0±4,55	39,8±3,67, [-27*]	104,3±6,81	39,8±3,89
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	103,8±3,77	40,0±3,57, [-27*]	88,2±8,36	39,9±6,48
60АРГ+ПЛАВ	118,7±12,70	41,0±2,10, [-25*]	107,3±7,57	46,0±3,98
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	98,3±6,42	43,0±3,08 [-22*]	89,5±6,97	43,6±5,12

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); УР – утомляющая работа

Подобно 10АРГ- и 10ПЛАВ-группам, мышца крыс 10АРГ+ПЛАВ-группы характеризовалась более высокой скоростью восстановления после утомления, в пользу чего указывает отсутствие типичного для контроля значимого относительно исходного уровня снижения после утомляющей работы амплитуды одиночных сокращений (таблица 3.105) и М-ответов, а также количества активируемых ДЕ мышцы (см. пункт 3.6.1, таблицы 3.79, 3.80).

Таблица 3.107 – Значения амплитуды одиночных и тетанических сокращений ($\bar{X} \pm m$), степени посттетанической потенциации (\bar{X} ; Me {1Q; 3Q}) и соотношения между амплитудой одиночного и тетанического сокращений ($\bar{X} \pm m$) мышцы животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Группа животных	Амплитуда одиночного сокращения исходная (до тетануса), мм	Посттетаническая потенциация, %	Амплитуда тетануса с нагрузкой 20 г, мм	Отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения
К	3,2±0,24	40,3; 38,6 {34,4; 44,2}	11,4±1,24	3,6±0,29
10АРГ+ПЛАВ	2,9±0,29	24,1; 23,4 {17,0; 29,3} °	12,1±0,93	4,2±0,51
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	3,0±0,32	13,5; 14,3 {4,9; 24,1} °	11,9±0,46	4,0±0,54
30АРГ+ПЛАВ	3,9±0,40	28,3; 27,4 {21,0; 33,7} °	11,6±0,99	3,9±0,27
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	3,4±0,25	14,8; 12,3 {5,6; 26,0} °	14,0±1,36	4,1±0,26
60АРГ+ПЛАВ	3,8±0,26	23,7; 24,9 {18,8; 30,6} °	15,0±1,03, [+31*]	3,9±0,40
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	4,0±0,44	23,0; 25,1 {14,8; 29,3} °	16,9±1,96, [+48*]	4,2±0,65

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$); ° – отличия степени посттетанической потенциации у опытных групп статистически значимы относительно таковой контрольной группы ($p < 0,05$, на основании критерия Манна-Уитни)

В целом, относительно нормальные (в сравнении с контролем) значения параметров одиночного сокращения скелетной мышцы животных 10ПЛАВ+АРГ-группы указывают в пользу позитивных эффектов аргинина в плане улучшения переносимости физической нагрузки на начальных этапах ее применения, в сравнении с 10ПЛАВ-группой.

Исследованиями других специалистов [45] установлено, что содержание аргинина в плазме крови спортсменов превышает таковое обычных людей, и при сокращении скелетной мышцы активность nNOS и содержание NO в мышечных волокнах возрастает [647, 748]. Кроме того, выявлено, что аэробные физические нагрузки обуславливают образование АФК, которые активируют ядерный фактор активации транскрипции кВ, стимулирующий экспрессию eNOS [599] в мышечных волокнах. При этом повышение активности системы «аргинин – NO» при физической нагрузке может быть весьма полезным для скелетных мышц и организма в целом в связи со способностью этой системы оказывать дополнительный стимулирующий эффект на индуцированный физической нагрузкой ангиогенез в сердце и скелетных мышцах [874, 875], ингибировать разрушение цитоскелета мышечных волокон, вызванное кальциевыми ионофорами [566] и цитоскелетных белков, вызванное μ -кальпаином [566], ослаблять протеолиз мышечных белков путем уменьшения концентрации свободного кальция в цитозоле мышечных волокон [894].

Выявлена способность аргинина и некоторых его метаболитов (в частности, орнитина) путем коррекции гипераммониемии оказывать достаточно выраженный и быстрый эффект снижения уровня аммиака в крови при его усиленном образовании скелетными мышцами при интенсивной физической нагрузке [603], тем самым способствуя более быстрому восстановлению скелетных мышц после утомления. И, действительно, в исследованиях на мышах подтверждено повышение под действием орнитина работоспособности скелетных мышц при длительном действии физической нагрузки [152].

В связи с важной патогенетической ролью нарушений окислительно-восстановительного статуса мышечных волокон в их повреждении при физической нагрузке аргинин и его метаболиты, оказывающие в умеренных концентрациях антиоксидантное действие, рассматриваются некоторыми специалистами [61, 141, 713] как эффективные средства защиты мышечных волокон от повреждений, вызванных физической нагрузкой. Вместе с тем, точка зрения относительно эффективности антиоксидантов для повышения устойчивости скелетных мышц к оксидативному стрессу при физической нагрузке признается не всеми специалистами [744]. Несмотря на некоторую противоречивость литературных данных относительно эффективности аргинина и его активных метаболитов в адаптации к физической нагрузке, в наших исследованиях, особенно на начальных этапах применения физической нагрузки, получен положительный эффект аргинина, который проявлялся в отсутствии ухудшения параметров одиночного сокращения у животных 10АРГ+ПЛАВ-группы, типичных для 10ПЛАВ-группы.

Спустя 30 дней комплексного применения плавания с аргинином для мышцы животных были характерны некоторые общие черты, как с 30АРГ-, так и с 30ПЛАВ-группами. Во-первых, амплитуда одиночного сокращения в 30АРГ+ПЛАВ-группе значимо не отличалась от контрольной (таблица 3.105), что было характерно и для 30ПЛАВ-группы (таблица 3.102), тогда как в 30АРГ-группе данный параметр увеличивался ($p < 0,05$, таблица 3.99).

Во-вторых, у животных 30АРГ+ПЛАВ-группы, подобно 30АРГ- и 30ПЛАВ-группам, наблюдалось значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), укорочение латентного периода одиночного сокращения мышцы (таблица 3.105), что на фоне обсуждаемого ранее повышения амплитуды М-волны (см. пункт 3.6.1, таблица 3.79) свидетельствует в пользу улучшения синхронизации возбуждения и сокращения в мышце.

В-третьих, подобно 30ПЛАВ-группе, в 30АРГ+ПЛАВ-группе наблюдалось уменьшение скорости расслабления при одиночном сокращении ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.106), тогда как в 30АРГ-группе данный параметр, напротив, возрастал относительно контроля ($p < 0,05$, таблица 3.100). При этом, подобно 30ПЛАВ- и 30АРГ-группам, в 30АРГ+ПЛАВ-группе отмечалось уменьшение степени посттетанической потенциации ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.107). Вместе с тем, соотношение между амплитудой тетануса и одиночного сокращения в 30АРГ+ПЛАВ-группе значимо не отличалось от контроля (таблица 3.107), что было характерно и для 30АРГ-группы (таблица 3.101), тогда как в

30ПЛАВ-группе оно значимо увеличивалось относительно контроля ($p < 0,05$, таблица 3.104). Данные факты не исключают возможный сдвиг профиля скелетной мышцы у животных 30АРГ+ПЛАВ-группы в окислительную сторону, типичный для 30ПЛАВ-группы.

Наконец, для животных 30АРГ+ПЛАВ-группы, подобно крысам 30ПЛАВ- и 30АРГ-групп, было характерно более быстрое восстановление скелетной мышцы после утомляющей работы. В пользу этого свидетельствует отсутствие типичного для контроля значимого относительно исходного уровня ухудшения после утомляющей работы некоторых параметров М-ответа (см. пункт 3.6.1, таблица 3.79), уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы (см. пункт 3.6.1, таблица 3.80) и ухудшение параметров одиночного ее сокращения (таблицы 3.105, 3.107).

Спустя 2 месяца комплексного применения плавания с аргинином сохранялись все те изменения параметров одиночного сокращения мышцы и степени посттетанической потенциации, типичные и для 30АРГ+ПЛАВ-группы, а также более высокая скорость восстановления сократительных параметров мышцы после утомления (таблицы 3.105-3.107).

Применение комбинации плавания с аргинином в комплексе с дексаметазоном модулировало характер изменения сократительных параметров исследуемой мышцы не только в сравнении с ДМ-, но и ДМ+ПЛАВ-группами. Так, для мышцы животных 10ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы, подобно 10ДМ+АРГ-группе, не было характерно типичного для 10ДМ- и 10ДМ+ПЛАВ-групп уменьшения амплитуды одиночных сокращений (таблица 3.105, рисунок 3.84).

Аналогичная ситуация наблюдалась и спустя 30 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием и аргинином: если в 30ДМ+ПЛАВ-группе амплитуда одиночных сокращений значимо уменьшалась относительно контроля ($p < 0,05$, таблица 3.102, рисунок 3.84), что было характерно и для 30ДМ-группы, то в 30ДМ+АРГ+ПЛАВ- и 30ДМ+АРГ-группах она не претерпевала значимых изменений относительно контроля (таблицы 3.99, 3.105, рисунок 3.84).

Изменение временных параметров одиночного сокращения мышцы животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп было отчасти аналогично таковому как ДМ+ПЛАВ-, так и АРГ+ПЛАВ-групп, но имело и некоторые отличия. Так, спустя первые 10 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием и аргинином, подобно АРГ+ПЛАВ- и АРГ-группам, не наблюдалось уменьшения скорости укорочения и расслабления при одиночном сокращении, отмеченных в 10ДМ-, 10ДМ+ПЛАВ- и 10ПЛАВ-группах (таблицы 3.103, 3.106, рисунок 3.84). Данный факт на фоне отсутствия снижения относительно контроля амплитуды одиночного сокращения в 10ДМ+ПЛАВ+АРГ-группе косвенно свидетельствует в пользу способности аргинина уменьшать степень функциональных нарушений в скелетной мышце на начальных этапах адаптации к физической нагрузке, а также вызванных введением дексаметазона.

Подобно 10АРГ- и 10АРГ+ПЛАВ-группам в 10ДМ+АРГ+ПЛАВ-группе степень посттетанического потенцирования снижалась относительно контроля ($p < 0,05$), тогда как отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения не претерпевало

значимых изменений (таблица 3.107, рисунок 3.86). Данный факт на фоне нормальной амплитуды и скорости укорочения и расслабления при одиночных сокращениях у животных 10ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы свидетельствует в пользу отсутствия выраженных изменений гистохимического профиля мышцы. Наиболее же вероятной причиной уменьшения степени посттетанического потенцирования у животных 10ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы, по всей видимости, является усиление механизма откачивания кальция из цитоплазмы мышечных волокон при расслаблении под действием аргинина, что, видимо, послужило причиной снижения данного параметра и в 10АРГ-, и в 10АРГ+ПЛАВ-группах.

Спустя 30 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием и аргинином, подобно 30ДМ+ПЛАВ- и 30ДМ+АРГ-группам, в 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-группе не наблюдалось значимого относительно контроля снижения скорости укорочения мышцы при одиночном сокращении, типичного для 30ДМ-группы (таблица 3.106, рисунок 3.84). Вместе с тем, скорость расслабления при одиночном сокращении в 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-группе оказалась значимо ниже таковой контроля ($p < 0,05$, таблица 3.106, рисунок 3.84), что было типично и для 30ДМ-, 30ПЛАВ-, 30ДМ+ПЛАВ- и 30АРГ+ПЛАВ-групп. В то же время, уменьшение скорости расслабления при одиночном сокращении в 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-группе, подобно 30ДМ+ПЛАВ-группе, имело место на фоне нормальной его амплитуды и скорости укорочения, тогда как в 30ДМ-группе все эти параметры были снижены относительно контроля ($p < 0,05$, рисунок 3.84). Наряду со снижением скорости расслабления при одиночных сокращениях, в 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-группе наблюдалось также уменьшение степени посттетанического потенцирования ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормального соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения, что было характерно и для 30АРГ+ПЛАВ-группы (таблица 3.107, рисунок 3.86) и может свидетельствовать в пользу некоторого сдвига профиля мышцы в окислительную сторону.

В связи с тем, что в 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-группе не наблюдалось типичного для 30ДМ-группы уменьшения массы мышцы и количества активируемых ДЕ, а, напротив, эти параметры возрастали (см. пункт 3.6.1, таблица 3.80, рисунок 3.72), и не было отмечено ухудшения электрофизиологических и сократительных параметров мышцы, типичного для 30ДМ-группы, можно заключить, что сдвиг гистохимического профиля мышцы в окислительную сторону у животных 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы был обусловлен не дистрофией быстрых мышечных волокон, что, по всей видимости, было характерно для ДМ-групп, а перепрофилированием части гликолитических мышечных волокон в медленные или промежуточного типа под действием динамической физической нагрузки.

Спустя 60 дней применения комбинации дексаметазона с плаванием и аргинином характер изменения амплитудных и временных параметров одиночного сокращения мышцы, а также степени посттетанического потенцирования и соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения был полностью аналогичен таковому 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы и во многом аналогичен таковому 60АРГ+ПЛАВ-группы (таблицы 3.105-3.107, рисунки 3.84, 3.86).

На протяжении всего периода применения дексаметазона с плаванием и аргинином (от 10 до 60 дней) характер изменения параметров одиночных сокращений мышцы после утомляющей работы отличался от такового контроля. В частности, подобно ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ-, АРГ-, ПЛАВ- и АРГ+ПЛАВ-группам для животных всех ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп не было характерно уменьшения амплитуды одиночного сокращения мышцы после утомляющей работы относительно исходной, типичное для контрольных особей (таблица 3.105, рисунок 3.89). Данный факт на фоне обсуждаемого ранее отсутствия уменьшения количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы у животных 10ДМ+АРГ+ПЛАВ- и 60ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп (см. пункт 3.6.1, таблица 3.80, рисунок 3.74) свидетельствует в пользу более высокой скорости восстановления мышцы после утомления.

Следовательно, применение комбинации «плавание + аргинин» в комплексе с дексаметазоном, также как и применение только лишь аргинина в комплексе с дексаметазоном, предотвратило ухудшение амплитуды и скорости укорочения при одиночных сокращениях, тогда как скорость расслабления в ДМ+ПЛАВ+АРГ-группах оказалась сниженной, и наблюдались косвенные признаки сдвига профиля мышцы в окислительную сторону, типичные также и для ПЛАВ-, ДМ+ПЛАВ- и АРГ+ПЛАВ-групп. В то же время, признаки сдвига профиля мышцы в окислительную сторону в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах имели место на фоне отсутствия признаков выраженных дистрофических изменений части мышечных волокон, тогда как в ДМ-группах подобный сдвиг профиля мышцы, вероятнее всего, был обусловлен развитием дистрофических изменений мышечных волокон II типа. Вместе с тем, для подтверждения такого предположения необходимо проанализировать характер изменения амплитудных и временных параметров тетанического сокращения мышцы и удельной ее силы, что будет сделано ниже.

Аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном и плаванием, предотвратил ухудшение параметров одиночного сокращения мышцы на начальных этапах воздействия физической нагрузки (спустя первые 10 дней экспериментальных воздействий), отмеченное в 10ПЛАВ- и 10ДМ+ПЛАВ-группах. Наконец, для мышцы животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп было характерно более быстрое восстановление параметров одиночного сокращения после утомляющей работы, не только в сравнении с ДМ-группами, но и контролем. Эта же особенность была типична и для ДМ+АРГ- и ДМ+ПЛАВ-групп.

Модуляция аргинином, физической нагрузкой и их комбинацией эффектов дексаметазона на параметры тетанического сокращения и работоспособность мышцы. Эффекты аргинина. Изолированное применение аргинина в целом позитивно отразилось на параметрах тетанического сокращения *m. tibialis anterior*. Так, спустя 30 и 60 дней введения аргинина наблюдалось значимое ($p < 0,05$ относительно контроля) увеличение амплитуды и скорости тетануса при внешней нагрузке как 20 г, так и 70 г, а также укорочение времени полурасслабления после тетануса (таблица 3.108).

Таблица 3.108 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитудных и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп при внешних нагрузках 20 г и 70 г

Группа животных	Внешняя нагрузка – 20 г			Внешняя нагрузка – 70 г		
	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс
К	11,4±1,14	4,4±0,39	130,0±13,90	9,8±1,13	3,4±0,32	90,2±8,92
10АРГ	12,1±1,29	5,0±0,52	134,4±8,12	11,4±1,11	4,0±0,42	90,6±7,98
10ДМ+АРГ	11,5±1,00	4,6±0,36	149,6±14,57	10,5±0,86	3,4±0,31	101,3±9,98
30АРГ	14,8±0,81 [+30*]	6,2±0,56 [+43*]	92,9±7,53 [-29*]	13,4±0,75 [+37*]	5,0±0,49 [+48*]	65,8±5,98 [-27*]
30ДМ+АРГ	12,6±1,34	4,8±0,52	153,3±12,3	11,8±0,65	3,9±0,31	108,4±10,52
60АРГ	15,1±0,92 [+32*]	7,0±0,58 [+60*]	91,3±7,59 [-30*]	13,5±0,89 [+37*]	5,0±0,32 [+48*]	66,7±4,92 [-26*]
60ДМ+АРГ	12,7±0,84	5,4±0,68	155,0±10,93	11,6±1,06	3,9±0,38	109,4±9,12

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

В основе наблюдаемого увеличения амплитуды и скорости развития тетанического сокращения мышцы животных 30АРГ- и 60АРГ-групп может лежать повышение степени синхронизации возбуждения и сокращения в ней, а также улучшение электромеханического сопряжения в мышечных волокнах, которые, как уже обсуждалось выше, могли послужить причиной и укорочения латентного периода и увеличения амплитуды одиночных сокращений мышцы, отмеченных спустя 30 и 60 дней изолированного применения аргинина.

В то же время в литературе имеются и сообщения относительно возможного уменьшения под действием NO скорости скольжения актиновых нитей вдоль миозиновых и соответственно снижения изометрической силы и скорости сокращения мышечных волокон [404]. По всей видимости, конечный эффект аргинина и его активных метаболитов на скорость сокращения скелетных мышц зависит как от их типа, так и от дозы аргинина и в некоторой степени – от функционального состояния самих мышечных волокон, определяющего активность ферментов метаболизма аргинина в них, а, значит, и концентрацию образующихся его активных метаболитов.

Укорочение времени полурасслабления мышцы после 6-секундного тетануса, отмеченное в 30АРГ- и 60АРГ-группах, вероятнее всего, обусловлено увеличением мощности механизма, обеспечивающего элиминацию кальция из цитозоля мышечных волокон при расслаблении, в пользу чего свидетельствует и увеличение скорости расслабления мышцы при одиночных сокращениях, имевшее место в 30АРГ- и 60АРГ-группах ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.100).

При выполнении мышцей животных АРГ-групп утомляющей работы, подобно 6-секундным тетанусам, также выявлены определенные отличия силовых и временных параметров тетанического сокращения от контроля. Во-первых, уже спустя первые 10 дней

введения аргинина наблюдается увеличение длительности периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.109), сохраняющееся и у животных 30АРГ- и 60АРГ-групп и свидетельствующее в пользу повышения устойчивости мышцы к утомлению.

Таблица 3.109 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) силовых и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, АРГ- и ДМ+АРГ-групп в момент выполнения утомляющей работы (с внешней нагрузкой 70 г)

Группа животных	Внешняя работа, мышцы мДж	Сила тетанического сокращения, мН	Удельная сила сокращения, мН/100 мг массы мышцы	Длительность удержания максимальной амплитуды тетанического сокращения, с	Длительность снижения амплитуды сокращения на 50 % относительно максимальной, с
Контроль	6,7±0,81	0,81±0,10	0,20±0,03	3,6±0,39	9,2±1,08
10АРГ	8,1±0,80	1,05±0,11	0,26±0,03	5,2±0,44, [+42*]	12,5±0,90, [+36*]
10ДМ+АРГ	6,2±0,72	0,97±0,16	0,25±0,04	4,1±0,36	9,3±1,12
30АРГ	9,0±0,69, [+36*]	1,22±0,15, [+51*]	0,27±0,03	6,9±0,66, [+90*]	15,5±1,99, [+69*]
30ДМ+АРГ	7,9±0,58	1,07±0,17	0,27±0,04	7,3±0,60, [+101*]	15,4±1,50, [+67*]
60АРГ	9,2±0,74, [+40*]	1,25±0,16, [+54*]	0,24±0,03	7,5±0,85, [+106*]	15,9±2,60, [+73*]
60ДМ+АРГ	8,0±0,81	1,02±0,18	0,25±0,04	6,4±0,62, [+76*]	14,9±1,88, [+62*]

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Во-вторых, у животных 30АРГ- и 60АРГ-групп было выявлено и некоторое улучшение силовых характеристик мышцы, в пользу чего свидетельствует увеличение относительно контроля ($p < 0,05$) внешней ее работы и абсолютной силы тетанического сокращения (таблица 3.109). Вместе с тем, как уже обсуждалось ранее (см пункт 3.6.1, таблица 3.76), спустя 30-60 дней введения аргинина имело место и значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), увеличение массы передней большеберцовой мышцы, вследствие чего удельная сила тетанического ее сокращения не претерпевала значимых изменений относительно контроля (таблица 3.109).

Аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, существенно модулировал влияние синтетического ГК на параметры тетанического сокращения *m. tibialis anterior*. Во-первых, у животных 30ДМ+АРГ-группы не наблюдалось уменьшения амплитуды и скорости развития тетануса при внешней нагрузке 70 г, типичного для 30ДМ-группы (таблица 3.108, рисунок 3.87).

Во-вторых, аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил снижение внешней работы мышцы, а также абсолютной и удельной силы ее сокращения, характерные для ДМ-групп (таблица 3.109, рисунок 3.89). Эти факты косвенно свидетельствуют в пользу отсутствия тяжелых дистрофических изменений в мышце животных ДМ+АРГ-групп, очевидно, типичных для ДМ-групп.

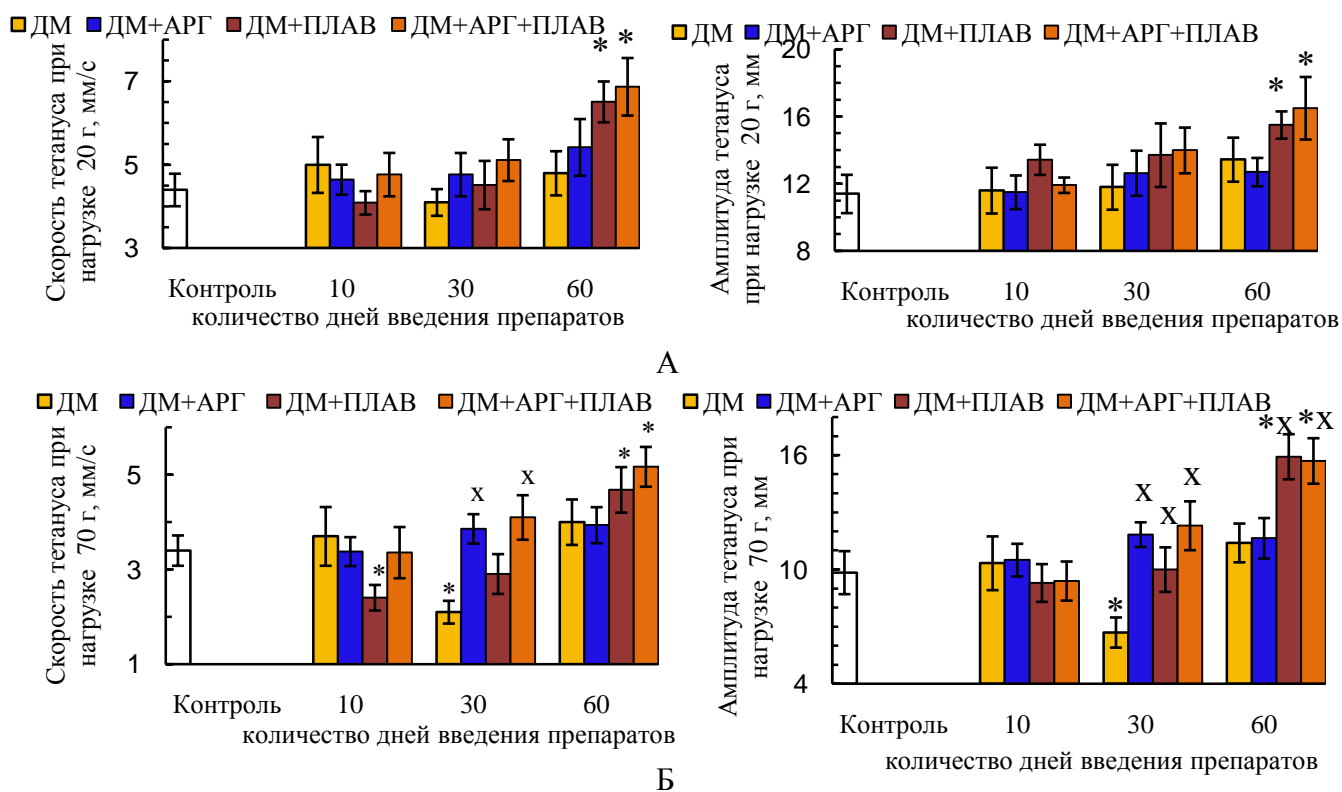


Рисунок 3.87 – Средние значения амплитуды и скорости развития тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп при внешней нагрузке 20 г (А) и 70 г (Б).

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

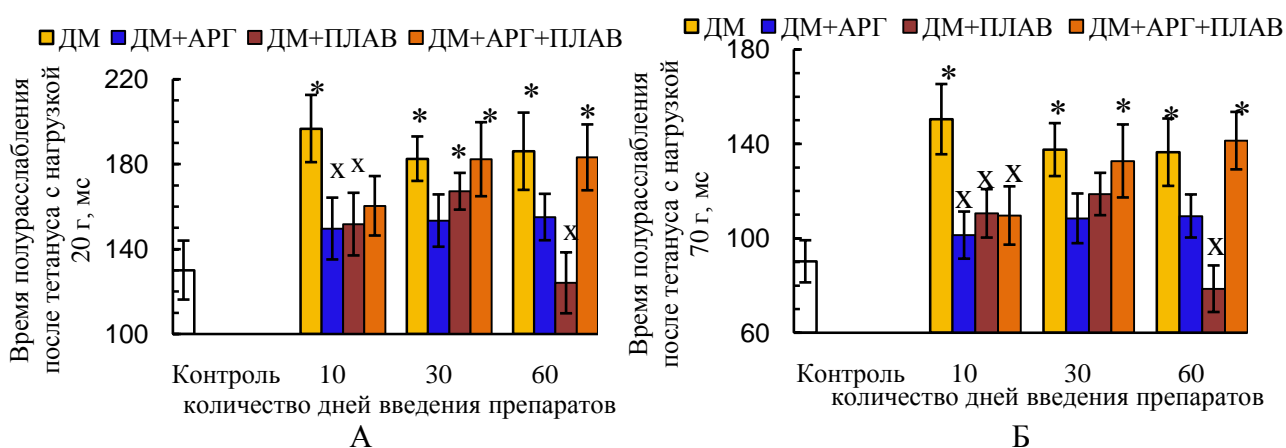


Рисунок 3.88 – Средние значения времени полурасслабления после тетануса мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп при внешней нагрузке 20 г (А) и 70 г (Б)

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

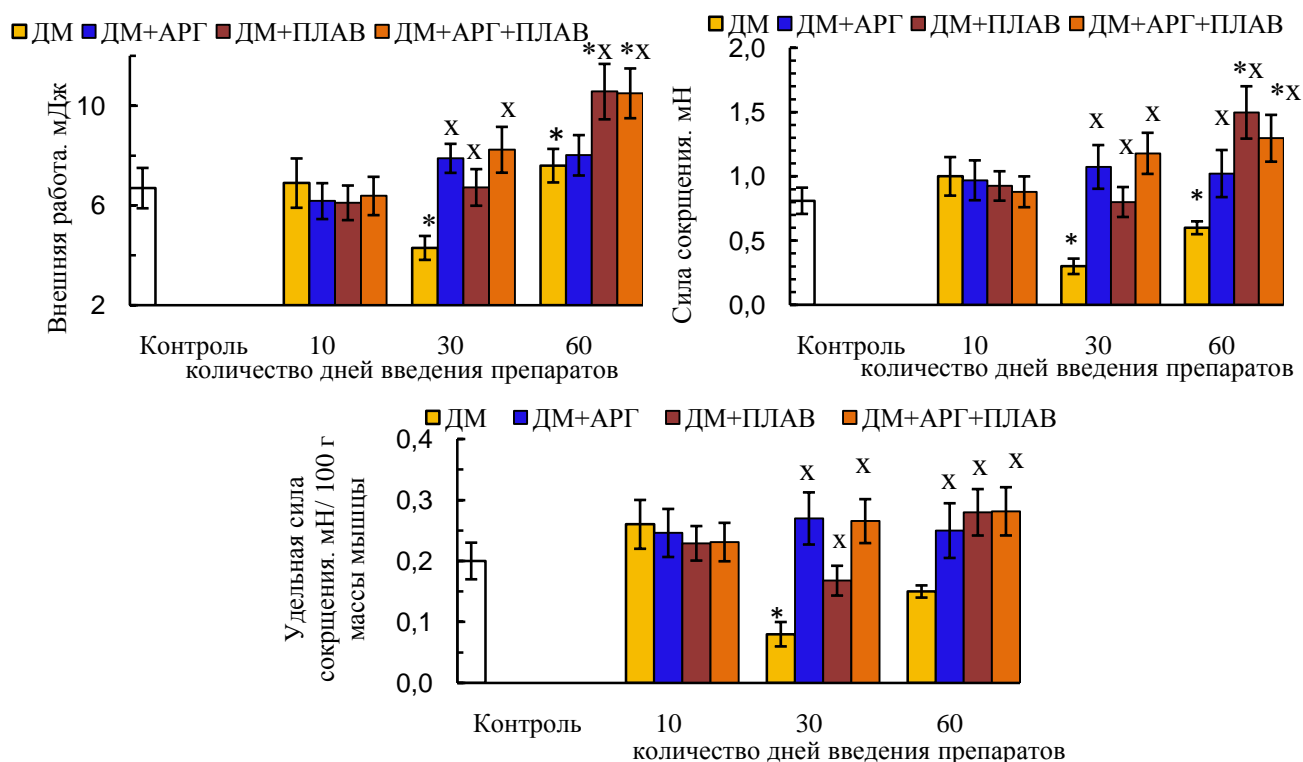


Рисунок 3.89 – Средние значения силовых параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-групп

В-третьих, аргинин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил удлинение периода полурасслабления мышцы после 6-секундного тетануса, характерное для всех ДМ-групп (см. табл. 3.108, рисунок 3.88). Данный факт на фоне относительно нормальных в ДМ+АРГ-группе скорости расслабления мышцы при одиночном сокращении (таблица 3.100, рисунок 3.84), степени посттетанического потенцирования и соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (таблица 3.101, рисунок 3.86) косвенно свидетельствует в пользу отсутствия сдвига профиля скелетной мышцы животных ДМ+АРГ-групп в окислительную сторону, очевидно, типичного для ДМ-групп.

В-четвертых, комплексное применение дексаметазона с аргинином не только предотвратило укорочение периода максимальной работоспособности мышцы, отмеченное в 30ДМ- и 60ДМ-группах, а даже обусловило удлинение ($p < 0,05$ относительно контроля) периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы у животных 30ДМ+АРГ- и 60ДМ+АРГ-групп (таблица 3.109, рисунок 3.90), что было характерно и для изолированного применения аргинина.

Данный факт на фоне обсуждаемой ранее меньшей, в сравнении не только с ДМ-группами, но и контролем, степени ухудшения после утомляющей работы параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ (см. пункт 3.6.1, таблицы 3.75, 3.76, рисунок 3.74), а также амплитуды одиночного сокращения (таблица 3.99, рисунок 3.85) служит еще одним доказательством в пользу

более высокой работоспособности мышцы и может быть связан с улучшением под влиянием аргинина энергообмена в мышечных волокнах.

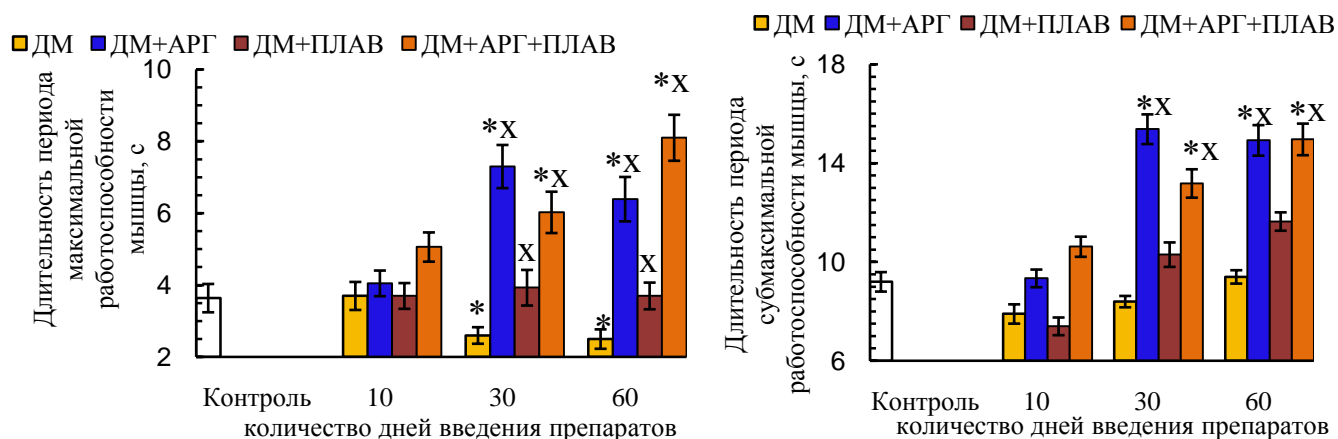


Рисунок 3.90 – Средние значения параметров работоспособности мышцы животных контрольной, ДМ-, ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп

Примечания – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя контрольной группы; x – различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значения соответствующего показателя ДМ-группы

Эффекты физической нагрузки. Ежедневное плавание животных сопровождалось определенными изменениями параметров тетанического сокращения *m. tibialis anterior*. Так, спустя первые 10 дней плавания наблюдалось снижение ($p < 0,05$ относительно контроля) амплитуды и скорости развития 6-секундного тетануса с внешней нагрузкой 70 г, тогда как при сокращении мышцы с малой нагрузкой (20 г) данные параметры не претерпевали существенных изменений (таблица 3.110). Кроме того, для мышцы животных 10ПЛАВ-группы было характерно снижение внешней работы ($p < 0,05$ относительно контроля), но при этом отсутствие значимых изменений абсолютной и удельной силы тетанического сокращения с внешней нагрузкой 70 г в режиме высокочастотного тетануса (таблица 3.111).

По мере дальнейшего применения физической нагрузки, спустя 30 дней, наблюдалась некоторая адаптация нервно-мышечного аппарата, что проявлялось в нормализации амплитуды и скорости развития 6-секундного тетануса с внешней нагрузкой 70 г (таблица 3.110), а также величины внешней работы мышцы при высокочастотном тетанусе с внешней нагрузкой 70 г (таблица 3.111). Вместе с тем, для мышцы животных 30ПЛАВ-группы было характерно ($p < 0,05$ относительно контроля) и удлинение периодов полурасслабления после 6-секундных тетанусов (таблица 3.110) и субмаксимальной работоспособности при выполнении утомляющей работы (таблица 3.111), свидетельствующее в пользу повышения ее устойчивости к утомлению. Данные факты в некоторой степени подтверждают высказанное нами ранее предположение относительно сдвига гистохимического профиля мышцы в окислительную сторону под действием физической нагрузки аэробного характера.

Таблица 3.110 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитудных и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп, при внешних нагрузках 20 г и 70 г

Группа животных	Внешняя нагрузка – 20 г			Внешняя нагрузка – 70 г		
	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс
К	11,4±1,14	4,4±0,39	130,0±13,90	9,8±1,13	3,4±0,32	90,2±8,92
10ПЛАВ	11,1±0,89	3,7±0,42	154,2±22,05	6,7±0,72, [-32*]	2,0±0,42, [-40*]	114,3±18,29
10ДМ+ПЛАВ	13,4±0,90	4,1±0,28	151,7±14,76	9,3±0,99	2,4±0,27, [-29*]	110,5±10,25
30ПЛАВ	11,9±0,68	4,9±0,56	174,2±8,89 [+34*]	10,4±1,15	3,4±0,42	123,5±11,38 [+37*]
30ДМ+ПЛАВ	13,7±1,89	4,5±0,58	167,1±8,65 [+29*]	10,0±1,17	2,9±0,42	118,7±8,97 [+32*]
60ПЛАВ	10,3±1,28	4,2±0,49	163,2±18,35	11,1±1,19	4,3±0,49	117,4±15,42
60ДМ+ПЛАВ	15,5±0,81 [+36*]	6,5±0,49 [+50*]	124,0±14,35	15,9±1,18, [+62*]	4,7±0,48, [+38*]	78,6±9,86

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Таблица 3.111 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) силовых и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ-групп в момент выполнения утомляющей работы (с внешней нагрузкой 70 г)

Группа животных	Внешняя работа, мышцы мДж	Сила тетанического сокращения, мН	Удельная сила сокращения, мН/100 мг массы мышцы	Длительность удержания максимальной амплитуды тетанического сокращения, с	Длительность снижения амплитуды сокращения на 50 % относительно максимальной, с
Контроль	6,7±0,81	0,81±0,10	0,20±0,03	3,6±0,39	9,2±1,08
10ПЛАВ	4,4±0,49, [-33*]	0,68±0,09	0,17±0,02	4,5±0,47	9,6±0,90
10ДМ+ПЛАВ	6,1±0,69	0,93±0,11	0,23±0,03	3,7±0,36	7,4±0,68
30ПЛАВ	6,8±0,75	1,07±0,15	0,20±0,03	4,3±0,47	12,7±1,07, [+38*]
30ДМ+ПЛАВ	6,7±0,73	0,80±0,12	0,17±0,02	3,9±0,50	10,3±0,86
60ПЛАВ	7,6±0,84	1,25±0,15, [+54*]	0,20±0,02	3,4±0,29	18,2±1,61, [+97*]
60ДМ+ПЛАВ	10,6±1,11, [+60*]	1,50±0,20, [+85*]	0,28±0,04	3,7±0,37	11,6±1,82

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

По окончании 2-месячного плавательного периода продолжительность периода полурасслабления мышцы после тетануса возвращалась к уровню контроля, но при этом характеризовалась большей степенью вариабельности (таблица 3.110). Продолжительность периода субмаксимальной работоспособности мышцы и развиваемая ею абсолютная сила при

выполнении утомляющей работы у животных 60ПЛАВ-группы превышали контрольные значения ($p < 0,05$, таблица 3.111). При этом удельная сила сокращения мышцы крыс 60ПЛАВ-группы значимо не отличалась от контроля (таблица 3.111), что очевидно было обусловлено обсуждаемым ранее увеличением массы мышцы (см. пункт 3.6.1, таблица 3.73).

Отсутствие выраженных нарушений параметров тетанического сокращения мышцы животных ПЛАВ-групп и даже некоторое увеличение абсолютной силы тетанического сокращения у животных 60ПЛАВ-группы свидетельствуют в пользу того, что применяемая нами модель физической нагрузки не была изнуряющей, а скорее носила умеренный характер.

Несмотря на нормализацию периода полурасслабления мышцы после 6-секундных тетанусов у животных 60ПЛАВ-группы, скорость расслабления при одиночном сокращении оставалась уменьшенной относительно контроля ($p < 0,05$, таблица 3.103), продолжительность периода субмаксимальной работоспособности – увеличенной (таблица 3.114), а степень посттетанического потенцирования, хоть значимо и не отличалась от контроля, но имела тенденцию к снижению, тогда как отношение амплитуды тетануса к амплитуде одиночного сокращения соответствовало контрольному (таблица 3.104). Все эти факты указывают в пользу тенденции к нормализации исходного профиля скелетной мышцы у животных 60ПЛАВ-группы, но при этом и частичной сохранности этого сдвига в окислительную сторону.

Длительное применение физической нагрузки в комплексе с дексаметазоном существенно модулировало характер изменения параметров тетанического сокращения мышцы в сравнении с 30ДМ- и 60ДМ-группами. При этом изменение параметров тетанического сокращения мышцы в ДМ+ПЛАВ-группах было во многом аналогично таковому в ПЛАВ-группах, но имело и некоторые особенности.

Так, спустя первые 10 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием отмечалось типичное и для 10ПЛАВ-группы снижение скорости тетануса с внешней нагрузкой 70 г ($p < 0,05$), тогда как его амплитуда, в отличие от 10ПЛАВ-группы, не претерпевала значимых изменений относительно контроля (таблица 3.110, рисунок 3.87). Интересен и тот факт, что, несмотря на уменьшение скорости развития тетануса с внешней нагрузкой 70 г, внешняя работа у животных 10ДМ+ПЛАВ-группы, подобно 10ДМ-группе, значимо не отличалась от контроля, тогда как в 10ПЛАВ-группе оказалась сниженной ($p < 0,05$, таблица 3.111, рисунок 3.89). Наиболее вероятным объяснением данных фактов, на наш взгляд, является то, что дексаметазон, как стрессовый гормон, улучшил резистентность крыс к физической нагрузке на начальных этапах ее применения.

Спустя 30 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием, аналогично 30ПЛАВ-группе, амплитуда и скорость тетанусов с внешними нагрузками 20 г и 70 г значимо не отличались от контроля и не наблюдалось типичного для 30ДМ-группы уменьшения внешней работы мышцы и абсолютной и удельной силы ее сокращения с внешней нагрузкой 70 г

(таблица 3.111, рисунок 3.89). Вместе с тем, для 30ДМ-, 30ДМ+ПЛАВ- и 30ПЛАВ-групп было характерно удлинение времени полурасслабления мышцы после 6-секундных тетанусов с внешней нагрузкой 20 г и 70 г (таблица 3.110, рисунок 3.87). Данный факт на фоне обсуждаемых ранее уменьшения скорости расслабления при одиночном сокращении (таблица 3.103, рисунок 3.84), снижения степени посттетанической потенциации и увеличения соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (таблица 3.104, рисунок 3.86) косвенно свидетельствует в пользу сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону.

Но этот сдвиг у животных 30ДМ+ПЛАВ-группы имел место на фоне увеличения ($p < 0,05$ относительно контроля) массы мышцы, количества активируемых ДЕ и амплитуды М-ответов (см. пункт 3.6.1, таблицы 3.77, 3.78, рисунки 3.72, 3.73). Кроме того, несмотря на сохранность сниженной амплитуды одиночных сокращений мышцы у животных 30ДМ+ПЛАВ-группы, параметры тетанического ее сокращения (амплитуда, скорость, абсолютная и удельная сила) значимо не отличались от контроля, что указывает в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений в скелетной мышце.

Комплексное применение физической нагрузки с дексаметазоном на протяжении 30 дней предотвратило укорочение периода максимальной работоспособности мышцы, типичное для 30ДМ-группы, но при этом не наблюдалось и удлинения периода субмаксимальной работоспособности, отмеченное в 30ПЛАВ-группе (таблица 3.111, рисунок 3.90). По всей видимости, длительное введение дексаметазона, даже на фоне аэробной физической нагрузки, вызывало определенные нарушения энергообмена в мышечных волокнах, которые обусловили невозможность удлинения периода субмаксимальной работоспособности мышцы, типичного для изолированного воздействия физической нагрузки.

По окончании 2-месячного периода применения дексаметазона с плаванием характер изменения параметров тетанического сокращения мышцы отчасти отличался от такового как 60ДМ-, так и 60ПЛАВ-групп, но имел и некоторые сходные черты с 60ПЛАВ-группой. Во-первых, для 60ДМ+ПЛАВ-группы было характерно увеличение ($p < 0,05$ относительно контроля) амплитуды и скорости развития тетанусов как с внешней нагрузкой 20 г, так и 70 г, тогда как в 60ДМ- и 60ПЛАВ-группах эти параметры значимо не отличались от контроля (таблица 3.110, рисунок 3.87).

Во-вторых, для мышцы животных 60ДМ+ПЛАВ-группы отмечалось значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), увеличение внешней работы с нагрузкой 70 г, тогда как в 60ДМ- и 60ПЛАВ-группах этот параметр не претерпевал существенных изменений относительно контроля (таблица 3.111, рисунок 3.89). В то же время, для животных 60ДМ+ПЛАВ-группы было характерно увеличение абсолютной силы сокращения мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля), отмеченное также в 60ПЛАВ-группе, тогда в 60ДМ-группе этот параметр был снижен относительно такового контроля ($p < 0,05$, таблица 3.111, рисунок 3.89). В связи с тем, что для животных 60ДМ+ПЛАВ- и 60ПЛАВ-групп было характерно увеличение и массы мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля), удельная сила ее сокращения значимо не отличалась от контрольной (таблица 3.111, рисунок 3.89).

Увеличение массы мышцы, количества активируемых ее ДЕ и абсолютной силы тетанического сокращения у животных 60ДМ+ПЛАВ-группы указывает в пользу возможной гипертрофии мышцы и отсутствия дистрофических изменений ее мышечных волокон, типичных для 60ДМ-группы.

Подобно 30ДМ+ПЛАВ-группе, у животных 60ДМ+ПЛАВ-группы физическая нагрузка предотвратила укорочение периода максимальной работоспособности мышцы, типичное для изолированного применения дексаметазона, но синтетический ГК, по всей видимости, обусловил невозможность удлинения периода субмаксимальной работоспособности мышцы, типичного для 60ПЛАВ-группы (таблица 3.111, рисунок 3.90).

Продолжительность периода полурасслабления мышцы после 6-секундных тетанусов у животных 60ДМ+ПЛАВ-группы значимо не отличалась от контроля, что было характерно и для 60ПЛАВ-группы ($p < 0,05$, таблица 3.110, рисунок 3.88). В то же время, как уже отмечалось выше, у животных 60ДМ+ПЛАВ- и 60ПЛАВ-групп степень посттетанического потенцирования и соотношение между амплитудой тетануса и одиночного сокращения возвращались к уровню контроля (таблица 3.104, рисунок 3.86), тогда как скорость расслабления мышцы при одиночном сокращении оставалась уменьшенной (таблица 3.103, рисунок 3.84). Данные факты указывают в пользу тенденции к нормализации профиля скелетной мышцы спустя 2 месяца как изолированного применения динамической физической нагрузки, так и комплексного ее применения с дексаметазоном. Тенденция к нормализации профиля скелетной мышцы, очевидно, обусловлена постепенной адаптацией нервно-мышечного аппарата к длительной физической нагрузке относительно постоянной интенсивности и возможностью полноценной реализации нейротрофического контроля мышцы, предопределяющего ее гистохимический профиль. Наблюдаемая нами тенденция к нормализации профиля скелетной мышцы на фоне не только не сниженной, а даже увеличенной относительно контроля ее массы и абсолютной силы тетанического сокращения служит весомым доказательством в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений мышечных волокон гликолитического типа.

Эффекты комбинации «физическая нагрузка + аргинин». Применение плавания в комплексе с аргинином несколько модулировало характер изменения параметров тетанического сокращения *m. tibialis anterior*, в сравнении с ПЛАВ- и АРГ-группами. Вместе с тем, для АРГ+ПЛАВ-, ПЛАВ- и АРГ-групп наблюдались и некоторые общие закономерности изменений параметров тетанического сокращения мышцы, в сравнении с контролем.

Так, спустя первые 10 дней комплексного применения плавания с аргинином не отмечалось типичного для 10ПЛАВ-группы уменьшения амплитуды и скорости тетануса при внешней нагрузке 70 г (таблица 3.112), что на фоне отсутствия ухудшения параметров одиночного сокращения мышцы, типичного для 10ПЛАВ-группы (таблицы 3.105, 3.106), косвенно свидетельствует в пользу позитивных эффектов аргинина в плане улучшения переносимости физической нагрузки на начальных этапах ее применения.

Подобно 10АРГ-группе и в отличие от 10ПЛАВ-группы, у крыс 10АРГ+ПЛАВ-группы наблюдалось удлинение периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы при выполнении высокочастотной утомляющей работы с внешней нагрузкой 70 г ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.113), которое, вероятнее всего, связано со способностью аргинина и его активных метаболитов (в том числе, орнитина) предотвращать развитие выраженной гипераммониемии и ацидоза в быстрых мышечных волокнах при утомлении [152, 603].

Таблица 3.112 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) амплитудных и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ- групп при внешних нагрузках 20 г и 70 г

Группа животных	Внешняя нагрузка – 20 г			Внешняя нагрузка – 70 г		
	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс	амплитуда тетануса, мм	скорость развития тетануса, мм/с	время полурасслабления мышцы, мс
К	11,4±1,14	4,4±0,39	130,0±13,90	9,8±1,13	3,4±0,32	90,2±8,92
10АРГ+ПЛАВ	12,1±0,93	4,6±0,53	154,2±11,54	11,7±1,15	3,9±0,49	104,3±10,26
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	11,9±0,46	4,8±0,52	160,3±14,01	9,4±1,03	3,4±0,54	109,6±12,34
30АРГ+ПЛАВ	11,6±0,99	4,4±0,39	169,1±8,55 [+30*]	12,0±0,82	4,3±0,41	119,4±9,01 [+32*]
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	14,0±1,36	5,1±0,50	182,3±17,44 [+40*]	12,3±1,28	4,1±0,47	132,7±15,46 [+47*]
60АРГ+ПЛАВ	15,0±1,07 [+31*]	6,8±0,56 [+56*]	173,3±11,01 [+33*]	13,2±0,93 [+34*]	5,4±0,32 [+60*]	121,7±10,02 [+35*]
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	16,5±1,86 [+45*]	6,9±0,69 [+58*]	183,1±15,52 [+41*]	15,7±1,19 [+60*]	5,2±0,42 [+53*]	141,3±12,16 [+57*]

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно соответствующего значения контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Спустя 30 дней комплексного применения плавания с аргинином, подобно 30ПЛАВ-группе, амплитуда и скорость развития тетануса при внешних нагрузках 20 г и 70 г значимо не отличались от соответствующих контрольных значений (таблица 3.112), тогда как в 30АРГ-группе наблюдалось увеличение этих параметров ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.108). В то же время, в 30АРГ+ПЛАВ-группе отмечалась тенденция к увеличению внешней работы мышцы с нагрузкой 70 г и возрастала абсолютная сила ее сокращения ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.113), тогда как в 30ПЛАВ-группе эти параметры не претерпевали значимых изменений относительно контроля (таблица 3.111), а в 30АРГ-группе они возрастали ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.109). Кроме того, подобно 30АРГ-группе, у животных 30АРГ+ПЛАВ-группы отмечалось удлинение ($p < 0,05$ относительно контроля) периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы (таблица 3.113), тогда как в 30ПЛАВ-группе удлинялся только период субмаксимальной работоспособности мышцы (таблица 3.111). Данные

факты служат еще одним подтверждением в пользу высказанного ранее предположения относительно эффективности аргинина в обеспечении лучшей переносимости физической нагрузки и, видимо, более эффективной адаптации скелетной мышцы к ней.

Таблица 3.113 – Средние значения ($\bar{X} \pm m$) силовых и временных параметров тетанического сокращения мышцы животных контрольной, АРГ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп в момент выполнения утомляющей работы (с внешней нагрузкой 70 г)

Группа животных	Внешняя работа, мышцы мДж	Сила тетанического сокращения, мН	Удельная сила сокращения, мН/100 мг массы мышцы	Длительность удержания максимальной амплитуды тетанического сокращения, с	Длительность снижения амплитуды сокращения на 50 % относительно максимальной, с
Контроль	6,7±0,81	0,81±0,10	0,20±0,03	3,6±0,39	9,2±1,08
10АРГ+ПЛАВ	7,6±0,78	1,12±0,17	0,27±0,04	4,9±0,42, [+36*]	12,7±1,02, [+38*]
10ДМ+АРГ+ПЛАВ	6,4±0,77	0,88±0,12	0,23±0,03	5,1±0,41, [+39*]	10,6±1,01
30АРГ+ПЛАВ	8,4±0,58	1,46±0,20, [+80*]	0,29±0,04	5,3±0,49, [+45*]	20,1±2,26, [+118*]
30ДМ+АРГ+ПЛАВ	8,2±0,92	1,18±0,16	0,27±0,04	6,0±0,57, [+66*]	13,2±1,40, [+43*]
60АРГ+ПЛАВ	8,9±0,54, [+35*]	1,46±0,18, [+80*]	0,25±0,03	6,2±0,83, [+70*]	18,3±1,23, [+99*]
60ДМ+АРГ+ПЛАВ	10,5±1,00, [+59*]	1,30±0,18, [+60*]	0,28±0,04	8,1±0,64, [+123*]	15,0±2,32, [+63*]

Примечания – * – в квадратных скобках указана статистически значимая разница показателя относительно контрольной группы (в %, $p < 0,05$)

Подобно 30ПЛАВ-группе, для мышцы животных 30АРГ+ПЛАВ-группы было характерно удлинение периода полурасслабления мышцы после 6-секундных тетанусов с нагрузкой 20 г и 70 г ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.112), не типичное для 30АРГ-группы (таблица 3.108). Данный факт на фоне обсуждаемого ранее уменьшения ($p < 0,05$ относительно контроля) скорости расслабления мышцы при одиночном сокращении (таблицы 3.103, 3.106) и степени посттетанического потенцирования (таблицы 3.104, 3.107) в 30ПЛАВ- и 30АРГ+ПЛАВ-группах служит косвенным свидетельством в пользу сдвига гистохимического профиля их скелетной мышцы в окислительную сторону.

По окончании 2-месячного периода комплексного применения плавания с аргинином характер изменения параметров тетанического сокращения скелетной мышцы был во многом аналогичен таковому 30АРГ+ПЛАВ-группы, но при этом наблюдались и некоторые отличия. Первое отличие заключалось в значимом относительно контроля ($p < 0,05$) увеличении амплитуды и скорости развития тетануса как с внешней нагрузкой 20 г, так и 70 г (таблица 3.112), что было также характерно и для 60АРГ-группы (таблица 3.108), тогда как в 60ПЛАВ-группе эти параметры не претерпевали значимых изменений относительно контроля (таблица 3.110).

Второе отличие 60АРГ+ПЛАВ-группы от 30АРГ+ПЛАВ-группы заключалось в типичном и для 60АРГ-группы значимом ($p < 0,05$ относительно контроля) увеличении внешней работы мышцы

при тетанусе с нагрузкой 70 г, тогда как в 60ПЛАВ-группе этот параметр не претерпевал значимых изменений относительно контроля (таблица 3.111).

Вместе с тем, спустя 60 дней применения физической нагрузки и аргинина как по отдельности, так и в комплексе, наблюдалось увеличение абсолютной силы тетанического сокращения скелетной мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля, таблицы 3.109, 3.111, 3.113), отражающее улучшение ее силовых характеристик, возможно, преимущественно обусловленное гипертрофией мышечных волокон, поскольку удельная сила сокращения мышцы ни в одной из этих групп не претерпевала значимых изменений относительно контроля.

Следовательно, на основании изменения амплитудных и временных параметров тетанического сокращения скелетной мышцы крыс, подвергавшихся комплексному применению плавания с аргинином на протяжении 60 дней, в сравнении с 60ПЛАВ-группой, подобно другим срокам эксперимента (спустя 10-30 дней), можно сделать вывод относительно позитивного эффекта аргинина для полноценной адаптации скелетной мышцы к физической нагрузке.

В работах других исследователей установлено, что физические нагрузки, обуславливающие повышение концентрации кальция в мышечных волокнах, приводят к увеличению экспрессии и соответственно активности nNOS в скелетных мышечных волокнах, что сопровождается усилением образования NO в них [404, 647, 898]. Показано, что у высоко тренированных спортсменов интенсивность синтеза NO конститутивными NO-синтазами (eNOS и nNOS) гораздо выше таковой нетренированных молодых людей, тогда как синтез NO iNOS, напротив, у тренированных молодых людей ниже, чем у нетренированных [28]. Как следствие таких изменений, очевидно, возрастает эффективность влияния аргинина и его активных метаболитов, в том числе NO, на скелетные мышечные волокна, при этом уменьшается вероятность образования под действием iNOS высоких концентраций NO, проявляющих токсические эффекты. Одновременно с увеличением экспрессии и активности nNOS в скелетных мышечных волокнах, при физической нагрузке возрастает и экспрессия eNOS в эндотелии сосудов, кровоснабжающих усиленно работающие мышцы, что обуславливает дилатацию таких сосудов и соответственно улучшение кровоснабжения усиленно работающих мышечных волокон. Особенно такая реакция заметна при длительных тренировках аэробного характера, например, ежедневном 1-часовом беге в течение двух-трех месяцев [644, 658], что, скорее всего, связано с тем, что динамическая физическая нагрузка обуславливают образование умеренных концентраций АФК, которые активируют NF-κB, стимулирующий экспрессию eNOS [599], соответственно возрастает и концентрация данного фермента в эндотелии сосудов, что приводит к улучшению продукции им NO без специальных фармакологических воздействий [198]. Как следствие, адаптация к динамическим физическим нагрузкам должна обуславливать большую эффективность дополнительно вводимого аргинина, как донатора NO, в улучшении мышечного кровотока, а, значит, и работоспособности скелетной мышцы и их устойчивости к утомлению. Кроме того, такая адаптация должна создавать и лучшие условия для проявления эффектов аргинина на собственно мышечные волокна.

В наших исследованиях получен факт отсутствия ухудшений сократительной функции *m. tibialis anterior* на начальных этапах адаптации к физической нагрузке у животных, подвергавшихся комплексному применению физической нагрузки с введением аргинина, в отличие от просто плававших крыс, у которых эти нарушения имели место. Кроме того, для крыс АРГ+ПЛАВ-групп было характерно улучшение, в сравнении с контролем, некоторых параметров тетанического сокращения скелетной мышцы, не типичное для ПЛАВ-групп. Вместе с тем, у животных АРГ+ПЛАВ-групп, подобно ПЛАВ-группам, наблюдались признаки сдвига гистохимического профиля скелетной мышцы в окислительную сторону, которые, по всей видимости, были обусловлены динамическим характером применяемой физической нагрузки.

Комбинация «плавание + аргинин», применяемая в комплексе с дексаметазоном, модулировала характер изменения параметров тетанического сокращения мышцы в сравнении с ДМ-группами. Так, спустя первые 10 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием и аргинином, подобно 10ДМ+АРГ-группе, амплитуда и скорость развития тетануса с внешней нагрузкой 20 г и 70 г значимо не отличались от контроля, также как и не претерпевал существенных изменений период полурасслабления мышцы после 6-секундных тетанусов (таблица 3.112, рисунки 3.87, 3.88). Вместе с тем, в 10ДМ-группе наблюдалось удлинение периода полурасслабления скелетной мышцы после тетануса ($p < 0,05$ относительно контроля, рисунок 3.88), а в 10ДМ+ПЛАВ-группе – уменьшение скорости развития тетануса с внешней нагрузкой 70 г ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.110, рисунок 3.87). Кроме того, для мышцы животных 10ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы было характерно удлинение периода максимальной работоспособности при выполнении утомляющей работы с внешней нагрузкой 70 г ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне отсутствия существенных изменений внешней работы и силы мышцы (таблица 3.113, рисунки 3.89, 3.90), тогда как изолированное применение на протяжении 10 дней дексаметазона или его комбинации с аргинином (10ДМ+АРГ-группа) или плаванием (10ДМ+ПЛАВ-группа) не приводило к значимым изменениям этих параметров.

Все эти факты косвенно указывают в пользу лучшего функционального состояния скелетной мышцы у животных 10ДМ+АРГ- и 10ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп, в сравнении с изолированным применением дексаметазона или комплексным его применением с физической нагрузкой.

По мере дальнейшего применения комбинации дексаметазона с плаванием и аргинином, спустя 30 дней экспериментальных воздействий, изменение параметров тетанического сокращения мышцы было во многом аналогично таковому 30АРГ+ПЛАВ-группы. Так, для мышцы животных 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы, подобно 30АРГ+ПЛАВ-группе, было характерно удлинение периода полурасслабления скелетной мышцы после 6-секундных тетанусов ($p < 0,05$ относительно контроля), тогда как амплитуда и скорость развития тетануса значимо не отличались от контроля (таблица 3.112, рисунки 3.87, 3.88).

При этом удлинение периода полурасслабления скелетной мышцы после тетануса у животных 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-, 30ДМ+ПЛАВ-, 30ДМ-, 30ПЛАВ- и 30АРГ+ПЛАВ-групп было

сопряжено с уменьшением скорости расслабления при одиночном сокращении и снижением степени посттетанического потенцирования, а в некоторых группах – еще и с повышением соотношения между амплитудой тетанического и одиночного сокращений, что косвенно указывает в пользу сдвига гистохимического профиля скелетной мышцы в окислительную сторону.

Вместе с тем, в 30ДМ+АРГ+ПЛАВ- и 30ДМ+ПЛАВ-группах этот сдвиг наблюдался на фоне не сниженных, как в 30ДМ-группе, массы скелетной мышцы и количества активируемых ДЕ, а даже увеличенных относительно контроля значений этих параметров ($p < 0,05$, см. пункт 3.6.1, таблицы 3.78, 3.80, рисунок 3.73), а также относительно нормальной амплитуды и скорости развития тетануса как с малой (20 г), так и с большей (70 г) внешней нагрузкой (таблицы 3.110, 3.112, рисунок 3.87). Отсутствие ухудшения амплитуды и скорости тетануса при работе с большей внешней нагрузкой, типичного для 30ДМ-группы, как уже обсуждалось выше, было также характерно и для 30ДМ+АРГ-группы (таблица 3.108, рисунок 3.87). Данные факты свидетельствуют в пользу позитивного влияния как умеренной физической нагрузки, так и аргинина или их комбинации в плане предотвращения ухудшения амплитудных и скоростных параметров тетанического сокращения скелетной мышцы, вызванных длительным введением дексаметазона.

Кроме того, для мышцы животных 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы было характерно значимое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), удлинение периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности скелетной мышцы при выполнении утомляющей работы с нагрузкой 70 г без существенных изменений внешней работы мышцы (таблица 3.113, рисунки 3.89, 3.90).

Следовательно, как применение аргинина, так и физической нагрузки, а также их комбинации предотвратило ухудшение параметров тетанического сокращения мышцы, типичное для 30ДМ-группы. Более того, аргинин, применяемый в комплексе с дексаметазоном, обусловил даже удлинение относительно контроля периодов максимальной и субмаксимальной работоспособности скелетной мышцы, а комбинация «плавание + аргинин» в комплексе с дексаметазоном – к тому же и тенденцию к увеличению абсолютной силы мышцы, тогда как при комплексном применении дексаметазона с физической нагрузкой параметры тетанического сокращения скелетной мышцы значимо не отличались от контроля.

По окончании 2-месячного периода применения комбинации дексаметазона с плаванием и аргинином характер изменения параметров тетанического сокращения передней большеберцовой мышцы был во многом аналогичен таковому 60ДМ+ПЛАВ- и 60АРГ+ПЛАВ-групп. Так, для мышцы животных 60ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы было характерно увеличение амплитуды и скорости тетануса как с малой (20 г), так и большей (70 г) внешней нагрузкой ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.112, рисунок 3.87), типичное также для 60ДМ+ПЛАВ- и 60ПЛАВ+АРГ-групп и не характерное для 60ДМ+АРГ- и 60ДМ-групп.

Вместе с тем, спустя 60 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием и аргинином наблюдалось типичное и для 30ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы удлинение периода

полурасслабления мышцы после тетануса ($p < 0,05$ относительно контроля, таблица 3.112, рисунок 3.88), которое на фоне уменьшения скорости расслабления при одиночном сокращении (таблица 3.106, рисунок 3.84), а также снижения степени посттетанического потенцирования (таблица 3.107, рисунок 3.86), косвенно свидетельствует в пользу частичной сохранности сдвига гистохимического профиля скелетной мышцы в окислительную сторону.

В то же время, у животных 60ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы, подобно 60ДМ+ПЛАВ- и 60АРГ+ПЛАВ-группам, этот сдвиг имел место на фоне повышенной массы мышцы и количества активируемых ДЕ ($p < 0,05$, см. пункт 3.6.1, таблица 3.80, рисунок 3.73) и нормальных или даже улучшенных, в сравнении с контролем, параметров тетанического сокращения (таблицы 3.112, 3.113, рисунок 3.87, 3.89). Все эти факты косвенно указывают не только в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений мышечных волокон, но и возможной их гипертрофии у животных 60ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы. В то же время основной причиной сдвига гистохимического профиля их мышцы служило, по-видимому, перепрофилирование части гликолитических волокон в окислительные или окислительно-гликолитические под действием динамической физической нагрузки.

Наблюдаемые нами изменения сократительных параметров *m. tibialis anterior* животных ДМ+АРГ-, ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп позволяют сделать два заключения. Во-первых, все используемые факторы (умеренная физическая нагрузка динамического характера, аргинин или их комбинация) оказались весьма эффективными для предотвращения развития нарушений сократительной функции исследуемой мышцы, вызванных длительным введением дексаметазона (на протяжении 30-60 дней). Во-вторых, комбинация «физическая нагрузка + аргинин» оказывала более выраженный позитивный эффект на сократительные параметры скелетной мышцы, чем сами по себе физическая нагрузка или аргинин, в том числе и при комплексном их применении с дексаметазоном. В то же время, длительное применение динамической физической нагрузки обуславливало ухудшение временных параметров сокращения исследуемой мышцы, характеризующейся преобладанием быстрых мышечных волокон, что ставит под сомнение целесообразность использования динамической физической нагрузки с целью компенсации негативных эффектов ГК на скелетные мышцы быстрого типа.

3.7 Сравнительный анализ эффективности средств в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата

Развитие ятрогенного гиперкортицизма, индуцируемого введением дексаметазона в дозе, эквивалентной умеренной терапевтической для человека (0,25 мг/кг, 1 раз в 2 суток, на протяжении 10, 30 и 60 дней), сопровождалось ухудшением электрофизиологических, сократительных и эргометрических параметров *m. tibialis anterior*, особенно выраженным спустя 30 дней введения дексаметазона, с последующей тенденцией к нормализации, с одной стороны, отражающей

некоторую адаптацию нервно-мышечного аппарата к длительному введению синтетического ГК в постоянной дозе, а, с другой, – отчасти обусловленной увеличением площади ДЕ.

*Эффекты дексаметазона, применяемого изолированно и в комплексе с компенсирующими факторами, на массу *m. tibialis anterior*, количество активируемых ее ДЕ и параметры М-ответа.* Уже спустя первые 10 дней изолированного введения дексаметазона наблюдалось уменьшение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), массы мышцы (на 9 %), а после 30 дней применения препарата – и количества активируемых ДЕ (на 43 %), которые сохранялись вплоть до окончания 2-месячного периода введения синтетического ГК. При этом, спустя первые 10 дней введения дексаметазона не отмечалось существенного ухудшения параметров М-ответа, а имело место некоторое укорочение его латентного периода (на 12 %, $p < 0,05$ относительно контроля) на фоне нормальных амплитуды и длительности, что, по всей видимости, было связано с первоначальным облегчающим эффектом дексаметазона на синаптическую передачу. Спустя 30 дней введения дексаметазона наблюдалось ухудшение параметров М-ответа ($p < 0,05$ относительно контроля): удлинение латентного его периода (на 19 %) и уменьшение амплитуды (на 37 %) на фоне неизменной длительности, у 40 % особей регистрировались полифазные потенциалы сниженной амплитуды.

Электрофизиологические проявления стероидной миопатии в виде увеличения частоты полифазных потенциалов, уменьшения амплитуды и длительности потенциалов действия ДЕ мышц наблюдали и другие исследователи [44, 93], рассматривающие их как проявление первичного поражения мышечной ткани: дистрофических изменений мышечных волокон, частичного их выключения из возбуждения и повышения функциональной неоднородности мышцы.

По окончании 2-месячного периода введения дексаметазона латентный период и амплитуда М-ответов нормализовывались, тогда как их длительность существенно увеличивалась (на 52 %, $p < 0,05$ относительно контроля), и у 40 % особей регистрировались полифазные М-ответы нормальной или уменьшенной амплитуды. Данные факты на фоне уменьшенных относительно контроля ($p < 0,05$) массы мышцы (на 8 %) и количества активируемых ДЕ (на 40 %) у животных 60ДМ-группы свидетельствуют в пользу возможного увеличения площади ДЕ мышцы, в том числе вследствие расщепления мышечных волокон и компенсаторной иннервации разных участков одного и того же мышечного волокна, разделенного некротическим очагом [44]. В то же время, отсутствие увеличения амплитуды М-ответов на фоне их удлинения свидетельствует в пользу низкой амплитуды ПД дегенеративно измененных мышечных волокон [484, 623].

Схематическое представление характера и возможного генеза изменений параметров М-ответа *m. tibialis anterior*, ее массы и количества активируемых ДЕ в динамике дексаметазонового гиперкортицизма приведены на рисунке 3.91.

Применение в комплексе с дексаметазоном альфакальцидола, антиоксидантов (таурина или α -липоевой кислоты), аргинина, умеренной физической нагрузки и комбинации «плавание + аргинин» предотвратило уменьшение массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ, типичное для ДМ-групп (коэффициент эффективности используемых средств в предотвращении изменения этих

параметров, в сравнении с ДМ-группой, приведен на рисунке 3.92). Более того, при комплексном применении дексаметазона с α -липоевой кислотой наблюдалось даже увеличение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), массы мышцы (на 14 % у животных 60ДМ+ α -ЛК-группы), тогда как применение плавания или комбинации «плавание+аргинин» в комплексе с дексаметазоном обуславливало увеличение спустя 30 и 60 дней экспериментальных воздействий не только массы мышцы (на 19-34 % в ДМ+ПЛАВ-группе и 11-15 % в ДМ+ПЛАВ+АРГ-группе), но и количества активируемых ДЕ (на 41-60 % в ДМ+ПЛАВ-группе и 38-45 % в ДМ+ПЛАВ+АРГ-группе). Увеличение количества активируемых ДЕ в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-группах, вероятнее всего, связано с гипертрофией мышечных волокон и генерацией ими более высокоамплитудных ПД [44].



Рисунок 3.91 – Схематическое представление (на основании результатов собственных исследований) характера изменений параметров М-ответа *m. tibialis anterior*, ее массы и количества активируемых ДЕ в динамике дексаметазонового гиперкортицизма и возможных причин этих изменений (красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений)

Примечания – ДЕ – двигательная единица; ДМ – дексаметазон; МВ – мышечные волокна; СМ – скелетная мышца

Применение формотерола в комплексе с дексаметазоном замедлило снижение мышечной массы, но не предотвратило его полностью: значимое относительно контроля ($p < 0,05$) снижение массы мышцы (на 8 %) у животных, получавших пару препаратов (дексаметазон + формотерол), отмечалось спустя 60 дней их введения. Вместе с тем, количество активируемых ДЕ мышцы у животных ДМ+ФОРМ-группы значимо не уменьшалось относительно контроля,

что отчасти может быть связано с генерацией мышц этих животных более высокоамплитудных М-ответов.

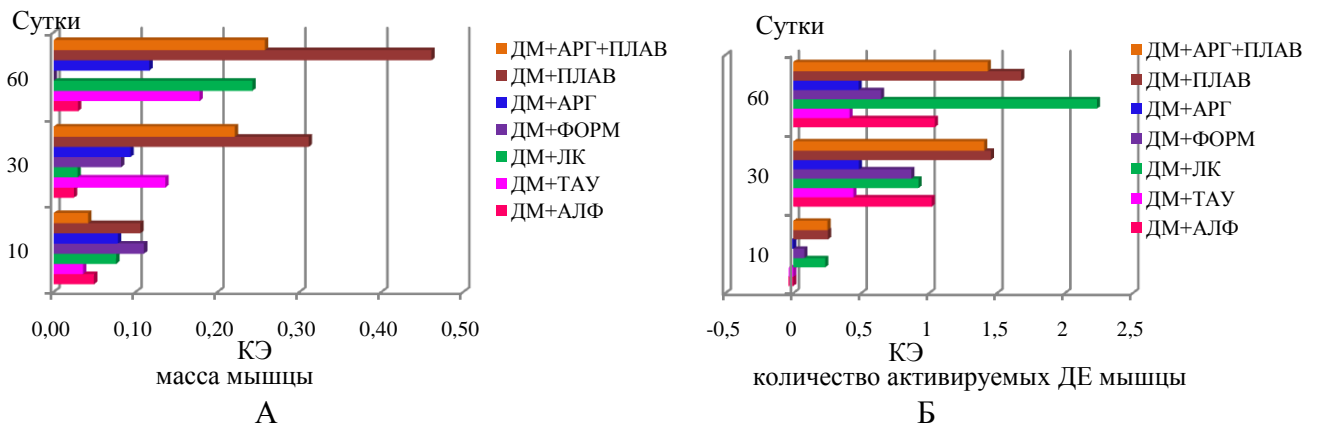


Рисунок 3.92 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в предотвращении уменьшения массы *m. tibialis anterior* (А) и количества активируемых ее ДЕ (Б), в сравнении с изолированным применением дексаметазона

Все используемые средства – аргинин, физическая нагрузка, комбинация «плавание + аргинин», антиоксиданты (α -липоевая кислота и таурин), β_2 -адреноагонист формотерол и альфакальцидол – предотвратили типичное для 30ДМ-группы уменьшение амплитуды и удлинение латентного периода М-ответов. Вместе с тем, отсутствие типичного для 60ДМ-группы увеличения длительности М-ответов отмечалось только в случае комплексного применения дексаметазона с антиоксидантами (таурином или α -липоевой кислотой) или плаванием или комбинацией «плавание + аргинин» (коэффициент эффективности используемых средств в предотвращении изменения параметров М-ответа, в сравнении с ДМ-группой, приведен на рисунке 3.93).

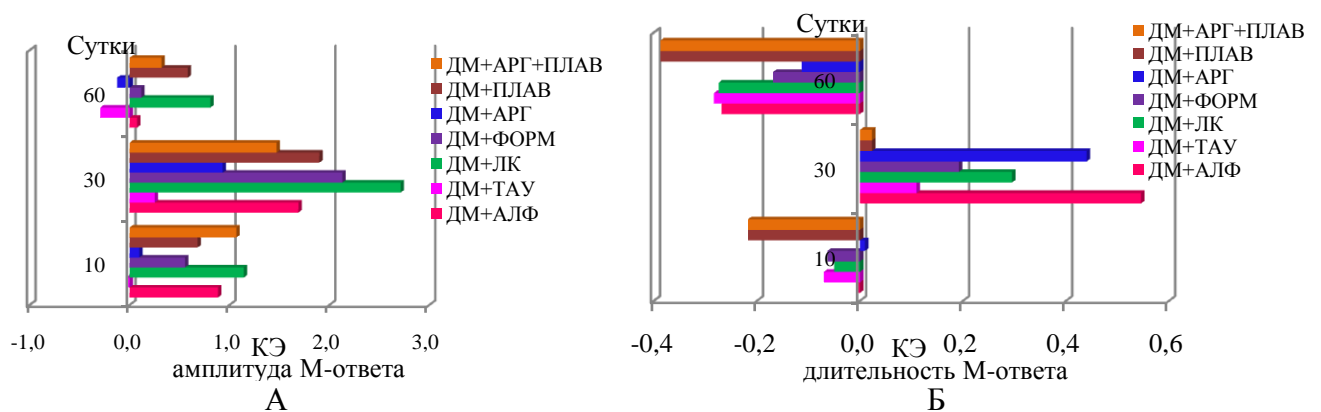


Рисунок 3.93 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в предотвращении изменения амплитуды М-ответа *m. tibialis anterior* (А) и его длительности (Б), в сравнении с изолированным применением дексаметазона

В случае же применения дексаметазона с аргинином, альфакальцидолом или формотеролом сохранялось типичное для 60ДМ-группы удлинение М-ответа. Причем это

удлинение ($p < 0,05$ относительно контроля) М-ответов в ДМ+АРГ-группах отмечалось спустя 30-60 дней введения препаратов (на 38-35 % соответственно) на фоне нормальной их амплитуды. В ДМ+ФОРМ-группах увеличение длительности М-волны (на 38 %, $p < 0,05$ относительно контроля) имело место спустя 60 дней экспериментальных воздействий на фоне повышенной ее амплитуды (на 66 %, $p < 0,05$ относительно контроля). В ДМ+АЛФ-группе значимое относительно контроля ($p < 0,05$) удлинение М-ответа отмечалось спустя 30 дней введения пары препаратов (на 60 %) на фоне повышенной его амплитуды (на 85 %, $p < 0,05$ относительно контроля).

Увеличение и амплитуды, и длительности М-волны, типичное для некоторых ДМ+ФОРМ- и ДМ+АЛФ-групп, вероятнее всего, обусловлено увеличением площади ДЕ вследствие нейропатических изменений. Увеличение длительности М-ответа на фоне нормальных его амплитуды, массы мышцы и количества активируемых ДЕ в 30ДМ+АРГ- и 60ДМ+АРГ-группах, также указывает в пользу нейропатических изменений (в частности, возможного изменения скорости проведения возбуждения по патологически измененным нервным волокнам), которые в ДМ-группах, по всей видимости, маскировались выраженными миопатическими нарушениями.

Применение в комплексе с дексаметазоном таурина, физической нагрузки или ее комбинации с аргинином существенно снизило частоту полифазных М-ответов, в сравнении с ДМ-группами (коэффициент эффективности используемых средств в уменьшении частоты полифазии М-ответа, в сравнении с ДМ-группой, приведен на рисунке 3.94). Так, в ДМ+ТАУ-группах полифазные М-ответы встречались всего у 10 % особей и характеризовались нормальной амплитудой и длительностью, что не является признаком патологии. В ДМ+ПЛАВ-группе, несмотря на то, что частота полифазных М-ответов спустя первые 10-30 дней экспериментальных воздействий была сопоставима с таковой 30ДМ-группы, по окончании 2-месячного периода применения комбинации дексаметазона с плаванием полифазия М-ответов не обнаруживалась вообще. В случае применения дексаметазона с комбинацией «плавание + аргинин» полифазные М-ответы встречались гораздо реже (у 10-30 % особей), чем в ДМ- и некоторых ДМ+АРГ- и ДМ+ПЛАВ-группах.

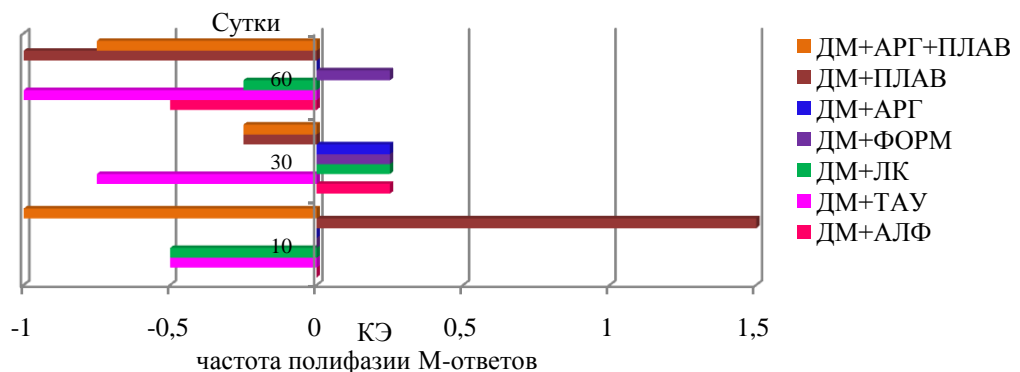


Рисунок 3.94 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в уменьшении частоты полифазии М-ответа *m. tibialis anterior*, в сравнении с изолированным применением дексаметазона

Частота полифазных М-ответов в ДМ+АРГ-, ДМ+АЛФ-, ДМ+ФОРМ- и ДМ+α-ЛК-группах была сопоставима с таковой ДМ-групп (они встречались у 50 % особей, получавших

пару препаратов на протяжении 30 дней). Но при этом полифазные М-ответы мышцы крыс, получавших дексаметазон в комплексе аргинином, альфакальцидолом, α -липоевой кислотой или формотеролом, отличались нормальной (в ДМ+АРГ-группах) или повышенной (в ДМ+АЛФ-, ДМ+ α -ЛК- и ДМ+ФОРМ-группах) амплитудой и регистрировались на фоне относительно нормального количества активируемых ДЕ, тогда как в 30ДМ-группе они имели место на фоне сниженной амплитуды М-волны и уменьшенной массы мышцы и количества активируемых ДЕ. Эти факты указывают в пользу разных причин полифазии М-ответов у животных, получавших дексаметазон изолированно или в комбинации с каким-то компенсирующим фактором. Основной причиной полифазии М-ответов у животных ДМ-групп являлась недостаточность нормальных мышечных волокон в зоне основного их распределения в составе ДЕ для формирования полноценного М-ответа вследствие выраженных миопатических изменений, на что указывает снижение у животных 30ДМ-группы амплитуды М-ответов на фоне отсутствия их удлинения [44]. В группах же, получавших дексаметазон в комплексе с каким-то компенсирующим фактором, основной причиной полифазных М-ответов увеличенной длительности на фоне нормальной или повышенной их амплитуды являлись нейропатические изменения, в том числе изменение скорости проведения возбуждения по патологически измененным нервным волокнам. Вместе с тем, степень нейропатических изменений у животных ДМ+ПЛАВ-, ДМ+АРГ+ПЛАВ- и ДМ+ α -ЛК-групп, по всей видимости, была меньшей, в сравнении с группами, в которых дексаметазон применялся с другими компенсирующими факторами, в пользу чего свидетельствует отсутствие удлинения у них М-ответов.

По всей видимости, выраженность миопатических изменений, маскирующих нейропатические, в мышце животных, получавших дексаметазон с каким-то из компенсирующих факторов, была меньшей, чем при изолированном применении дексаметазона, и расстройства нейрогенного генеза, вызванные длительным введением синтетического ГК, могли проявиться. Мнения специалистов относительно вовлеченности периферического звена нервной системы в комплекс функциональных нарушений при избытке ГК противоречивы. Так, еще во второй половине прошлого века сформировалась точка зрения относительно первично мышечных поражений при гиперкортицизме [2, 44, 514], но при этом некоторые исследователи указывали в пользу повреждения собственно мотонейронов, в том числе их аксонов при избытке ГК [5, 88, 147, 186], предопределяющего не только миогенный, но и нейрогенный характер поражения нервно-мышечной системы. Результаты наших исследований подтверждают наличие нейропатических изменений при длительном введении дексаметазона. Однако нейропатические изменения четко проявляются в случае применения дексаметазона с определенными компенсирующими факторами (аргинином или формотеролом или альфакальцидолом), ослабляющими выраженность миопатических проявлений, тогда как при изолированном введении дексаметазона на первый план выступают электромиографические проявления миопатического характера – уменьшение амплитуды М-ответов на фоне их полифазии и неизменной длительности.

Схематическое представление эффективности применяемых средств в компенсации изменений массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ приведено на рисунке 3.95, параметров М-ответа мышцы – на рисунке 3.96.

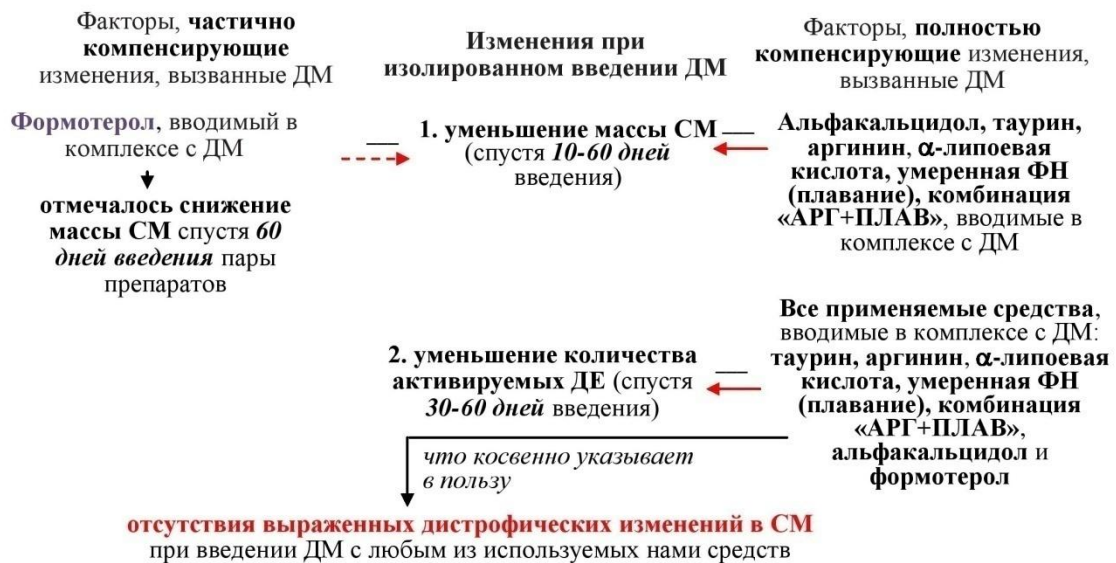


Рисунок 3.95 – Схематическое представление (на основании результатов собственных исследований) эффективности используемых средств в компенсации снижения под влиянием дексаметазона массы *m. tibialis anterior* и количества активируемых ДЕ

Примечания – красная сплошная стрелка со знаком «минус» указывает на полную компенсацию, красная пунктирная стрелка со знаком «минус» – на частичную компенсацию; красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений; ДМ – дексаметазон; СМ – скелетная мышца; ФН – физическая нагрузка

Эффекты дексаметазона, применяемого изолированно и в комплексе с компенсирующими факторами, на состояние синаптического аппарата в *m. tibialis anterior*. Для животных ДМ-групп были характерны определенные синаптические расстройства, проявляющиеся в снижении надежности синаптической передачи и повышенной утомляемости синапсов, исходной их заблокированности и сниженной лабильности.

Так, у части животных ДМ-групп наблюдался патологически значимый декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с), свидетельствующий в пользу снижения надежности синаптической передачи. Наиболее высокая частота регистрации этого декремента была характерна для животных 30ДМ-группы (70 %), тогда как к окончанию 2-месячного периода введения дексаметазона она снижалась (до 40 %). Кроме того, у всех ДМ-групп отмечалось не типичное для контроля удлинение латентного периода М-ответа мышцы после выполнения утомляющей работы (на 33-38 % относительно исходного значения, $p < 0,05$), свидетельствующее в пользу большей утомляемости синапсов и, возможно, сниженной надежности синаптической передачи.

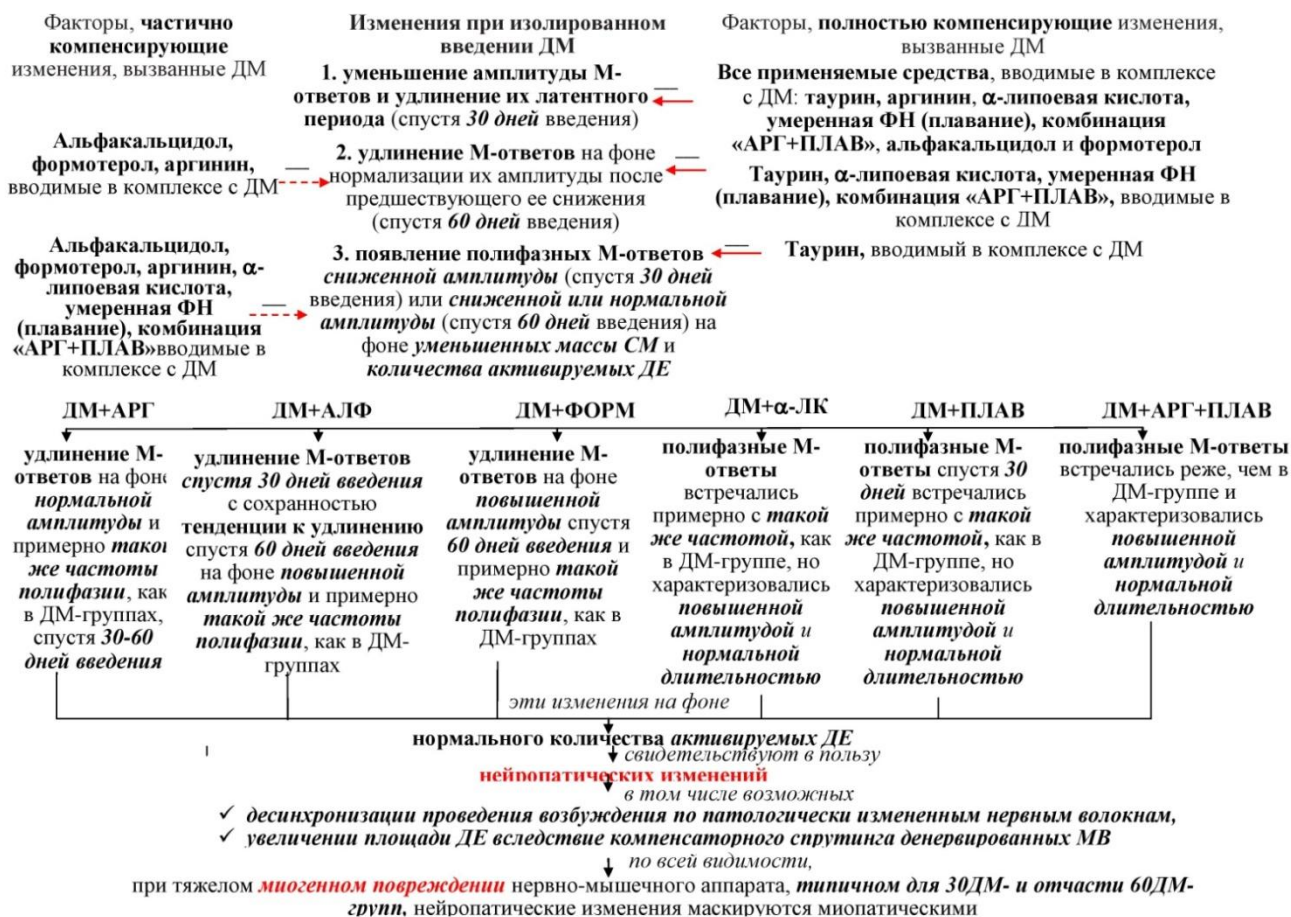


Рисунок 3.96 – Схематическое представление (на основании результатов собственных исследований) эффективности используемых средств в компенсации нарушений под влиянием дексаметазона параметров М-ответа *m. tibialis anterior*

Примечания – красная сплошная стрелка со знаком «минус» указывает на полную компенсацию, красная пунктирная стрелка со знаком «минус» – на частичную компенсацию; красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений; ДМ – дексаметазон; СМ – скелетная мышца; ФН – физическая нагрузка

У части животных ДМ-групп наблюдалось патологически значимое облегчение синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с), наибольшая частота которого (регистрировалась у 50 % особей до утомляющей работы и 70 % особей после утомляющей работы) на фоне сниженной амплитуды 1-го М-ответа в серии (на 36 %, $p < 0,05$ относительно контроля) была характерна для 30ДМ-группы. Кроме того, для 30ДМ- и 60ДМ-групп было типично увеличение ($p < 0,05$ относительно контроля) степени посттетанического облегчения мышцы (до 84-57 % против 6 % у контроля) на фоне сниженной относительно контроля (на 65-39 %, $p < 0,05$) амплитуды исходного М-ответа (до тетануса). Данный факт вместе с патологически значимым облегчением синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с), типичным для части животных 30ДМ- и 60ДМ-групп (50-20 % особей), свидетельствует в пользу частичной исходной заблокированности синапсов, отражающей наличие пресинаптических расстройств [623].

Длительное изолированное введение дексаметазона обуславливало развитие постсинаптических расстройств в нервно-мышечном аппарате. Так, у части особей ДМ-групп отмечалась патологически значимая депрессия синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нерва (30 имп/с), которая встречалась в целом реже патологически значимого облегчения и с одинаковой частотой спустя 30 и 60 дней введения ГК (у 30 % особей до утомляющей работы и 40 % после утомляющей работы). Кроме того, для животных 30ДМ- и 60ДМ-групп было характерно гораздо более существенное, чем у контроля ($p < 0,05$), уменьшение амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии (на 41-35 % против снижения в 4 % у контроля) при высокой частоте стимуляции нерва (70 имп/с), что указывает в пользу сниженной лабильности синапсов. Схематическое представление характера и возможного генеза синаптических изменений в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма приведено на рисунке 3.97.

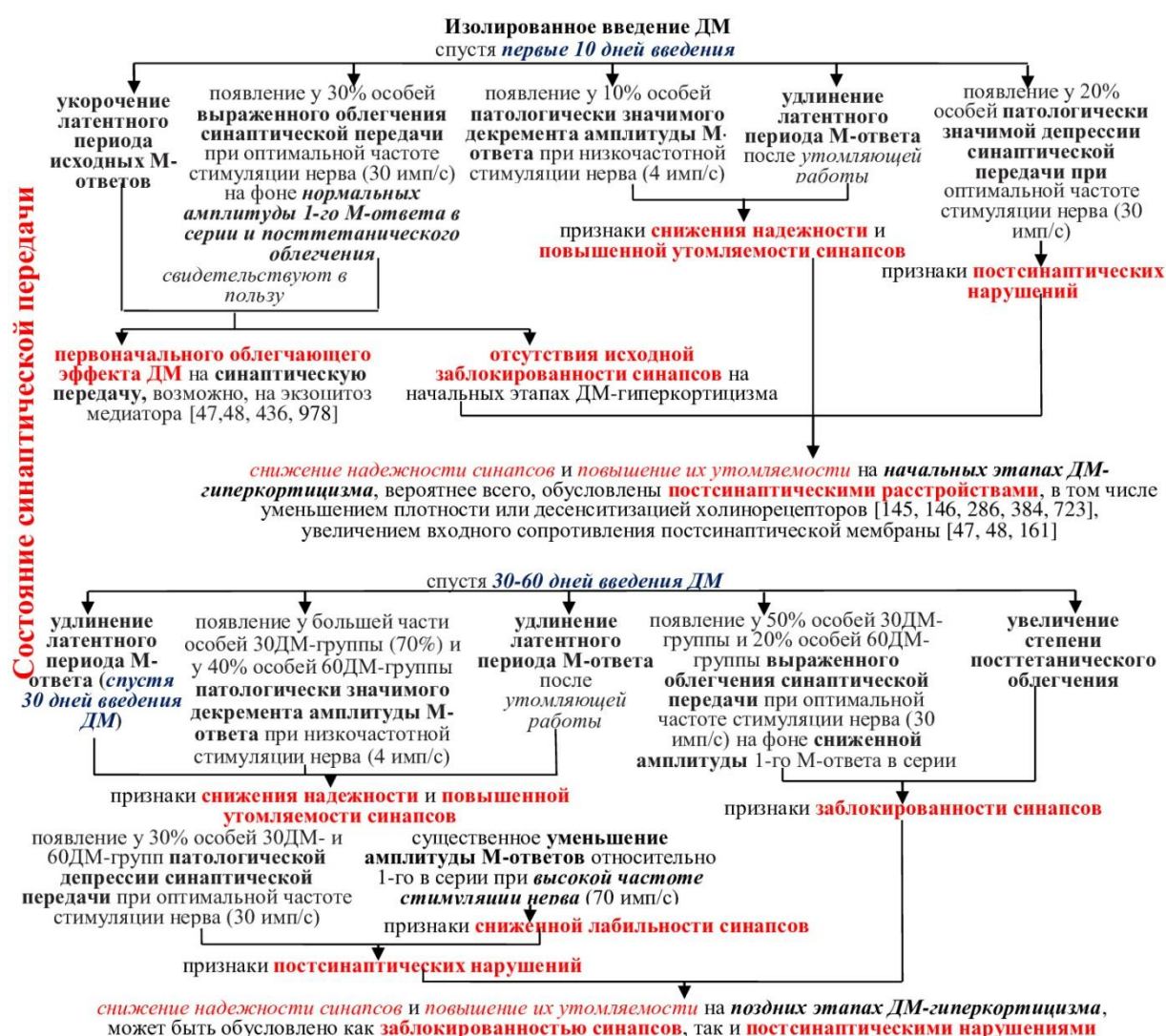


Рисунок 3.97 – Схематическое представление (на основании результатов собственных исследований) характера и возможных причин изменений синаптической передачи в *m. tibialis anterior* в динамике дексаметазонового гиперкортицизма

Примечания – красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений; ДМ – дексаметазон

Все используемые компенсирующие средства отчасти уменьшили частоту встречаемости признаков сниженной надежности синаптической передачи, типичных для ДМ-групп. При этом наиболее эффективной в этом плане оказалась умеренная физическая нагрузка, применяемая в комплексе с дексаметазоном самостоятельно или в комбинации с аргинином. Так, спустя первые 10 дней применения дексаметазона с плаванием или комбинацией «плавание + аргинин» у животных сохранялось значимое относительно исходного уровня удлинение латентного периода М-ответов после утомляющей работы (на 27-28 %, $p < 0,05$), и у 10 % особей встречался патологически значимый декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с), что было характерно и для 10ДМ-группы. Вместе с тем, спустя 30-60 дней комплексного применения дексаметазона с плаванием или его комбинацией с аргинином признаки сниженной надежности синаптической передачи не проявлялись вообще. При этом сама по себе умеренная физическая нагрузка оказалась достаточной для предотвращения нарушения надежности синаптической передачи, вызванного введением синтетического ГК, тогда как сам по себе аргинин, применяемый в комплексе с дексаметазоном, такого эффекта не оказывал. В частности, в случае применения дексаметазона с аргинином частота встречаемости патологически значимого декремента амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата несколько снижалась, в сравнении с ДМ-группами (до 40 % в 30ДМ+АРГ-группе против 70 % в 30ДМ-группе). Вместе с тем, для всех ДМ+АРГ-групп, подобно ДМ-группам, было характерно не типичное для контроля удлинение латентного периода М-ответа после утомляющей работы относительно исходного уровня (на 23-28 %, $p < 0,05$).

При комплексном применении дексаметазона с формотеролом частота случаев патологически значимого декремента амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с) была существенно ниже (10-30 %), чем в ДМ-группах (10-70 %). Вместе с тем, в ДМ+ФОРМ-группах сохранялось типичное для ДМ-групп удлинение латентного периода М-ответа после утомляющей работы относительно исходного значения. Однако степень этого удлинения в 10ДМ+ФОРМ- и 60ДМ+ФОРМ-группах (на 17-16 %) была значимо ниже ($p < 0,05$) таковой соответствующих ДМ-групп (на 34-38 %), тогда как в 30ДМ+ФОРМ-группе она существенно не отличалась от таковой 30ДМ-группы.

Антиоксиданты – таурин и α -липоевая кислота, вводимые в комплексе с дексаметазоном, не предотвратили удлинения латентного периода М-ответов после утомляющей работы относительно исходного уровня (на 28-38 %, $p < 0,05$) на протяжении всего периода введения пар препаратов (от 10 до 60 дней). При этом патологически значимый декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с) у крыс ДМ+ТАУ-групп встречался примерно с такой же частотой (у 10-50 % особей), как и в ДМ-группах (у 10-70 % особей), тогда как при комплексном применении дексаметазона с α -липоевой кислотой на протяжении 30-60 дней – в 2 раза реже, чем в соответствующих ДМ-группах (коэффициент эффективности компенсирующих средств в уменьшении частоты встречаемости патологически значимого декремента амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата, в сравнении с ДМ-группой, приведен на рисунке 3.98).

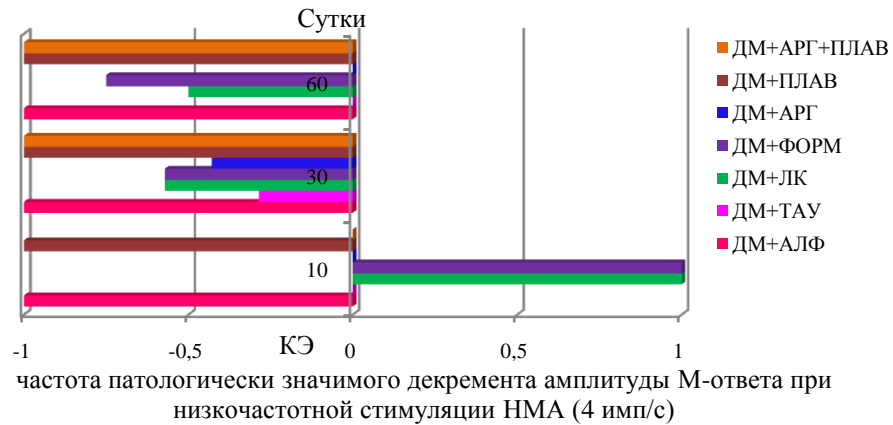


Рисунок 3.98 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в уменьшении частоты встречаемости патологически значимого декремента амплитуды М-ответа *m. tibialis anterior* при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с), в сравнении с изолированным применением дексаметазона

Несмотря на то, что при комплексном применении дексаметазона с альфакальцидолом патологически значимый декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нерва (4 имп/с) до утомляющей работы не встречался вообще, после утомляющей работы он регистрировался у 30 % особей 30ДМ+АЛФ-группы. Кроме того, у животных ДМ+АЛФ-групп имело место удлинение латентного периода М-ответа мышцы после выполнения утомляющей работы (на 34-47 %, $p < 0,05$ относительно исходного).

Все эти факты указывают в пользу сохранности признаков сниженной надежности синаптической передачи у животных, получавших дексаметазон в комплексе с каким-либо из компенсирующих факторов. Но при этом наиболее эффективными в плане нивелирования негативных эффектов дексаметазона на надежность синаптической передачи оказались умеренная физическая нагрузка и ее комбинация с аргинином и формотерол.

Комплексное введение дексаметазона с альфакальцидолом полностью предотвратило появление случаев патологически значимого облегчения синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нерва (30 имп/с) и повышение степени посттетанического облегчения, типичное для ДМ-групп.

В случае же применения в комплексе с дексаметазоном других компенсирующих факторов – таурина, α -липоевой кислоты, аргинина, динамической физической нагрузки или комбинации «плавание + аргинин» – спустя 30 дней введения препаратов частота случаев патологически значимого облегчения синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) примерно в 2 раза снижалась, в сравнении с ДМ-группами. Причем относительно немногочисленные случаи выраженного облегчения синаптической передачи у животных этих групп имели место на фоне нормальной (в ДМ+АРГ- и ДМ+ТАУ-группах) или даже повышенной относительно контроля (в ДМ+ α -ЛК-, ДМ+ПЛАВ-,

ДМ+ПЛАВ+АРГ-группах) амплитуды исходных М-ответов в серии и нормальной степени посттетанического облегчения после 6-секундного тетануса.

В ДМ+ФОРМ-группах выраженное облегчение синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) встречалось примерно с такой же частотой (у 30-50 % особей), как в ДМ-группах (у 20-70 % особей), но оно имело место на фоне повышенной амплитуды 1-го М-ответа в серии и относительно нормальной (соответствующей контролю) степени посттетанического облегчения. В основе выраженного облегчения синаптической передачи у животных ДМ+ФОРМ-групп, типичного также и для части особей ФОРМ-групп (10-20 %), может лежать способность адреноагонистов через посредство β -адренорецепторов потенцировать кальцийзависимый экзоцитоз медиатора в синаптическую щель вследствие цАМФзависимой активации электровозбудимых кальциевых каналов в пресинаптической мембране [451].

Коэффициент эффективности компенсирующих средств в уменьшении частоты встречаемости выраженного облегчения синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) и ослаблении степени посттетанического облегчения, в сравнении с ДМ-группой, приведен на рисунке 3.99.

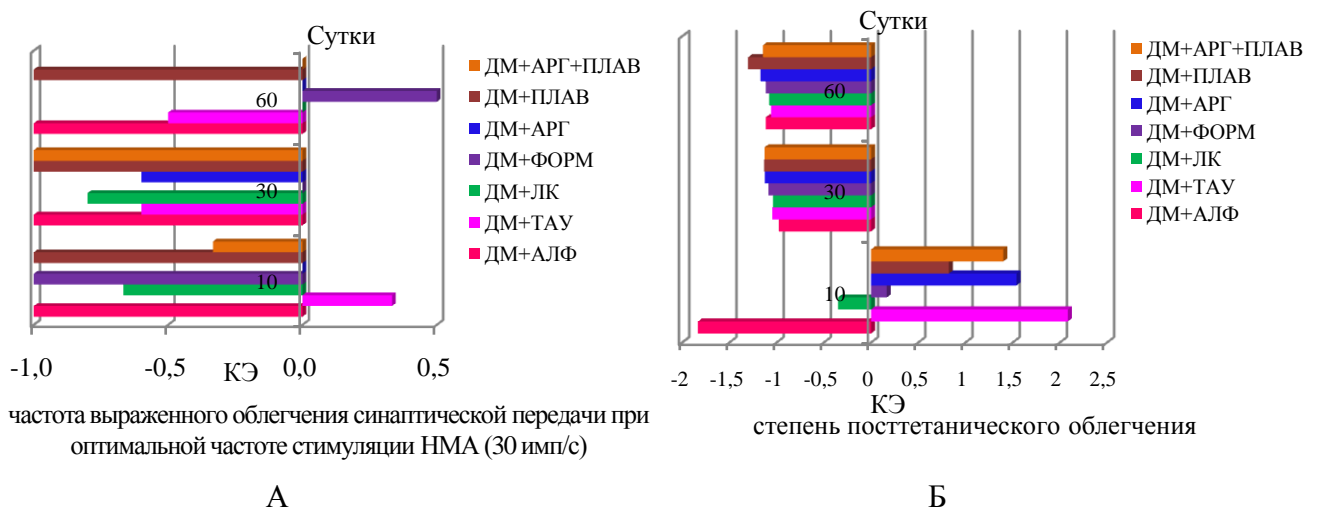


Рисунок 3.99 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в уменьшении частоты встречаемости выраженного облегчения синаптической передачи в *m. tibialis anterior* при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с, А) и ослаблении степени посттетанического облегчения (Б) в сравнении с изолированным применением дексаметазона

В целом, относительно нормальная степень посттетанического облегчения у животных, получавших дексаметазон с любым компенсирующим фактором, а также нормальная или даже повышенная амплитуда 1-го М-ответа в серии при раздражении нервно-мышечного аппарата с оптимальной частотой (30 имп/с) позволяют исключить заблокированность синапсов, как основную причину выраженного облегчения синаптической передачи, встречавшегося у некоторых особей этих групп. Наиболее вероятной причиной выраженного облегчения

синаптической передачи при оптимальной частоте раздражения нервно-мышечного аппарата, отмеченного у части животных, получавших дексаметазон с каким-то компенсирующим фактором, на наш взгляд, является облегчающее действие самого дексаметазона на синаптическую передачу, которое, очевидно проявлялось на начальных этапах изолированного его введения (в 10ДМ-группе) и не только на начальных, но и более поздних этапах введения дексаметазона с каким-то из компенсирующих факторов, в условиях отсутствия выраженных дистрофических изменений мышечных волокон.

Наиболее эффективной в плане предотвращения развития постсинаптических расстройств, вызванных введением ГК, оказалась физическая нагрузка. В частности, при комплексном применении дексаметазона с плаванием случаев патологически значимой депрессии синаптической передачи не обнаруживалось вообще, также как и не наблюдалось снижения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии в диапазоне высоких частот стимуляции малоберцового нерва (70 имп/с). Аналогично применение физической нагрузки в комплексе с дексаметазоном и аргинином уменьшало, в сравнении с ДМ-группами, частоту встречаемости патологически значимой депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (до 10-20 %) и предотвращало снижение амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии в диапазоне высокочастотной стимуляции малоберцового нерва (70 имп/с). Коэффициент эффективности компенсирующих средств в уменьшении частоты встречаемости патологически значимой депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) и ослаблении степени снижения амплитуды М-ответов при высокочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с), в сравнении с ДМ-группой, приведен на рисунке 3.100.

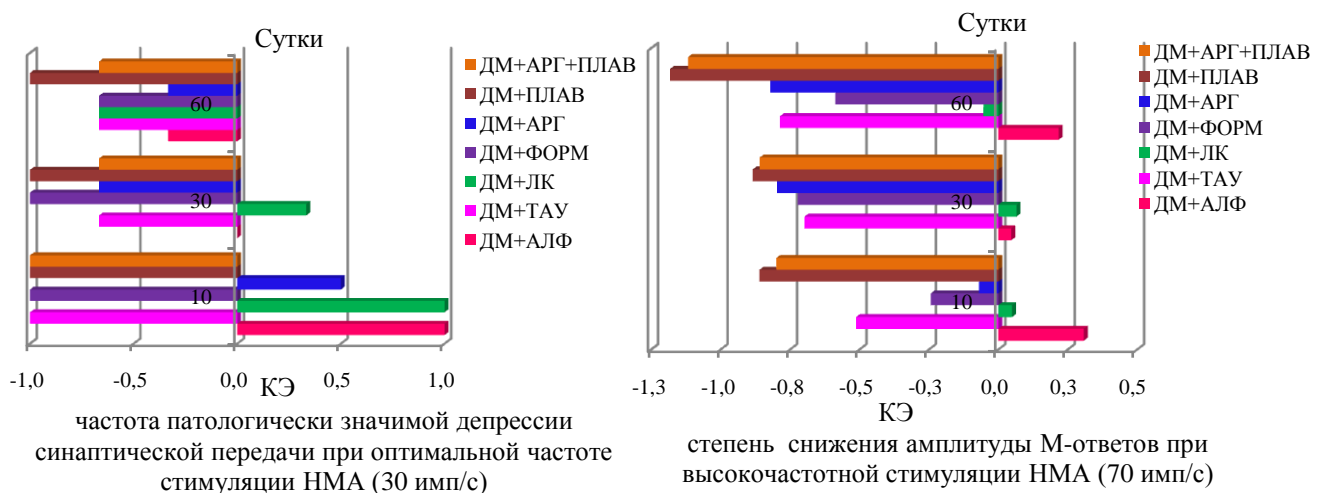


Рисунок 3.100 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в уменьшении частоты встречаемости патологически значимой депрессии синаптической передачи в *m. tibialis anterior* при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с, А) и ослаблении степени снижения амплитуды М-ответов при высокочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с) (Б), в сравнении с изолированным применением дексаметазона

В случае применения дексаметазона с аргинином спустя первые 10 дней введения пары препаратов частота случаев патологически значимой депрессии синаптической передачи (встречались у 30 % особей до утомляющей работы и 50 % особей после утомляющей работы) была сопоставима с таковой ДМ-групп, и наблюдалось типичное для ДМ-групп снижение амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии при высокочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с). По мере дальнейшего применения дексаметазона в комплексе с аргинином, спустя 30-60 дней, частота патологически значимой депрессии синаптической передачи снижалась примерно в 2 раза, по сравнению с соответствующими ДМ-группами, и не наблюдалось снижения амплитуды М-ответов при высокой частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с). Данные факты указывают в пользу того, что при длительном введении дексаметазона с аргинином аргинин предотвратил развитие постсинаптических расстройств.

Достаточно эффективным в плане предотвращения постсинаптических расстройств, вызванных дексаметазоном, оказался и формотерол. Так, в случае комплексного его применения с дексаметазоном наблюдалось снижение частоты встречаемости патологически значимой депрессии синаптической передачи до 10 % в некоторых ДМ+ФОРМ-группах против 20-40 % в ДМ-группах. Кроме того, для ДМ+ФОРМ-групп не было характерно типичного для ДМ-групп более существенного, в сравнении с контролем, снижения амплитуды М-ответов относительно таковой 1-го в серии при высокочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с).

Из применяемых антиоксидантов эффективным в плане некоторого ослабления постсинаптических расстройств, вызванных дексаметазоном, оказался таурин. В случае его введения в комплексе с дексаметазоном частота случаев патологически значимой депрессии синаптической передачи уменьшалась примерно в 2 раза, по сравнению с ДМ-группами: до 10 % особей до утомляющей работы и 10-20 % особей после утомляющей работы. При этом не наблюдалось и уменьшения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии при высокочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата. α -Липоевая кислота, вводимая в комплексе с дексаметазоном, в отличие от таурина, не предопределила уменьшения частоты случаев выраженной депрессии синаптической передачи при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата: они регистрировались в ДМ+ α -ЛК-группах у 10-40 % особей до утомляющей работы и у 20-40 % особей после утомляющей работы. Кроме того, для ДМ+ α -ЛК-групп было характерно отмеченное в ДМ-группах более выраженное, в сравнении с контролем, снижение амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии при высокочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с).

Подобно α -липоевой кислоте неэффективным в плане компенсации постсинаптических нарушений, вызванных введением дексаметазона, оказался альфакальцидол. Так, у животных 30ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-групп при оптимальном режиме стимуляции нервно-мышечного аппарата (30 имп/с) обнаруживалась патологически значимая депрессия синаптической передачи примерно с такой же частотой (30-20 % до утомляющей работы и 50-40 % после утомляющей работы), как в 30ДМ- и 60ДМ-группах. Кроме того, в 30ДМ+АЛФ- и 60ДМ+АЛФ-группах,

подобно ДМ-группам, сохранялось более выраженное, в сравнении с контролем, снижение амплитуды М-ответов относительно таковой 1-го в серии (на 43-42 % против недостоверного уменьшения в 4 % у контроля) в диапазоне высоких частот стимуляции нервно-мышечного аппарата (70 имп/с), указывающее в пользу сохранности сниженной лабильности синапсов.

Таким образом, физическая нагрузка, применяемая в комплексе с дексаметазоном, полностью предотвращала развитие постсинаптических расстройств, тогда как формотерол и таурин существенно уменьшали частоту их появления и предотвращали снижение лабильности синаптической передачи. Аргинин оказался эффективным в плане компенсации постсинаптических нарушений только при длительном применении с дексаметазоном (на протяжении 30-60 дней), тогда как спустя первые 10 дней введения пары препаратов «дексаметазон + аргинин» эти нарушения отмечались. Альфакальцидол и α -липоевая кислота оказались неэффективными в плане компенсации постсинаптических нарушений, вызванных дексаметазоном. Схематическое представление эффективности применяемых средств в компенсации изменений синаптической передачи при дексаметазоновом гиперкортицизме приведено на рисунке 3.101.



Рисунок 3.101 – Схематическое представление (на основании результатов собственных исследований) эффективности используемых средств в компенсации нарушений под влиянием дексаметазона состояния синаптической передачи в *m. tibialis anterior*

Примечания – красная сплошная стрелка со знаком «минус» указывает на почти полную компенсацию, красная пунктирная стрелка со знаком «минус» – на частичную компенсацию, красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений; ДМ – дексаметазон; НМА – нервно-мышечный аппарат; ФН – физическая нагрузка

Подводя итог, эффективности используемых средств в компенсации синаптических нарушений, вызванных дексаметазоном, необходимо отметить следующее. Все используемые средства предотвратили развитие исходной заблокированности синапсов, признаки которого отмечались в ДМ-группах, но не все они оказались эффективными в плане нивелирования негативных эффектов синтетического ГК на надежность и лабильность синаптической передачи. При этом наиболее эффективными средствами в плане компенсации негативных эффектов дексаметазона на надежность синаптической передачи оказались физическая нагрузка, применяемая самостоятельно или в комплексе с аргинином, и формотерол. В компенсации же постсинаптических нарушений и сниженной лабильности синаптической передачи эффективными оказались физическая нагрузка, применяемая самостоятельно или в комплексе с аргинином, формотерол и таурин, тогда как аргинин проявлял свою эффективность только в случае длительного применения в комплексе с дексаметазоном.

Данные факты указывают в пользу того, что сниженная надежность синаптической передачи в ДМ+ТАУ-группах имела место на фоне отсутствия выраженных постсинаптических расстройств. В связи с тем, что у этих животных не отмечалось и признаков исходной заблокированности синапсов, наиболее вероятной причиной снижения надежности синаптической передачи в ДМ+ТАУ-группах является либо снижение активности холинэстеразы, предопределяющее временную десенситизацию холинорецепторов при ритмической активности синапса, либо нарушение ресинтеза медиатора при ритмической активности синапса.

В случае же введения дексаметазона в комплексе с α -липоевой кислотой или альфакальцидолом, несмотря на некоторое ослабление под действием этих факторов нарушения надежности синаптической передачи, признаки постсинаптических расстройств в ДМ+АЛФ- и ДМ+ α -ЛК-группах все же выявлялись и могли быть обусловлены снижением плотности холинорецепторов в мышечных волокнах или их чувствительности к ацетилхолину, а также возможным снижением активности холинэстеразы. Но при этом, как уже отмечалось выше, частота случаев патологически значимого декремента амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с) в ДМ+ α -ЛК-группах оказалась в 2 раза меньшей, чем в ДМ-группах, а в ДМ+АЛФ-группах он до утомляющей работы не регистрировался вообще. Эти факты указывают в пользу того, что наиболее вероятной причиной некоторого ухудшения надежности синаптической передачи в ДМ+АЛФ- и ДМ+ α -ЛК-группах могли служить как нарушения в собственно постсинаптической мембране (в частности, снижение плотности холинорецепторов), так и снижение активности холинэстеразы, но при этом мало вероятно, чтобы у них был нарушен ресинтез медиатора в процессе ритмической активности синапсов, поскольку в таком случае на фоне постсинаптических нарушений он привел бы к выраженному снижению надежности синаптической передачи.

Таурин, вводимый в комплексе с дексаметазоном, существенно ослабил постсинаптические расстройства, вызванные дексаметазоном, но оказался неэффективным в плане нивелирования негативного влияния дексаметазона на надежность синаптической

передачи. Аналогично, длительно вводимый (на протяжении 30-60 дней) аргинин ослаблял выраженность постсинаптических нарушений, но существенно не улучшил надежность синаптической передачи при комплексном его введении с дексаметазоном. В связи с этим основной причиной сниженной надежности синаптической передачи у животных ДМ+ТАУ- и ДМ+АРГ-групп явилось нарушение ресинтеза медиатора в процессе ритмической активности синапса, которое на фоне даже сниженной активности холинэстеразы и относительно нормального состояния холинорецепторов в постсинаптической мембране могло обусловить ослабление активации постсинаптического полюса.

Таким образом, характер нарушений синаптической передачи у животных, получавших дексаметазон в комплексе с каким-то из компенсирующих факторов, указывает в пользу того, что, наряду с исходной заблокированностью синапсов, длительное введение ГК, по всей видимости, приводит и к изменению состояния холинорецепторов в постсинаптическом полюсе, снижению активности холинэстеразы и нарушению нормального ресинтеза ацетилхолина при ритмической активности синапса. При этом наиболее эффективными в плане компенсации всех этих расстройств оказались умеренная физическая нагрузка и формотерол, тогда как остальные применяемые средства эффективно предотвратили развитие исходной заблокированности синапсов и несколько ослабляли, в сравнении с ДМ-группой, признаки сниженной надежности синаптической передачи и постсинаптических нарушений. Схематическое представление возможных причин нарушения синаптической передачи под влиянием дексаметазона на основании характера ее изменения при комплексном введении дексаметазона с компенсирующими факторами приведено на рисунке 3.102.

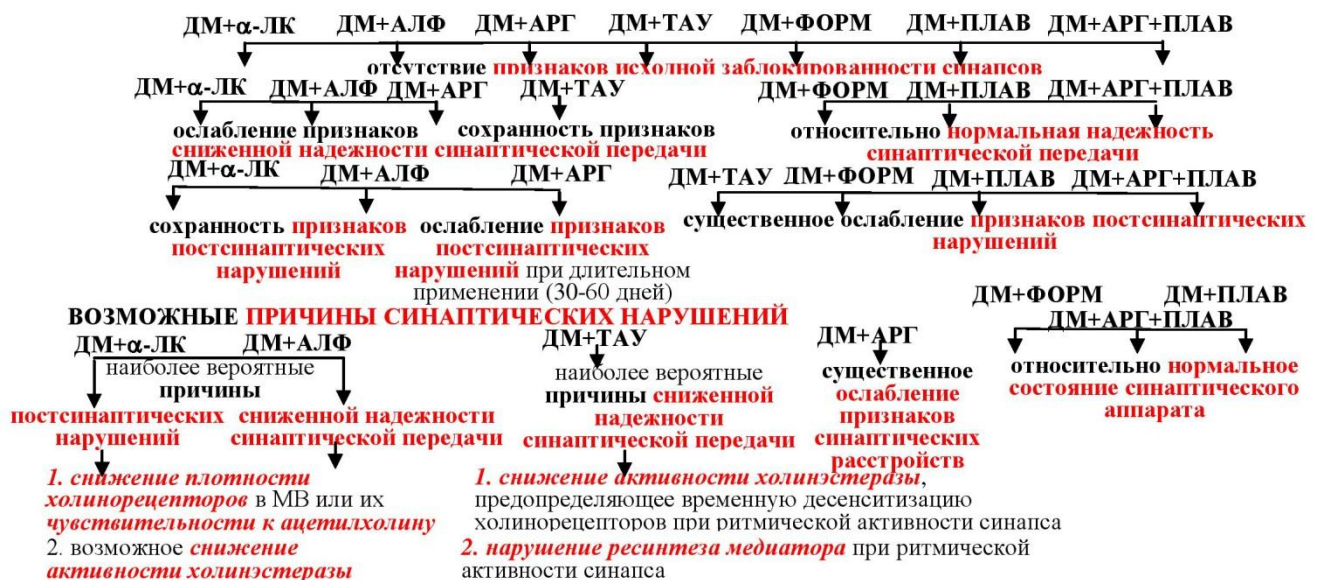


Рисунок 3.102 – Схематическое представление (на основании результатов собственных исследований) возможных причин нарушения синаптической передачи под влиянием дексаметазона на основании характера изменения ее состояния при комплексном введении дексаметазона с компенсирующими факторами; красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений

Примечания – МВ – мышечные волокна

Эффекты дексаметазона, применяемого изолированно и в комплексе с компенсирующими факторами, на состояние сократительной функции m. tibialis anterior. Дексаметазоновый гиперкортицизм сопровождался расстройствами сократительной функции мышцы, особенно выраженными спустя 30 дней применения препарата. Так, при изолированном применении дексаметазона, уже спустя первые 10 дней, наблюдалось ухудшение параметров одиночного сокращения мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля): уменьшение амплитуды (на 24 %), скорости укорочения (на 49 %) и расслабления (на 33 %). Эти изменения были типичны и для 30ДМ-группы, а спустя 2-месячный период введения дексаметазона, несмотря на то, что амплитуда одиночных сокращений нормализовалась, скорость укорочения и расслабления оставались сниженными (на 30 % и 29 %, $p < 0,05$ относительно контроля).

Ухудшение параметров тетанического сокращения мышцы было отмечено только спустя 30 дней введения дексаметазона и только при работе мышцы с большой нагрузкой (70 г), тогда как при работе мышцы с малой нагрузкой (20 г) существенного ухудшения параметров тетанического сокращения не наблюдалось. У животных 30ДМ-группы отмечалось уменьшение ($p < 0,05$ относительно контроля) амплитуды (на 32 %) и скорости развития (на 39 %) тетануса, внешней работы мышцы (на 34 %), абсолютной (на 64 %) и удельной (на 60 %) силы тетанического ее сокращения. По окончании 2-месячного периода применения дексаметазона амплитуда и скорость тетанического сокращения с большой внешней нагрузкой (70 г) нормализовывались, тогда как абсолютная сила тетанического сокращения оставалась сниженной (на 32 %, $p < 0,05$ относительно контроля). Таким образом, несмотря на некоторую нормализацию спустя 60 дней введения дексаметазона параметров М-ответа, амплитуды одиночного и амплитуды и скорости тетанического сокращений мышцы, скорость укорочения и расслабления при одиночном сокращении, а также абсолютная сила тетанического сокращения при работе мышцы с большой внешней нагрузкой (70 г) оставались сниженными. Схематическое представление характера и возможного генеза изменений сократительных параметров скелетной мышцы в динамике ятрогенного гиперкортицизма приведено на рисунке 3.103.

Все используемые факторы оказались в некоторой степени эффективными для предотвращения нарушений сократительной функции мышцы, вызванных длительным введением дексаметазона (на протяжении 30-60 дней). При этом полностью компенсировали ухудшение амплитудных и временных параметров одиночного и тетанического сокращений исследуемой мышцы, вызванное дексаметазоном, аргинин, антиоксиданты (таурин и α -липовая кислота) и формотерол. Более того, некоторые из этих факторов (α -липовая кислота, формотерол), применяемые в комплексе с дексаметазоном, обуславливали даже улучшение параметров сократительной функции мышцы, в сравнении с контролем (коэффициенты эффективности используемых средств в ослаблении нарушения параметров одиночного и тетанического сокращения мышцы, в сравнении с ДМ-группой, приведены на рисунках 3.104-3.106).

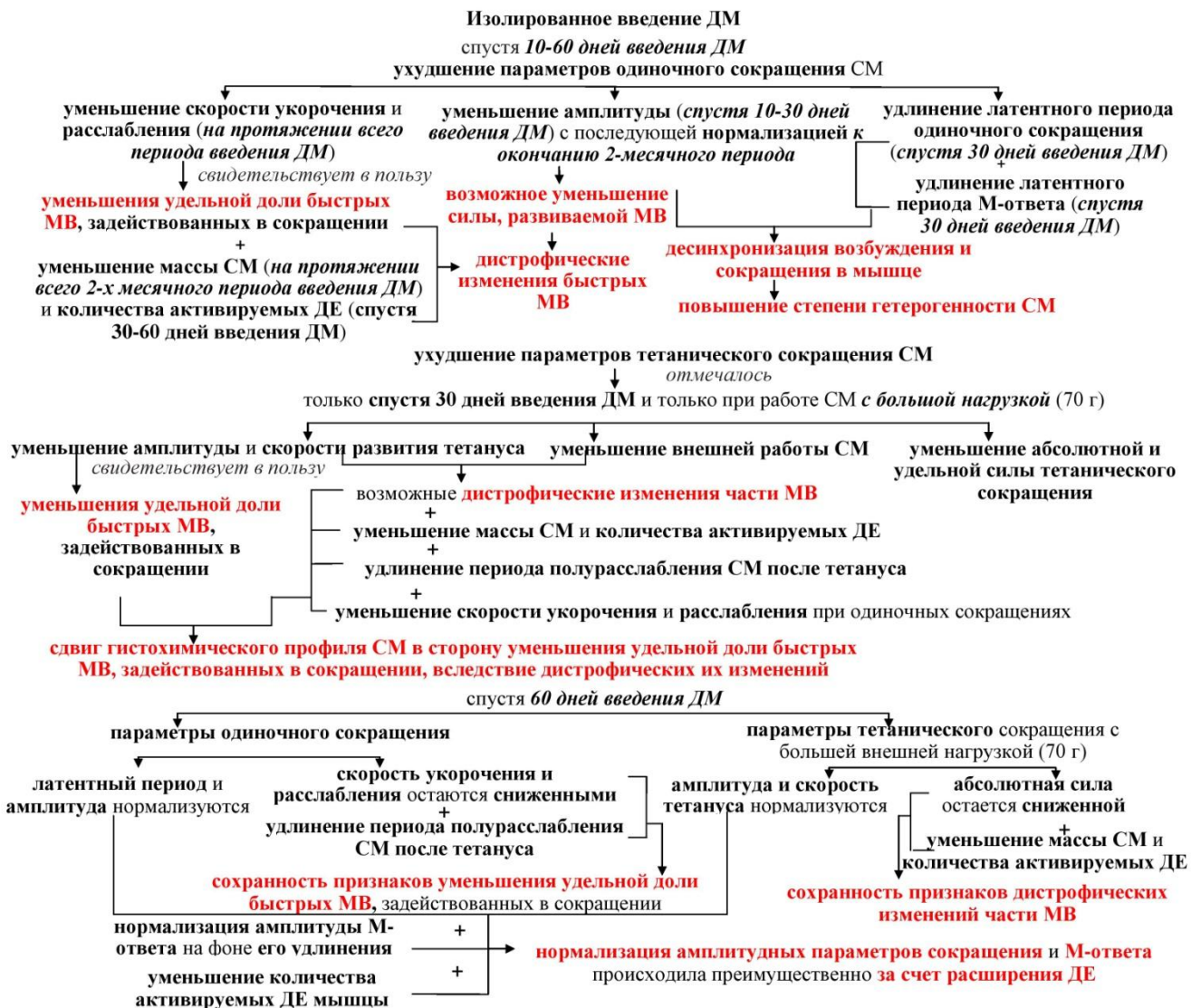


Рисунок 3.103 – Характер и возможный генез (на основании результатов собственных исследований) изменений параметров сократительной функции скелетной мышцы в динамике дексаметазонового гиперкортицизма (красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений)

Примечания – ДЕ – двигательная единица; ДМ – дексаметазон; МВ – мышечные волокна; СМ – скелетная мышца

Так, на протяжении всего 2-месячного периода комплексного применения дексаметазона с α -липоевой кислотой отмечалось увеличение относительно контроля ($p < 0,05$) скорости расслабления при одиночных сокращениях (на 31-61 %), скорости развития тетанусов (на 31-38 %), абсолютной (на 49-75 %) и удельной (на 52-78 %) силы тетанического сокращения мышцы, а спустя 60 дней – и амплитуды одиночных сокращений (на 36 %), которые были также характерны и для α -ЛК-групп. Спустя 30-60 дней комплексного применения дексаметазона с формотеролом наблюдалось увеличение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), скорости развития тетануса (на 37-61 %), а по окончании 2-месячного периода их введения – к тому же укорочение латентного

периода одиночных сокращений (на 17 %) и увеличение внешней работы мышцы при тетанических сокращениях (на 36 %), типичные и для ФОРМ-групп.

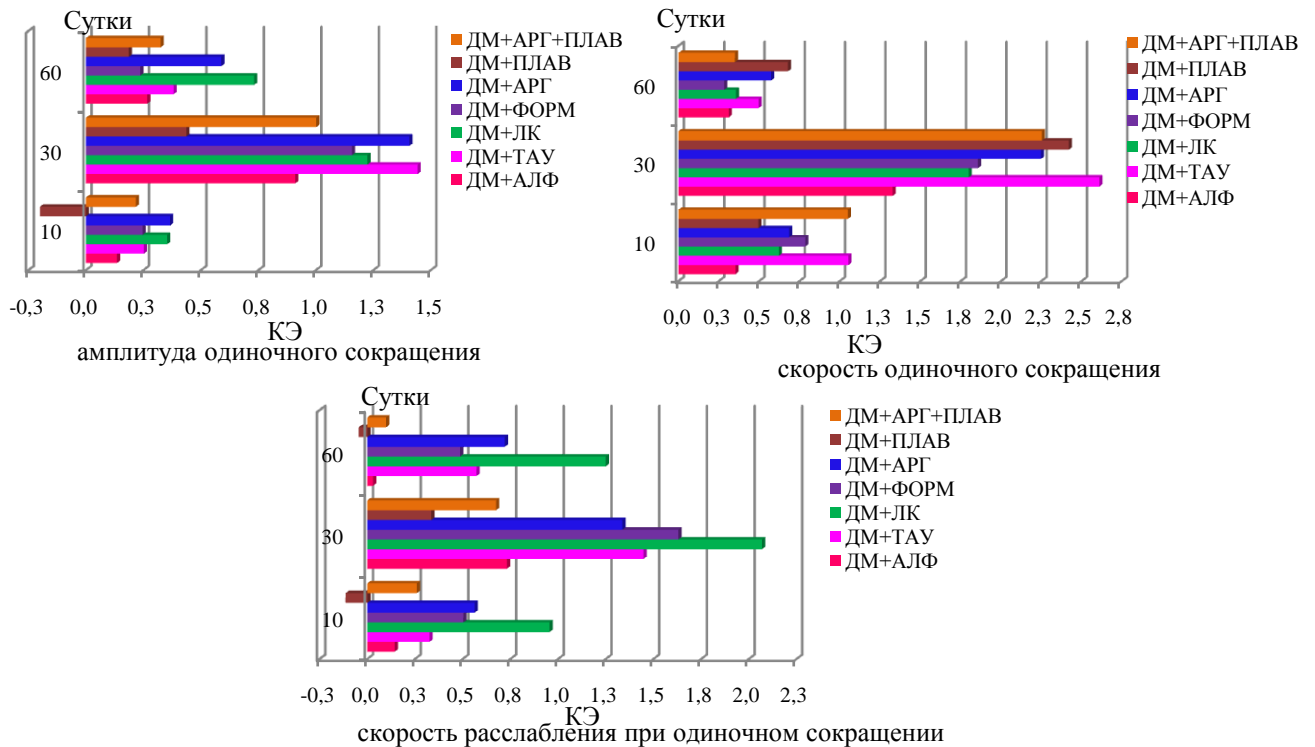


Рисунок 3.104 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в ослаблении ухудшения параметров одиночного сокращения *m. tibialis anterior*, в сравнении с изолированным применением дексаметазона

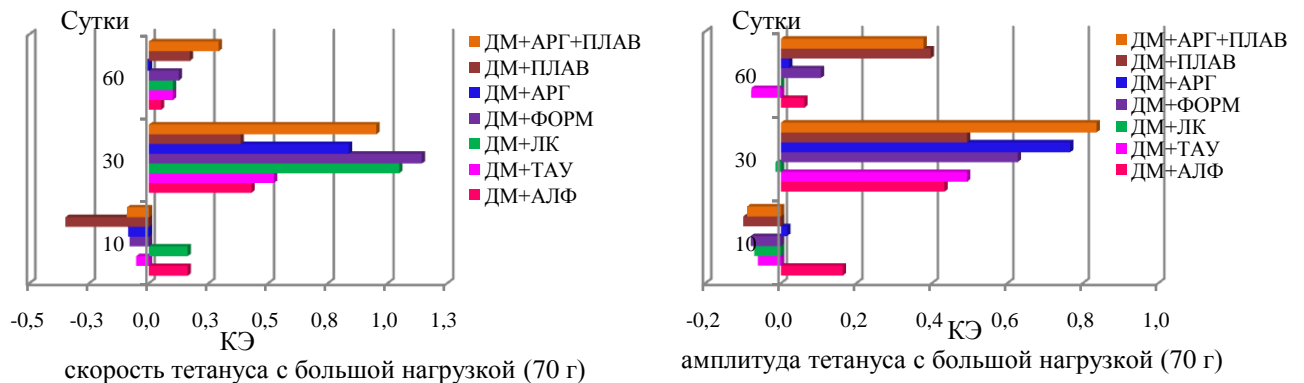


Рисунок 3.105 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в ослаблении ухудшения параметров тетанического сокращения *m. tibialis anterior*, в сравнении с изолированным применением дексаметазона

В случае применения дексаметазона в комплексе с плаванием и аргинином имело место уменьшение скорости расслабления при одиночном сокращении (на 27-22 % спустя 30 и 60 дней применения данной комбинации соответственно, $p < 0,05$), но при этом по окончании 2-месячного периода применения данной комбинации отмечалось улучшение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), параметров тетанического сокращения мышцы – увеличение внешней

работы (на 59 %), абсолютной силы (на 60 %), амплитуды (на 45-60 %) и скорости (на 58-53 %) тетануса как при работе мышцы с малой (20 г), так и большой (70 г) внешней нагрузкой. При этом сам по себе аргинин, применяемый в комплексе с дексаметазоном, компенсировал нарушение сократительных параметров скелетной мышцы.

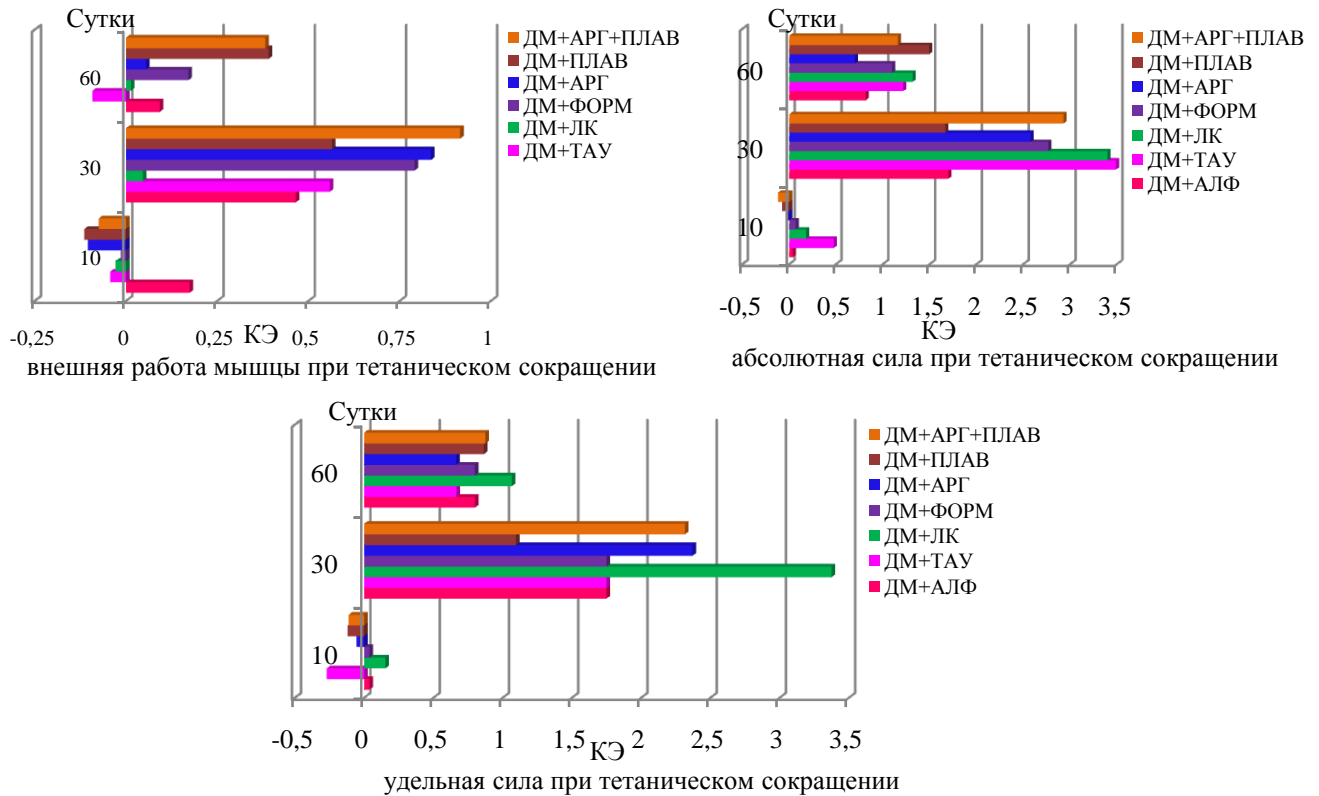


Рисунок 3.106 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в ослаблении ухудшения эргометрических параметров *m. tibialis anterior*, в сравнении с изолированным применением дексаметазона

В случае же применения дексаметазона в комплексе с плаванием наблюдалось первоначальное ухудшение параметров одиночного сокращения мышцы, типичное и для ДМ- и ПЛАВ-групп. В частности, имело место значимое относительно контроля ($p < 0,05$) снижение амплитуды (на 39-33 % в 10ДМ+ПЛАВ- и 30ДМ+ПЛАВ-группах), скорости укорочения (на 24 % в 10ДМ+ПЛАВ-группе) и расслабления (на 32-42 % на протяжении всего 2-периода применения комбинации дексаметазона с плаванием) при одиночном сокращении, уменьшение скорости развития тетануса при работе мышцы с большой нагрузкой (70 г, на 29 %, у животных 10ДМ+ПЛАВ-группы). Вместе с тем, для ДМ+ПЛАВ-групп не было характерно снижения абсолютной силы тетанического сокращения мышцы, отмеченное в 30ДМ- и 60ДМ-группах, напротив, этот параметр в 60ДМ+ПЛАВ-группе превышал уровень контроля (на 80 %, $p < 0,05$). Первоначальное (спустя первые 10 дней экспериментальных воздействий) ухудшение параметров одиночного и тетанического сокращения мышцы у животных ДМ+ПЛАВ-группы может быть вызвано не только негативным влиянием дексаметазона, но отчасти и самой физической нагрузкой, поскольку было характерно и для 10ПЛАВ-группы.

Применение аргинина в комплексе с плаванием и дексаметазоном предотвратило типичное для 10ДМ+ПЛАВ-группы ухудшение параметров одиночных и тетанических сокращений мышцы.

Введение альфакальцидола в комплексе с дексаметазоном не предотвратило ухудшение параметров одиночного сокращения мышцы, типичное для ДМ-групп, но ослабило степень этого ухудшения. Во-первых, в 30ДМ+АЛФ-группе сохранялось типичное для 30ДМ-группы удлинение латентного периода одиночных сокращений мышцы (на 21 %, $p < 0,05$ относительно контроля), но степень этого удлинения была значимо меньшей, в сравнении с 30ДМ-группой ($p < 0,05$). Во-вторых, в первый месяц введения пары препаратов «дексаметазон + альфакальцидол» сохранялось типичное для ДМ-групп уменьшение скорости укорочения при одиночном сокращении (на 31-28 %, $p < 0,05$ относительно контроля), но степень снижения данного показателя была значимо меньше, в сравнении с ДМ-группами ($p < 0,05$); по окончании 2-месячного периода введения дексаметазона с альфакальцидолом скорость укорочения нормализовалась, тогда как в 60ДМ-группе оставалась сниженной. В-третьих, на протяжении всего 2-месячного периода введения дексаметазона с альфакальцидолом имело место типичное для ДМ-групп уменьшение скорости расслабления мышцы при одиночном сокращении (на 23-26 %, $p < 0,05$ относительно контроля), но степень этого снижения в 30ДМ+АЛФ-группе оказалась значимо меньшей, чем в 30ДМ-группе ($p < 0,05$).

Альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил ухудшение амплитуды и скорости тетанического сокращения при работе мышцы с большой нагрузкой (70 г), типичное для 30ДМ-группы, а при малой нагрузке (20 г) даже обусловил увеличение скорости развития тетануса спустя 30 и 60 дней введения (на 45-34 %, $p < 0,05$ относительно контроля), что было характерно и для 30АЛФ- и 60АЛФ-групп. Кроме того, для животных ДМ+АЛФ-групп не было характерно уменьшения внешней работы мышцы, абсолютной и удельной силы ее тетанического сокращения, типичное для 30ДМ-группы.

Следовательно, эффективность в плане полного нивелирования ухудшения амплитудных и временных параметров одиночного и тетанического сокращения мышцы проявили аргинин и его комбинация с физической нагрузкой, антиоксиданты (таурин и α -липоевая кислота) и β_2 -адреноагонист формотерол, тогда как при введении дексаметазона в комплексе с альфакальцидолом или плаванием определенные нарушения сократительной функции скелетной мышцы, типичные для ДМ-групп, сохранялись. Схематическое представление эффективности используемых средств в компенсации нарушений сократительных параметров скелетной мышцы в динамике ятрогенного гиперкортицизма приведено на рисунке 3.107.

Эффекты дексаметазона, применяемого изолированно и в комплексе с компенсирующими факторами, на работоспособность скелетной мышцы и скорость ее восстановления после утомления. Изолированное применение дексаметазона обуславливало большую утомляемость и меньшую, в сравнении с контролем, способность мышцы к восстановлению

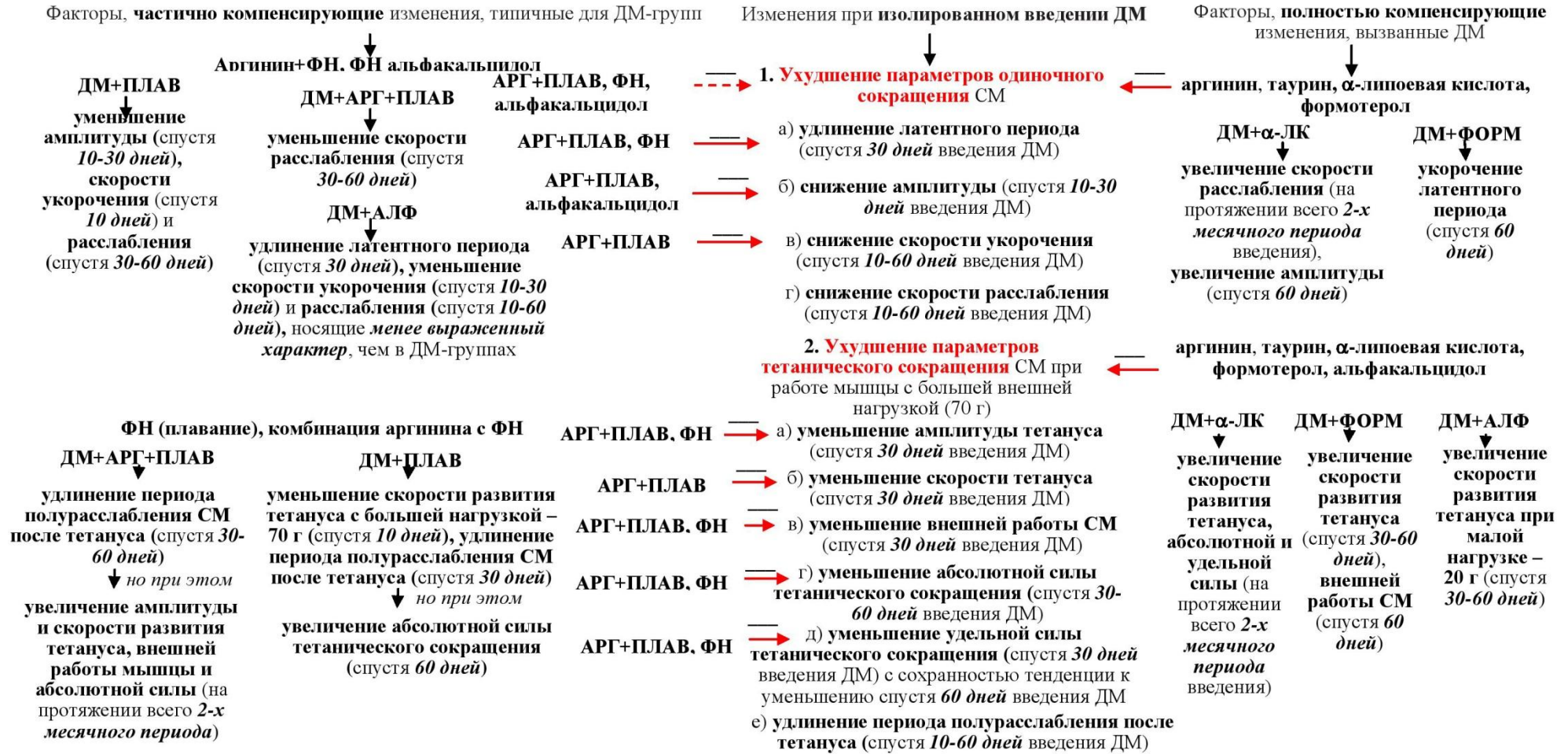


Рисунок 3.107 – Схематическое представление (на основании результатов собственных исследований) эффективности используемых средств в компенсации вызванных дексаметазоном нарушений амплитудных и временных параметров сокращения *m. tibialis anterior*

Примечания – красная сплошная стрелка со знаком «минус» указывает на почти полную компенсацию, красная пунктирная стрелка со знаком «минус» – на частичную компенсацию, красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений; ДМ – дексаметазон; СМ – скелетная мышца; ФН – физическая нагрузка

после утомляющей работы. В пользу этого свидетельствуют следующие факты. Во-первых, укорочение ($p < 0,05$ относительно контроля) периода максимальной работоспособности мышцы (на 29-31 %) при выполнении ею утомляющей работы, типичное для 30ДМ- и 60ДМ-групп.

Во-вторых, отмеченное во всех ДМ-группах более выраженное, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), ухудшение параметров М-ответов и одиночных сокращений, а также уменьшение количества активируемых ДЕ мышцы после выполнения утомляющей работы. В-третьих, большая, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), степень снижения амплитуды М-ответов относительно 1-го в серии в процессе утомляющей работы при снижении амплитуды тетануса на 50 % и 80 % относительно максимальной. Схематическое представление изменений утомляемости скелетной мышцы в динамике дексаметазонового гиперкортицизма приведено на рисунке 3.108.



Рисунок 3.108 – Характер изменения (на основании результатов собственных исследований) параметров работоспособности и утомляемости *m. tibialis anterior* в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма

Примечания – красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений; ДЕ – двигательная единица, ДМ – дексаметазон, СМ – скелетная мышца

Все используемые средства оказались достаточно эффективными в компенсации повышенной утомляемости мышцы и сниженной скорости ее восстановления после утомления, характерных для ДМ-групп (коэффициенты эффективности используемых средств в компенсации нарушения некоторых параметров, характеризующих работоспособность скелетной мышцы, в сравнении с ДМ-группой, приведены на рисунке 3.109). Во-первых, все используемые средства предотвратили типичное для ДМ-групп более выраженное, в сравнении с контролем, снижение амплитуды М-ответов при снижении амплитуды тетануса на 50 % и 80 % относительно максимальной в динамике выполнения утомляющей работы.

Во-вторых, все используемые средства предотвратили укорочение продолжительности периода максимальной работоспособности мышцы, типичное для 30ДМ- и 60ДМ-групп.

В-третьих, в случае введения дексаметазона в комплексе с большинством из использованных компенсирующих факторов не наблюдалось типичных для ДМ-групп более выраженных, в сравнении с контролем, уменьшения количества активируемых ДЕ и ухудшения параметров М-ответов и одиночных сокращений мышцы после утомляющей работы

относительно исходных значений. И только в случае применения дексаметазона с альфакальцидолом, спустя 30 дней введения пары препаратов, когда при изолированном введении дексаметазона были наиболее выражены признаки миопатии и повышенной утомляемости мышцы, характер изменения параметров М-ответа и количества активируемых ДЕ мышцы после утомляющей работы был во многом аналогичен таковому 30ДМ-группы.

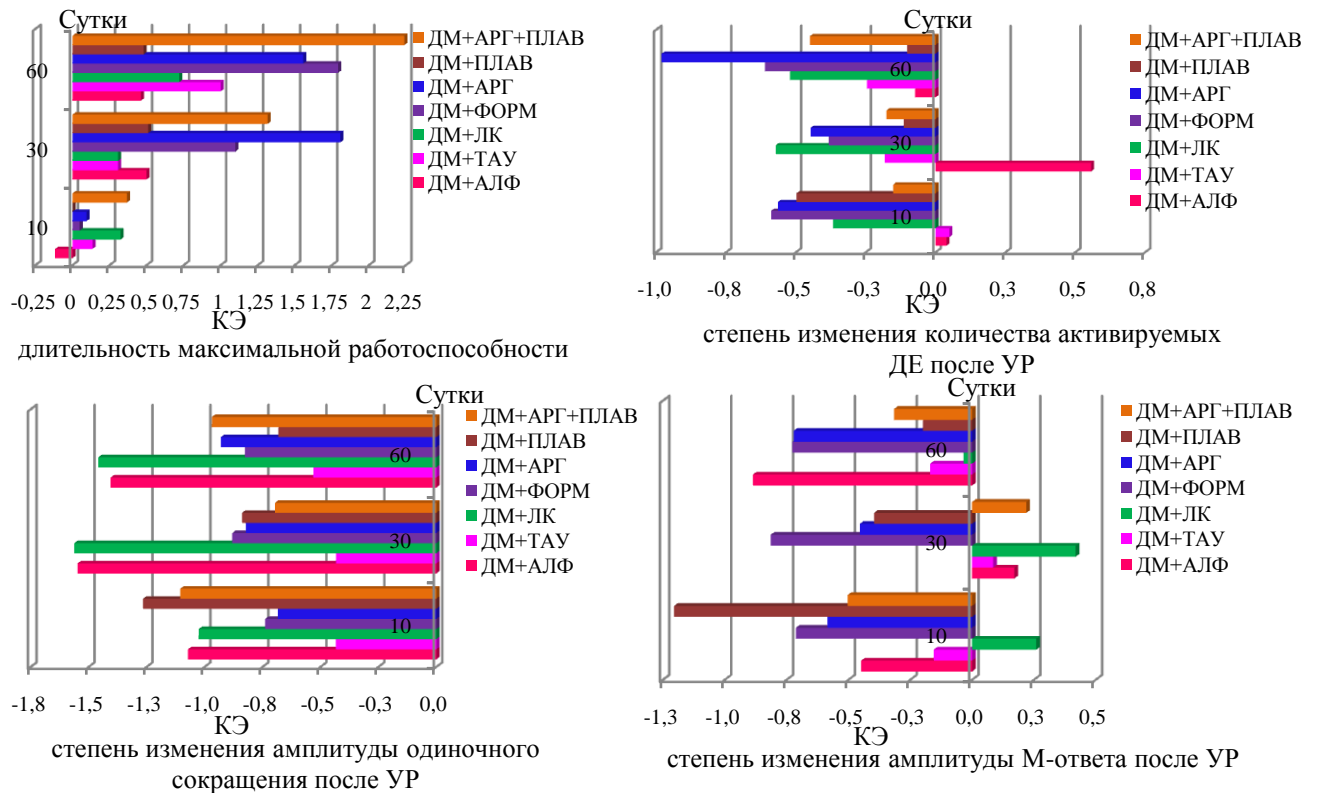


Рисунок 3.109 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в ослаблении ухудшения параметров, отражающих работоспособность *m. tibialis anterior* и скорость ее восстановления после утомления, в сравнении с изолированным применением дексаметазона

Некоторые из используемых средств, вводимые в комплексе с дексаметазоном (аргинин и его комбинация с плаванием и формотерол), не просто нивелировали повышенную утомляемость мышцы, типичную для ДМ-групп, а даже обусловили увеличение устойчивости мышцы к утомлению, в сравнении с контролем, что наблюдалось и при изолированном применении этих средств. Так, аргинин или его комбинация с плаванием, применяемые в комплексе с дексаметазоном, обусловили удлинение относительно контроля ($p < 0,05$) спустя 30 и 60 дней экспериментальных воздействий периодов максимальной (на 66-123 %) и субмаксимальной (на 43-67 %) работоспособности мышцы, типичное и для всех АРГ- и АРГ+ПЛАВ-групп; при этом в случае применения комбинации дексаметазона с плаванием и аргинином удлинение максимальной работоспособности мышцы отмечалось уже спустя первые 10 дней экспериментальных воздействий (на 39 %, $p < 0,05$ относительно контроля). Формотерол, вводимый в комплексе с

дексаметазоном, обусловил удлинение периода максимальной работоспособности мышцы (на 86 %, $p < 0,05$ относительно контроля) спустя 60 дней комплексного применения препаратов.

В случае комплексного применения дексаметазона с большинством из используемых компенсирующих средств (аргинин, плавание и их комбинация, формотерол, α -липоевая кислота) параметры М-ответа и одиночного сокращения мышцы, а также количество активируемых ДЕ изменялись после утомляющей работы даже в меньшей степени, чем у контроля, что указывает на пользу повышения под влиянием этих средств устойчивости скелетной мышцы к утомлению, в сравнении не только с ДМ-группами, но и контролем. В то же время, таурин и альфакальцидол, вводимые в комплексе с дексаметазоном, в целом нивелировали повышенную утомляемость скелетной мышцы, типичную для ДМ-групп, но не обуславливали существенного повышения устойчивости мышцы к утомлению, в сравнении с контролем.

Схематическое представление эффективности используемых средств в компенсации изменений утомляемости скелетной мышцы в динамике дексаметазонового гиперкортицизма приведено на рисунке 3.110.

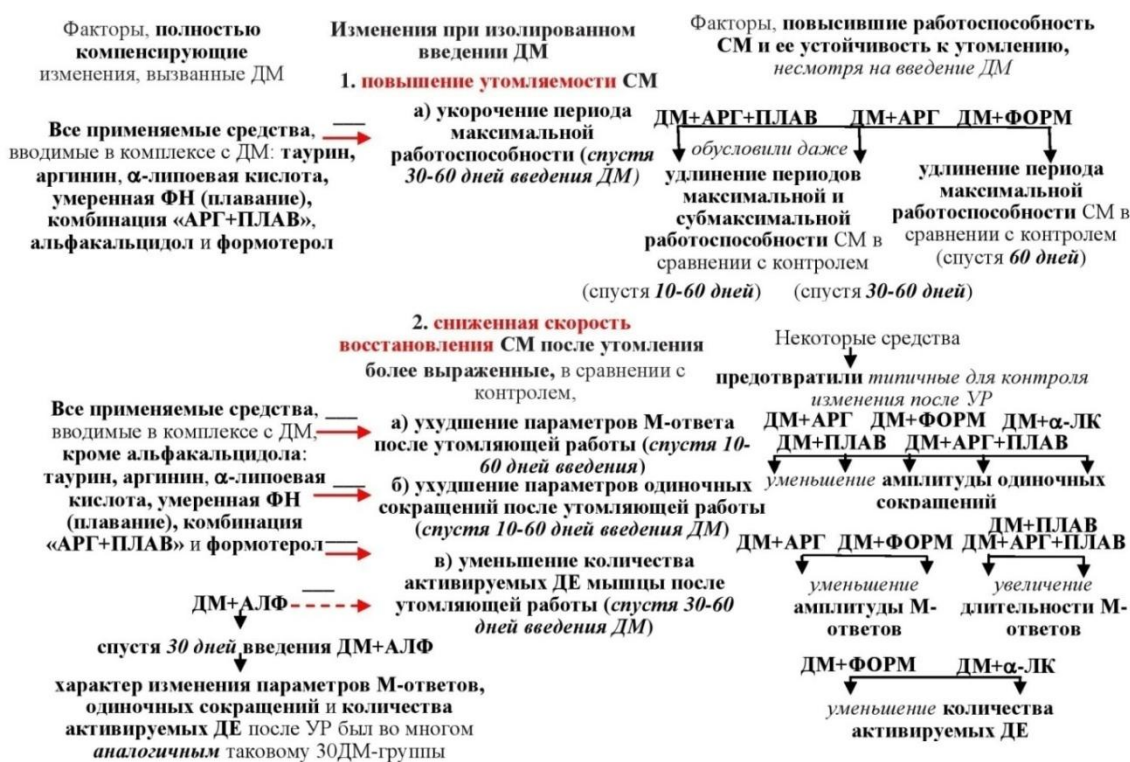


Рисунок 3.110 – Схематическое представление (на основании результатов собственных исследований) эффективности используемых средств в компенсации вызванных дексаметазоном повышенной утомляемости *m. tibialis anterior* и сниженной ее способности к восстановлению после утомления

Примечания – красная сплошная стрелка со знаком «минус» указывает на почти полную компенсацию, красная пунктирная стрелка со знаком «минус» – на частичную компенсацию, красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений; ДЕ – двигательная единица, ДМ – дексаметазон, СМ – скелетная мышца; ФН – физическая нагрузка

Эффекты дексаметазона, применяемого изолированно и в комплексе с компенсирующими факторами, на функциональные признаки, отражающие профиль скелетной мышцы. У животных всех ДМ-групп наблюдались функциональные признаки сдвига профиля передней большеберцовой мышцы в окислительную сторону, которые, вероятнее всего, были обусловлены дистрофическими изменениями части гликолитических мышечных волокон. В пользу этого свидетельствуют следующие факты.

Для мышцы животных всех ДМ-групп было характерно ($p < 0,05$ в сравнении с контролем) уменьшение скорости расслабления при одиночном сокращении (на 29-56 %), удлинение периода полурасслабления скелетной мышцы после тетануса (на 40-67 %), уменьшение степени посттетанического потенцирования на фоне увеличения соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (до соотношения 4,8:1 против 3,6:1 у контроля).

Все эти изменения указывают в пользу уменьшения удельной доли быстрых мышечных волокон, задействованных в сокращении. В связи с тем, что функциональные признаки сдвига профиля скелетной мышцы имели место на фоне уменьшения ее массы (у крыс всех ДМ-групп), количества активируемых ДЕ (у животных 30ДМ- и 60ДМ-групп), ухудшения параметров М-ответа, одиночного и тетанического сокращений, особенно выраженных в 30ДМ-группе, наиболее вероятной их причиной служили дистрофические изменения гликолитических мышечных волокон под действием синтетического ГК, а не трансформация части гликолитических волокон в окислительные.

По окончании 2-месячного периода введения дексаметазона наблюдалась нормализация ряда электрофизиологических, сократительных и эргометрических параметров скелетной мышцы: амплитуды М-ответа, одиночного и тетанического сокращений, внешней работы мышцы при тетаническом сокращении и его скорости. Такая нормализация отчасти может быть связана с адаптацией организма в целом и нервно-мышечного аппарата в частности к длительному введению ГК в постоянной дозе, но она не была обусловлена нормализацией состояния гликолитических мышечных волокон, в пользу чего указывают следующие факты. Во-первых, в 60ДМ-группе сохранялись уменьшенными ($p < 0,05$ относительно контроля) масса скелетной мышцы (на 9 %) и количество активируемых ДЕ (на 43 %), а также отмечались признаки сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону – уменьшение скорости укорочения (на 30 %) и расслабления (на 29 %) при одиночном сокращении, удлинение времени полурасслабления после тетануса (на 43-51 %), уменьшение степени посттетанического потенцирования на фоне увеличения соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (до соотношения 4,8:1 против 3,6:1 у контроля).

Во-вторых, у животных 60ДМ-группы сохранялось снижение абсолютной силы тетанического сокращения (на 32 %), отмечались признаки сниженной лабильности синапсов, повышенной утомляемости скелетной мышцы, а у части животных наблюдались сниженная

надежность синаптической передачи (у 40 % особей), патологически значимое ее облегчение (у 20 % особей) и депрессия (у 30 % особей) при оптимальном режиме стимуляции малоберцового нерва.

Все эти патологические проявления свидетельствуют в пользу того, что некоторая нормализация сократительных параметров мышцы у животных 60ДМ-группы была обусловлена не нормализацией функционального состояния гликолитических мышечных волокон, а расширением ДЕ, в пользу которого указывает удлинение М-ответов мышцы (на 52 %, $p < 0,05$ относительно контроля) на фоне сниженных ($p < 0,05$ относительно контроля) ее массы (на 9 %) и количества активируемых ДЕ (на 43 %). В связи с тем, что такое удлинение М-ответов не сопровождалось увеличением их амплитуды, можно заключить, что амплитуда ПД, генерируемых отдельными мышечными волокнами, была снижена [484, 623], что еще раз доказывает сохранность дистрофических их изменений.

Весьма эффективными в предотвращении появления признаков сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону оказались антиоксиданты (таурин и α -липоевая кислота), аргинин и формотерол (коэффициенты эффективности используемых средств в предотвращении изменения функциональных параметров, отражающих профиль скелетной мышцы, в сравнении с ДМ-группой, приведены на рисунке 3.111). В пользу этого свидетельствуют относительно нормальные (соответствующие контролю) в ДМ+АРГ-, ДМ+ТАУ-, ДМ+ α -ЛК- и ДМ+ФОРМ-группах значения периода полурасслабления скелетной мышцы после тетануса, скорости расслабления мышцы при одиночном сокращении, степени посттетанического потенцирования и соотношения между амплитудой тетанического и одиночного сокращений. Более того, в ДМ+ α -ЛК-группах продолжительность периода полурасслабления скелетной мышцы после тетануса оказалась даже укороченной относительно контроля (на 28-30 %, $p < 0,05$), что было характерно и для α -ЛК-групп.

При комплексном применении дексаметазона с плаванием или комбинацией «плавание+аргинин» наблюдались признаки сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону, но их природа была иной, чем в ДМ-группах. В пользу этого указывают следующие факты. Скорость расслабления при одиночных сокращениях оказалась сниженной ($p < 0,05$ относительно контроля) на протяжении всего 2-месячного периода экспериментальных воздействий в ДМ+ПЛАВ-группах (на 32-42 %) и спустя 30-60 дней применения комбинации дексаметазона с плаванием и аргинином (на 27-22 %). Кроме того, для ДМ+ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ+АРГ-групп было характерно ($p < 0,05$ относительно контроля) удлинение периода полурасслабления скелетной мышцы после тетануса (на 29-57 %), уменьшение степени посттетанической потенциации и на определенных этапах экспериментальных воздействий – увеличение соотношения между амплитудой тетануса и одиночных сокращений (до соотношения 5,5:1 – 6,1:1). Все эти признаки свидетельствуют в пользу увеличения удельной доли медленных или промежуточного типа мышечных волокон в исследуемой мышце и были характерны и для ДМ-групп.

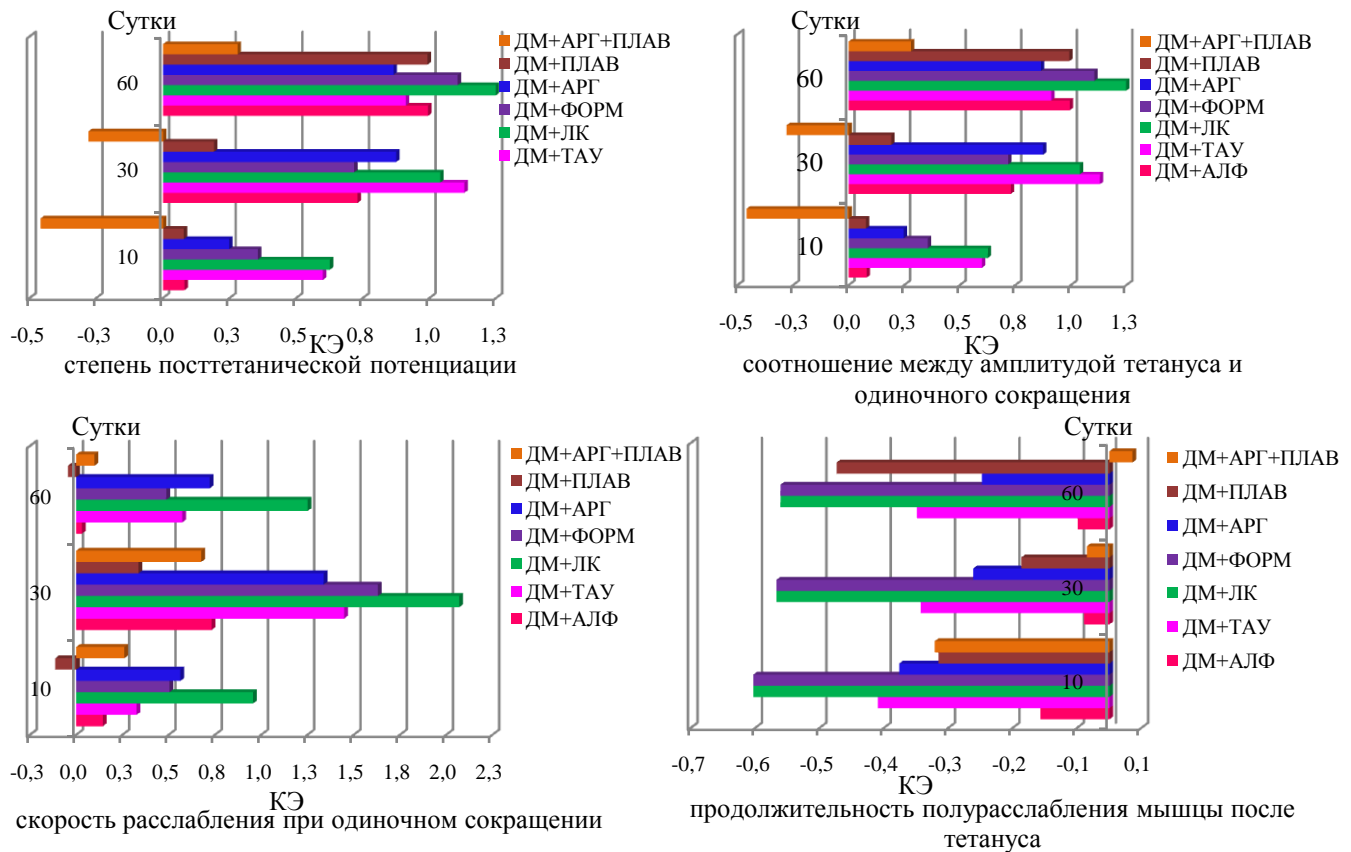


Рисунок 3.111 – Коэффициент эффективности компенсирующих средств, вводимых в комплексе с дексаметазоном, в предотвращении изменения функциональных параметров, характеризующих профиль *m. tibialis anterior*, в сравнении с изолированным применением дексаметазона

Вместе с тем, в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ+АРГ-группах признаки сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону отмечались на фоне нормальных (спустя первые 10 дней экспериментальных воздействий) и даже увеличенных, в сравнении с контролем ($p < 0,05$, спустя 30-60 дней экспериментальных воздействий), массы мышцы и количества активируемых ДЕ. При этом увеличение массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ+АРГ-группах, отмеченное спустя 30-60 дней экспериментальных воздействий, сочеталось с увеличением ($p < 0,05$ относительно контроля) амплитуды М-волны (на протяжении всего 2-месячного периода экспериментальных воздействий), внешней работы и абсолютной силы тетанического сокращения (спустя 60 дней экспериментальных воздействий), что косвенно указывает в пользу гипертрофии мышечных волокон, как одной из причин увеличения массы мышцы и улучшения функциональных ее параметров. Данные факты свидетельствуют в пользу того, что основной причиной сдвига профиля скелетной мышцы у животных ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп служила динамическая физическая нагрузка, обусловившая частичное превращение гликолитических мышечных волокон в промежуточные или окислительные. Одним из подтверждений такого предположения служит наличие подобных изменений и в ПЛАВ-, и в АРГ+ПЛАВ-группах.

Таким образом, несмотря на компенсацию многих электрофизиологических и сократительных нарушений, вызванных дексаметазоном, у животных, получавших ГК на фоне физической нагрузки или ее комбинации с аргинином, сохранялись признаки сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону, обусловленного динамической физической нагрузкой, но при этом повлекшего нарушение некоторых временных параметров сокращения мышцы.

Альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, не предотвратил снижение степени посттетанической потенциации, типичное для ДМ-групп, но существенно ослабил выраженность этого снижения у животных, подвергавшихся длительному введению пары препаратов (на протяжении 30 и 60 дней). Вместе с тем, для ДМ+АЛФ-групп было характерно типичное для ДМ-групп увеличение ($p < 0,05$ относительно контроля) соотношения между амплитудой тетанического и одиночного сокращений (до соотношения 4,7:1 – 4,9:1), уменьшение скорости расслабления при одиночных сокращениях (на 23-26 %), а также удлинение периода полурасслабления мышцы после тетануса (на 38-49 %). Данные факты, с одной стороны, указывают в пользу сохранности сдвига профиля скелетной мышцы в ДМ+АЛФ-группах в окислительную сторону. С другой стороны, меньшая в ДМ+АЛФ-группах, в сравнении с ДМ-группами, степень снижения посттетанической потенциации относительно контроля, отсутствие значимого снижения количества активируемых ДЕ мышцы, а также относительно нормальные (соответствующие контролю) значения амплитуды одиночных и тетанических сокращений и увеличение скорости развития тетануса (на 45-34 % спустя 30-60 дней комплексного применения дексаметазона с альфакальцидолом, при малой нагрузке – 20 г, $p < 0,05$ относительно контроля) косвенно свидетельствуют в пользу меньшей степени дистрофических изменений быстрых мышечных волокон мышцы животных ДМ+АЛФ-групп в сравнении с ДМ-группами.

Схематическое представление функциональных признаков и возможных причин изменения профиля скелетной мышцы при изолированном применении дексаметазона и комплексном его введении с компенсирующими средствами приведено на рисунке 3.112.

Подводя итог изложенному, необходимо заключить, что наиболее эффективными в плане предотвращения вызванных дексаметазоном снижения массы и количества активируемых ДЕ мышцы, появления функциональных признаков сдвига ее профиля в окислительную сторону, ухудшения параметров одиночного и тетанического сокращений, компенсации повышенной ее утомляемости и сниженной способности к восстановлению после утомления оказались формотерол, аргинин и антиоксиданты (таурин и α -липоевая кислота). В компенсации дексаметазон-индуцированных синаптических расстройств наиболее эффективным средством оказался формотерол; при использовании дексаметазона в комплексе с аргинином отмечался ряд синаптических и нейропатических расстройств в нервно-мышечном аппарате. В случае использования в комплексе с дексаметазоном таурина или α -липоевой кислоты отмечались признаки сниженной надежности синаптической передачи, менее выраженные в случае

применения α -липоевой кислоты, и постсинаптические нарушения, в меньшей степени типичные при применении таурина. Вместе с тем, все эти синаптические расстройства не привели к ухудшению сократительной функции мышцы и ее устойчивости к утомлению.

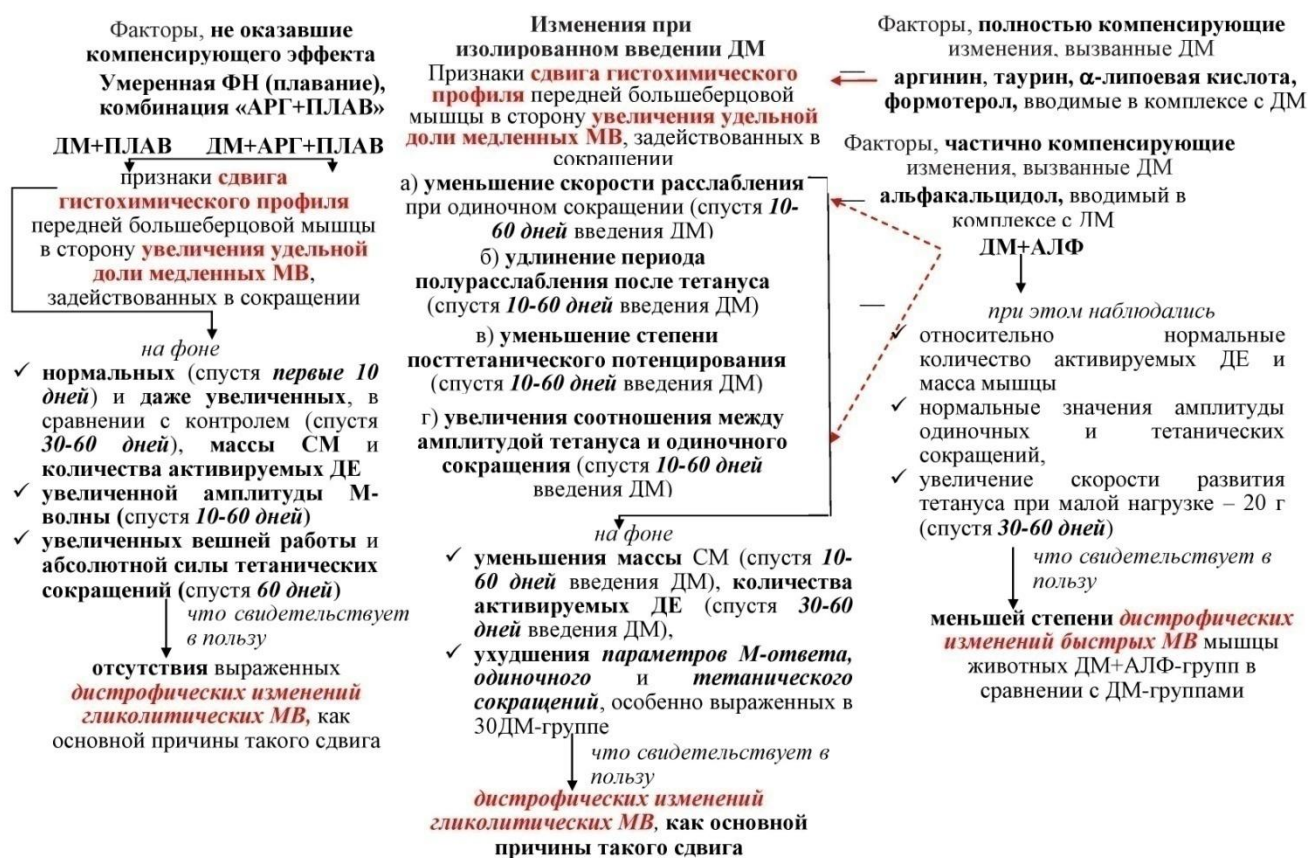


Рисунок 3.112 – Схематическое представление (на основании результатов собственных исследований) признаков и возможных причин сдвига гистохимического профиля *m. tibialis anterior* в случае длительного изолированного применения дексаметазона и введения его с какими-то компенсирующими факторами

Примечания – красная сплошная стрелка со знаком «минус» указывает на почти полную компенсацию, красная пунктирная стрелка со знаком «минус» – на частичную компенсацию; красным цветом отмечены предполагаемые причины зарегистрированных изменений; ДЕ – двигательная единица, ДМ – дексаметазон, МВ – мышечные волокна; СМ – скелетная мышца; ФН – физическая нагрузка

Таким образом, относительно безвредные для организма средства – аргинин, таурин и α -липоевая кислота – проявили в компенсации стероидной миопатии эффективность, сравнимую с таковой β_2 -адреноагониста формотерола, возможность широкого применения которого весьма ограничена, прежде всего, его побочными эффектами на сердечно-сосудистую систему. Учитывая безопасность этих средств для организма человека, допустимо дальнейшее клиническое их испытание с целью компенсации стероидной миопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что несмотря на некоторое сходство функциональных эффектов однократных доз гидрокортизона и дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата – повышение ($p < 0,05$ относительно контроля) возбудимости, степени синхронизации возбуждения в скелетной мышце, скорости тетанического ее сокращения, температурной стоимости мышечной работы – они характеризовались и принципиальными отличиями. В частности, значимый эрготропный эффект (повышение внешней работы мышцы на 51 % и мощности тетанического сокращения на 59 %, $p < 0,05$ относительно контроля) отмечался только под влиянием гидрокортизона (50 мг/кг) и только через 1 час после его введения, что было сопряжено с первоначальным укорочением периода максимальной работоспособности мышцы (на 23 %, $p < 0,05$ относительно контроля), но при этом спустя сутки после однократной дозы гидрокортизона на фоне нормализации эргометрических параметров и ТСМР наблюдалось повышение устойчивости мышцы к утомлению (удлинение периода субмаксимальной ее работоспособности на 45 %, $p < 0,05$ относительно контроля). В отличие от эффекта гидрокортизона, дексаметазон (2 мг/кг) не оказывал первоначальное эрготропное действие, но обуславливал ($p < 0,05$ относительно контроля) повышение ТСМР (на 51 %), которое сохранялось и через сутки после его введения на фоне укорочения периодов максимальной (на 40 %) и субмаксимальной (на 31 %) работоспособности мышцы, что указывает в пользу ухудшения энергообеспечения мышечных волокон.

Следовательно, дексаметазон, даже после однократного применения, оказывал более выраженное негативное влияние на энергетику мышечного сокращения, в сравнении с гидрокортизоном, который, в отличие от дексаметазона, приводил к повышению устойчивости скелетной мышцы к утомлению спустя сутки после введения. Данный факт отчасти согласуется с результатами исследований других специалистов, выявивших способность однократно вводимого гидрокортизона повышать содержание гликогена, глюкозы и жирных кислот в мышечных волокнах, крови и многих других тканях [417], что предопределяет улучшение условий их энергообеспечения. В отличие от гидрокортизона, дексаметазон, согласно результатам исследования других специалистов [445], напротив, вызывает нарушение всех трех типов транспорта глюкозы в мышечные волокна – инсулинзависимого, регулируемого ИФР-I и базального, что может предопределять наблюдаемые нами признаки нарушения энергообеспечения сократительного акта.

Вопрос, касающийся механизмов, обуславливающих разные эффекты естественного и синтетического ГК на энергетическое обеспечение сократительного акта и соответственно работоспособность мышцы, требует дальнейшего изучения, в том числе молекулярных и биохимических исследований. В настоящее время в литературе появляются сведения относительно активации под влиянием различных ГК разных сигнальных биохимических путей в мышечных

волокнах [409]. В частности, дексаметазон оказывает большее ингибирующее влияние на путь ИФР-I, чем другие ГК [409], что должно предопределять не только большую степень мышечной атрофии в связи со снижением активности ключевого анаболического пути в мышечных волокнах «ИФР-I – фосфатидилинозитид-3-киназа – протеинкиназа Akt – киназа mTOR – p70S6k», но и возможное ослабление транспорта глюкозы в них, поскольку оно отчасти стимулируется ИФР-I. Подтверждением данного предположения служит работа других авторов [513], показавших в исследованиях на овцах, что экзогенно вводимые в организм матери синтетические и эндогенные ГК по-разному влияют на компоненты сигнального пути инсулина в мышечных волокнах плода. Кроме того, выявлено, что эффекты дексаметазона, наблюдаемые на клеточных линиях или клетках животных, могут иметь свои особенности, поскольку передача сигналов и функциональное поведение могут отличаться у разных видов [579].

Подобная закономерность в отношении эффектов естественного и синтетического ГК на работоспособность мышцы была получена и при исследовании долговременных эффектов гидрокортизона (3 мг/кг/сутки, на протяжении 30 дней) и дексаметазона (0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток, на протяжении от 10 до 60 дней). В частности, установлены более выраженные негативные эффекты дексаметазона на работоспособность *m. tibialis anterior*, в сравнении с эффектами гидрокортизона. Показано, что длительное введение гидрокортизона (на протяжении 30 дней) обуславливало ($p < 0,05$ относительно контроля) уменьшение возбудимости скелетной мышцы, снижение устойчивости генерации ей М-ответов, ухудшение сократительных и энергетических параметров, но при этом повышение ее устойчивости к утомлению, которое отмечалось на фоне сниженного объема внешней работы, массы мышцы и количества активируемых ДЕ, а также удлиненных фазы укорочения и расслабления при одиночных сокращениях ($p < 0,05$ относительно контроля). Данные факты дают основание предполагать в качестве наиболее вероятной причины повышенной устойчивости скелетной мышцы к утомлению после субхронического введения гидрокортизона увеличение окислительной активности исследуемой быстрой скелетной мышцы.

Длительно вводимый дексаметазон, наряду с типичным для гидрокортизона, ухудшением ($p < 0,05$ относительно контроля) эргометрических параметров скелетной мышцы и КПД мышечной работы, обуславливал и снижение ее устойчивости к утомлению, признаки которого отмечались и спустя сутки после однократной дозы синтетического ГК. Этот факт указывает в пользу более выраженного негативного влияния синтетического ГК дексаметазона, в сравнении с естественным ГК, на процессы энергетического обеспечения сократительного акта.

Установлен фазный характер функциональных изменений в нервно-мышечном аппарате в динамике развития гиперкортицизма. В частности, показано, что на начальных его этапах (спустя первые 10 дней введения дексаметазона в дозе 0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток), несмотря на ухудшение ($p < 0,05$ относительно контроля) параметров одиночного сокращения мышцы и ее способности к восстановлению после утомления, выраженных электрофизиологических нарушений и ухудшения эргометрических показателей не возникает, и у части особей (30 %)

наблюдаются даже признаки облегчающего эффекта дексаметазона на синаптический аппарат. Но при этом на данном этапе отмечается снижение способности скелетной мышцы к восстановлению после утомления, которое и может служить ранним диагностическим признаком развития стероидной миопатии, еще до существенного ухудшения сократительной ее функции и появления выраженных электрофизиологических расстройств.

Наиболее выраженное нарушение функционального состояния скелетной мышцы имеет место спустя 30 дней введения дексаметазона и проявляется ($p < 0,05$ относительно контроля) в уменьшении количества активируемых ее ДЕ, ухудшении параметров М-ответа, сократительных и эргометрических показателей (при работе мышцы с большими нагрузками), снижении устойчивости мышцы к утомлению и способности к восстановлению после утомления, а также развитию у части особей признаков синаптических расстройств: снижения лабильности синапсов и более высокой их утомляемости, исходной заблокированности синапсов (у 50 % особей), постсинаптических нарушений (у 30 % особей) и снижения надежности синаптической передачи (у 70 % особей). Соответственно наиболее типичными функциональными признаками выраженной стероидной миопатии могут служить снижение надежности синаптической передачи, ухудшение параметров М-ответа, эргометрических показателей (при работе мышцы с большими нагрузками) и устойчивости мышцы к утомлению.

Известно, что начало стероидной миопатии обычно незаметно, и нет никаких специфических лабораторных данных, однозначно указывающих в пользу ее развития [533, 836], в связи с нормальными значениями многих параметров, изменяющихся обычно при повреждении мышечной ткани другого генеза. Более того, в литературе имеются сведения относительно нормальных значений биохимических маркеров повреждения мышечной ткани (содержания КФК и миоглобина в плазме крови) даже при выраженных двигательных или дыхательных нарушениях у больных со стероидной миопатией [365]. Кроме того, отсутствуют дифференциальные анатомопатологические признаки стероидной миопатии, позволяющие выявить ее на основании данных биопсии [724]. При этом некоторые исследователи [5, 147, 186, 273] указывают в пользу первичности электрофизиологических расстройств мышечных волокон, возникающих еще до существенных изменений мышечной силы, тогда как другие [90, 199, 469, 944] наблюдали выраженные функциональные нарушения в определенных мышцах больных ятрогенным гиперкортицизмом без существенных изменений электрофизиологических их параметров. Вместе с тем, клиницисты [2, 147] при наблюдении больных с синдромом Кушинга отмечают, что снижение мышечной силы наблюдается не у всех пациентов, даже при наличии электрофизиологических нарушений, а в сравнительно недавних исследованиях Minetto M.A. и соавт. [665] получен факт увеличения мышечной силы сгибателей локтя и разгибателей колена и снижения уровня КФК и миоглобина у здоровых молодых мужчин, получавших на протяжении 1 недели дексаметазон (в дозе 8 мг/сутки), несмотря на имевшее место снижение возбудимости мышечных волокон.

В наших исследованиях получены данные, указывающие в пользу нормальных значений электрофизиологических и эргометрических параметров скелетной мышцы на начальных этапах развития стероидной миопатии и их существенного ухудшения только при длительном введении дексаметазона (спустя 30 дней введения); более того, значимое ухудшение эргометрических параметров скелетной мышцы при длительном введении дексаметазона проявляется только при ее работе с большими внешними нагрузками. Наиболее же характерными ранними признаками стероидной миопатии, согласно результатам наших исследований, служат ухудшение способности мышцы к восстановлению после утомления и снижение надежности нервно-мышечной передачи. При этом определение эргометрических параметров скелетной мышцы для диагностики стероидной миопатии целесообразно проводить с использованием высоких для конкретной мышцы внешних нагрузок.

По окончании 2-месячного периода введения дексаметазона отмечается нормализация ряда электрофизиологических (амплитуды М-ответа), сократительных (амплитуды одиночного и тетанического сокращений и скорости развития тетануса) и эргометрических (внешней работы) параметров мышцы. Но при этом сохраняются уменьшенными ($p < 0,05$ относительно контроля) абсолютная сила тетанического сокращения (на 32 %) и способность мышцы к восстановлению после утомления и, хоть и реже, чем после 30-дневного периода применения дексаметазона, но наблюдаются признаки нарушений синаптического аппарата – сниженной лабильности синапсов, существенное посттетаническое облегчение, у 40 % особей – патологически значимый декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва, у 20-30 % особей – патологически значимые облегчение и депрессия синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции нервно-мышечного аппарата. При этом сохранность спустя 2-месячный период введения дексаметазона уменьшения ($p < 0,05$ относительно контроля) массы скелетной мышцы (на 8 %) и количества активируемых ДЕ (на 40 %) на фоне существенного удлинения М-ответов (на 52 %) при нормальной их амплитуде свидетельствует в пользу того, что некоторая нормализация сократительных параметров мышцы при длительном введении дексаметазона достигалась за счет увеличения плотности ДЕ.

Таким образом, характер функциональной реакции исследуемой передней большеберцовой мышцы в динамике развития гиперкортицизма позволяет заключить, что, во-первых, изменение электрофизиологических параметров скелетной мышцы при гиперкортицизме не всегда сопровождается выраженными нарушениями ее сократительной функции, во-вторых, при субхроническом введении терапевтических доз ГК (дексаметазон, 0,25 мг/кг, 1 раз/2 суток, на протяжении 2 месяцев) отсутствует полноценная адаптация нервно-мышечного аппарата к ним. В то же время нормализация параметров сократительной функции скелетной мышцы на фоне удлинения М-ответов и нормализации их амплитуды при длительном гиперкортицизме служит относительно хорошим прогностическим признаком, отражающим процесс нормализации функционального состояния скелетной мышцы за счет увеличения плотности ДЕ.

На основании оценки электрофизиологических, сократительных и эргометрических параметров мышцы изучена эффективность средств (селективного β_2 -адреноагониста, антиоксидантов, альфакальцидола, аргинина и умеренной физической нагрузки, применяемых по отдельности и в комплексе), потенциально способных воздействовать на несколько патогенетических звеньев стероидной миопатии, в компенсации повреждающих эффектов синтетического ГК дексаметазона (0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток) в динамике развития гиперкортицизма (на протяжении от 10 до 60 дней). Необходимость подобного исследования была обусловлена следующими обстоятельствами.

Во-первых, большинство из предполагаемых способов компенсации мышечных расстройств при гиперкортицизме были опробованы *in vitro* на мышечных трубках C2C12 или миобластах и проявили эффективность в предотвращении их дистрофии. Вместе с тем, данные, полученные на миотрубках *in vitro*, могут существенно отличаться от результатов *in vivo*, даже на животных моделях [249].

Во-вторых, исследованиями некоторых специалистов [95] показано, что в основе снижения мышечной силы при гиперкортицизме могут лежать не только длительно развивающиеся структурные и метаболические перестройки в нервно-мышечном аппарате, но и быстро реализующиеся вследствие негеномных эффектов ГК изменения синаптической передачи. В связи с этим предотвращение только лишь мышечной атрофии может не обеспечить полной компенсации мышечных расстройств, характерных для гиперкортицизма, и для определения эффективности различных средств в компенсации стероидной миопатии обязательно необходима оценка функциональных параметров периферического звена нервно-мышечного аппарата в условиях целостного организма.

Наконец, в-третьих, некоторые исследователи [620] предполагают, что мышечная атрофия, вызванная ГК, представляет собой динамический процесс, который со временем включает разные сигнальные факторы. Если такое предположение верно, то оно обуславливает большую сложность коррекции мышечных нарушений в случае длительного введения терапевтических доз ГК в организм и требует оценки эффективности корректирующих средств в динамике введения ГК.

В исследованиях на крысах установлено, что все используемые факторы – селективный β_2 -адреноагонист пролонгированного действия формотерол (1,5 мкг/кг/сутки), таурин (60 мг/кг/сутки), α -липоевая кислота (35 мг/кг/сутки), альфакальцидол (0,06 мкг/кг/сутки), аргинин (100 мг/кг/сутки) и умеренная физическая нагрузка – оказались в некоторой степени эффективными в предотвращении развития стероидной миопатии, но отличались характером своего влияния на скелетную мышцу. Так, комплексное применение дексаметазона с плаванием или комбинацией «плавание + аргинин» не просто предотвратило уменьшение массы скелетной мышцы и количества активируемых ее ДЕ, типичное для ДМ-групп, а даже обусловило увеличение этих параметров спустя 30 и 60 дней экспериментальных воздействий ($p < 0,05$ относительно контроля). При этом увеличение массы мышцы и количества активируемых ее ДЕ

в ДМ+ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ+АРГ-группах сочеталось с увеличением ($p < 0,05$ относительно контроля) амплитуды М-волны (на 38-115 %, на протяжении всего 2-месячного периода экспериментальных воздействий), внешней работы (на 59-60 %) и абсолютной силы (на 60-85 %) тетанического сокращения (спустя 60 дней экспериментальных воздействий), что косвенно указывает в пользу гипертрофии мышечных волокон, как одной из причин увеличения массы мышцы и улучшения функциональных ее параметров.

Кроме того, для мышцы животных ДМ+ПЛАВ- и ДМ+ПЛАВ+АРГ-групп была характерна более высокая устойчивость к утомлению и большая скорость ее восстановления после утомления, в сравнении не только с ДМ-группами ($p < 0,05$), но и контролем ($p < 0,05$). Вместе с тем, для мышцы животных ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп были типичны характерные и для ДМ-групп функциональные признаки сдвига ее профиля в окислительную сторону, что проявлялось ($p < 0,05$ относительно контроля) в ухудшении скорости расслабления при одиночных сокращениях (на 22-42 %) и полурасслабления после тетануса (на 29-41 %), а также уменьшении степени посттетанической потенциации (на 33-66 %) и увеличении соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (до соотношения 5,5:1-6,1:1 против 3,6:1 у контроля).

Кроме того, на начальных этапах экспериментальных воздействий (спустя первые 10 дней) физическая нагрузка, применяемая в комплексе с дексаметазоном, обусловила ухудшение ($p < 0,05$ относительно контроля) параметров одиночного и тетанического сокращения скелетной мышцы: уменьшение амплитуды (на 39 %), скорости укорочения (на 24 %) и расслабления (на 40 %) при одиночном сокращении, скорости тетануса с большой нагрузкой (на 29 %). В то же время, аргинин, применяемый в комплексе с физической нагрузкой, ослабил первоначальное негативное ее влияние на скелетную мышцу. В связи с этим достаточно эффективным средством в компенсации стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных оказался сам по себе аргинин, но в комплексе с физической нагрузкой он предопределил к тому же почти полную компенсацию синаптических расстройств и улучшение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), по окончании 2-месячного периода воздействий сократительных параметров мышцы – увеличение внешней работы (на 59 %) и абсолютной силы (на 60 %) тетанического сокращения. В то же время у животных ДМ+АРГ+ПЛАВ-группы наблюдалось замедление расслабления скелетной мышцы, как при одиночных (на 22-27 %), так и при тетанических сокращениях (на 40-41 %, $p < 0,05$ относительно контроля), вызванное адаптацией к регулярной динамической физической нагрузке.

Сам по себе аргинин, применяемый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил уменьшение массы скелетной мышцы и количества активируемых ее ДЕ, ухудшение параметров М-ответа, одиночных и тетанических сокращений, типичное для ДМ-групп. Кроме того, у животных ДМ+АРГ-групп не наблюдалось функциональных признаков изменения профиля скелетной мышцы и соответственно ухудшения скоростных параметров ее сокращения, типичных для ДМ+ПЛАВ- и ДМ+АРГ+ПЛАВ-групп. Наконец, применение аргинина в комплексе с дексаметазоном, подобно физической нагрузке и ее комбинации с

аргинином, обусловило повышение устойчивости скелетной мышцы к утомлению и скорости ее восстановления после утомления не только в сравнении с ДМ-группами, но и контролем ($p < 0,05$). В то же время у животных ДМ+АРГ-групп отмечались синаптические расстройства (снижение надежности синаптической передачи, постсинаптические нарушения, а спустя первые 10 дней – и признаки сниженной лабильности синапсов), которые не обусловили существенного ухудшения сократительной функции скелетной мышцы.

Полученная в наших исследованиях достаточно высокая эффективность аргинина в компенсации дексаметазон-индуцированной миопатии может быть обусловлена его способностью оказывать стимулирующее влияние на ось «СТГ – ИФР-I» [690, 951], антиоксидантное действие путем повышения активности антиоксидантных ферментов и экспрессии кодирующих их генов [307], повышать доступность кислорода и субстратов окисления для мышечных волокон [795], оказывать мембраностабилизирующий и антиапоптотический эффекты на них [16, 89], увеличивать белковый синтез в мышечных волокнах, обуславливая их защиту от дистрофических изменений [119], повышать физическую работоспособность и обеспечивать эффективную компенсацию гипераммониемии [603]. Кроме того, в связи с имеющимися данными относительно возможного снижения активности системы «аргинин – оксид азота» под действием терапевтических доз ГК [77, 111] дополнительное применение аргинина, как донатора NO, при ГК-терапии является оправданным.

В исследованиях других специалистов [119, 121] показана эффективность аргинина в ослаблении выраженности атрофии икроножной и камбаловидной мышц крыс, вызванной их функциональной разгрузкой, которая достигалась предотвращением повышения концентрации некоторых убиквитинлигаз (атрогина-1 и MuRF-1), активации μ -кальпаина и снижения синтеза фермента p70S6-киназы, что предопределяло отсутствие снижения активности ключевого сигнального пути инициации синтеза белка на уровне трансляции Akt – mTOR – S6k.

В наших экспериментах получены данные относительно эффективности аргинина в ослаблении признаков синаптических нарушений, компенсации расстройств сократительной функции передней большеберцовой мышцы и снижения ее работоспособности. При этом аргинин, в отличие от динамической физической нагрузки, не вызывал появление функциональных признаков сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону и соответственно ухудшения скоростных параметров ее сокращения.

В случае комплексного применения аргинина с плаванием и дексаметазоном наблюдалась лучшая адаптация нервно-мышечного аппарата к физической нагрузке на начальных ее этапах, чем при введении дексаметазона на фоне только лишь физической нагрузки. В то же время, при введении дексаметазона с комбинацией «плавание + аргинин», несмотря на весьма эффективную компенсацию признаков нейропатических и синаптических изменений и улучшение работоспособности мышцы (на 39-123 %, $p < 0,05$ в сравнении с контролем), все равно отмечались функциональные признаки сдвига ее профиля в окислительную сторону и соответственно

ухудшение временных параметров сокращения – скорости расслабления при одиночном сокращении (на 22-27 %) и продолжительности полурасслабления после тетануса (на 40-41 %, $p < 0,05$ относительно контроля). В связи с этим достаточно эффективным средством в компенсации дексаметазон-индуцированной миопатии следует считать сам аргинин, тогда как его применение в комплексе с физической нагрузкой динамического характера может обусловить ухудшение временных параметров быстросокращающихся мышц.

Антиоксиданты – таурин и α -липоевая кислота – оказались весьма эффективными в предотвращении снижения мышечной массы, количества активируемых ДЕ, нарушений параметров М-ответа, одиночных и тетанических сокращений мышцы у животных, получавших дексаметазон. Кроме того, в случае комплексного применения дексаметазона с таурином или α -липоевой кислотой не наблюдались типичные для ДМ-групп функциональные признаки сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону, обуславливающие ухудшение временных параметров сокращения мышцы. И таурин, и α -липоевая кислота компенсировали повышенную утомляемость скелетной мышцы и сниженную скорость ее восстановления после утомления, типичные для ДМ-групп, при этом α -липоевая кислота обусловила даже более быстрое, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), восстановление электрофизиологических и сократительных параметров скелетной мышцы после утомления, что было характерно и для животных, подвергавшихся изолированному ее введению. Более того, α -липоевая кислота, вводимая в комплексе с дексаметазоном, обусловила ($p < 0,05$ относительно контроля) увеличение амплитуды М-ответов (на 103-169 %) на фоне нормальной их длительности, ускорение расслабления при одиночных сокращениях (на 34-63 %), увеличение скорости развития тетанических сокращений (на 31-38 %) и ускорение полурасслабления мышцы после тетанусов (на 29-30 %) на протяжении всего 2-месячного периода введения пары препаратов, а также увеличение амплитуды одиночных сокращений (на 36 %) и массы мышцы (на 14 %) спустя 60 дней комплексного применения дексаметазона с α -липоевой кислотой. Вместе с тем, для мышцы животных всех ДМ+ α -ЛК- и ДМ+ТАУ-групп было характерно не типичное для контроля удлинение латентного периода М-ответов после утомляющей работы, и у части животных (20-30 % особей) все же встречался патологически значимый декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции малоберцового нерва (4 имп/с), свидетельствующие в пользу сниженной надежности синаптической передачи. В то же время, α -липоевая кислота, вводимая в комплексе с дексаметазоном, в 2 раза уменьшила частоту появления патологически значимого декремента амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции нервно-мышечного аппарата (4 имп/с), в сравнении с ДМ-группами, тогда как таурин такого эффекта не оказывал. Однако, для части животных ДМ+ α -ЛК-групп были характерны признаки постсинаптических нарушений, которые практически не отмечались в ДМ+ТАУ-группах. Вместе с тем, все эти синаптические расстройства не отразились на сократительной функции скелетной мышцы животных ДМ+ α -ЛК- или ДМ+ТАУ-групп. Более того, многие параметры

сократительной функции скелетной мышцы в ДМ+ α -ЛК-группах (абсолютная и удельная сила тетанического сокращения, его скорость, амплитуда и скорость расслабления при одиночном сокращении) были даже лучшими, в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Полученные нами в исследованиях *in situ* позитивные эффекты таурина в ослаблении многих проявлений стероидной миопатии могут быть обусловлены способностью этой аминокислоты оказывать антиоксидантное, антигипоксическое и мембраностабилизирующее действие [308, 806, 859], стимулировать биогенез митохондрий [308], предотвращать развитие энергодефицита [822, 938] и кальциевой перегрузки в мышечных волокнах [500, 589, 822], подавлять экспрессию убиквитинлигаз – MuRF-1 и атрогина-1, а также тканевой каспазы 3 [544], путем активации АМПК и соответственно изменения активности PGC-1 α [619] оказывать стимулирующее влияние на путь PGC-1 α – ИФР-I – Akt – mTOR, что должно предопределять усиление анаболических процессов в мышечных волокнах и их защиту от дистрофии. Кроме того, отчасти обнаруженные нами позитивные эффекты таурина могут быть обусловлены предотвращением ГК-индуцированного дефицита этой аминокислоты в организме [407], который сам по себе оказывает негативное долгосрочное влияние на нервно-мышечную систему [507, 905].

Исследованиями других авторов выявлена эффективность таурина в ослаблении тяжести различных мышечных патологий: унаследованных или приобретенных патологий, характеризующихся метаболическими изменениями и изменением гомеостаза кальция [345, 370], мышечной дистрофии Дюшенна [371, 888, 961], нарушений электрофизиологической функции скелетной мышцы при ишемическом реперфузионном повреждении [652], ослаблении возрастной саркопении [819] и ряда других. Вместе с тем, эффективность таурина в ослаблении индуцированной дексаметазоном атрофии мышечных волокон была подтверждена только в исследованиях *in vitro* на миотрубках C2C12 [905]. В наших исследованиях на лабораторных животных впервые показана высокая эффективность таурина в предотвращении как электрофизиологических расстройств, так и нарушений сократительной функции и работоспособности передней большеберцовой мышцы на разных этапах развития дексаметазонового гиперкортицизма.

Выявленная нами эффективность α -липоевой кислоты в компенсации не только ухудшения сократительной функции скелетной мышцы и ее работоспособности, но и в ослаблении признаков нейропатических и пресинаптических нарушений, вызванных длительным введением дексаметазона, вероятнее всего, обусловлена ее антиоксидантным [399] и цитопротекторным действием, способностью улучшать кровоснабжение периферических нервов и их проводимость [349], ослаблять окислительное повреждение нервных волокон [823], повышать выживаемость шванновских клеток, от которых зависит восстановление оболочки периферических нервов [869]. Подобно таурину, установлена способность α -липоевой кислоты через активацию АМПК повышать экспрессию и активность PGC-1 α [230, 433], что, с одной стороны, обуславливает усиление биогенеза митохондрий в мышечных волокнах [532, 726], а, с другой, – активацию

анаболического сигнального пути PGC-1 α – ИФР-I – Akt – mTOR [490, 521, 528, 596], предопределяющую анаболическое действие этой жирной кислоты на скелетные мышцы.

Доказана эффективность α -липоевой кислоты в компенсации нейропатических осложнений СД [80, 193, 214], лечении нервно-мышечных патологий, сопровождающихся повышенной утомляемостью скелетных мышц [611]. Выявлена ее способность, уменьшая окислительное повреждение в митохондриях, повышать устойчивость скелетных мышц к физической нагрузке [559, 871, 970], уменьшать их повреждение после ишемии-реперфузии [252]. При этом эффективность α -липоевой кислоты при ГК-терапии оценивалась другими исследователями только в отношении ослабления оксидативного стресса [399] и предотвращения гипергликемии и гиперлипемии [672], вызванных введением дексаметазона.

В нашей работе впервые показана эффективность α -липоевой кислоты в компенсации нарушений не только сократительных параметров скелетной мышцы и признаков дистрофических изменений мышечных волокон, но и ослаблении нейропатических нарушений в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма. Кроме того, α -липоевая кислота, вводимая в комплексе с дексаметазоном, не просто нивелировала повышенную утомляемость скелетной мышцы, а даже обусловила некоторое повышение ее устойчивости к утомлению и скорости восстановления после утомления.

Формотерол оказался весьма эффективным средством в компенсации как нарушений синаптической передачи, так и сократительных расстройств скелетной мышцы, вызванных длительным введением дексаметазона. При этом, в отличие от физической нагрузки, он не обусловил появление функциональных признаков сдвига профиля мышцы в окислительную сторону и противодействовал такому сдвигу под действием длительно вводимого дексаметазона. Более того, некоторые преимущественно скоростные параметры тетанического сокращения мышцы, а также ее устойчивость к утомлению и скорость восстановления после утомления улучшались под действием формотерола не только в сравнении с ДМ-группами ($p < 0,05$), но и контролем ($p < 0,05$). В частности, для ДМ+ФОРМ-групп было характерно увеличение ($p < 0,05$ относительно контроля) скорости тетануса (на 38-61 %) и его амплитуды (на 29-31 %). Уменьшение же массы мышцы спустя 60 дней комплексного применения дексаметазона с формотеролом (на 8 %, $p < 0,05$ относительно контроля) не было вызвано дистрофическими изменениями мышечных волокон, поскольку сочеталось с относительно нормальными значениями количества активируемых ДЕ мышцы, повышенной ее внешней работой (на 36 %, $p < 0,05$ относительно контроля) и нормальной абсолютной и удельной силой тетанического сокращения. В связи с этим наиболее вероятной причиной снижения массы мышцы у животных 60ДМ+ФОРМ-группы является липолитический эффект формотерола на скелетные мышцы.

Бета-адренергический сигнальный путь в настоящее время рассматривается как новая терапевтическая мишень для лечения истощения и слабости скелетных мышц из-за его роли в механизмах, контролирующих синтез и деградацию белка, и модуляции типа волокон.

Стимуляция этого пути β -агонистами имеет терапевтический потенциал при мышечных дистрофиях различного генеза, в том числе обусловленных терапевтическими дозами ГК. Так, в исследованиях некоторых авторов [515] показана эффективность формотерола (0,3 мг/кг) в ослаблении дексаметазон-индуцированной атрофии икроножной мышцы мышей. При этом выявлено, что протективное действие формотерола достигалось благодаря его способности активировать путь PGC-1 α -4 – ИФР-I – Akt – mTOR – p-S6 и увеличивать фосфорилирование FoxO3a уже через 8 часов после введения препаратов, одновременно подавляя экспрессию миостатина через 16 часов от начала введения дексаметазона с формотеролом. Активирующее влияние β_2 -адреноагонистов на анаболический путь ИФР-I – Akt – mTOR в скелетных мышцах обнаружено и другими исследователями [444, 569]. Кроме того, установлена способность β_2 -адреноагонистов снижать экспрессию миостатина, атрогина-1 и MuRF-1 в скелетных мышцах [443], изменять гистохимический профиль скелетных мышц путем увеличения экспрессии гена, кодирующего изоформу тяжелого миозина быстрого типа (IIb) [849], индуцировать митохондриальный биогенез [311, 816]. Все эти эффекты β_2 -адреноагонистов, выявленные преимущественно *in vitro*, должны обеспечить компенсацию не только ГК-индуцированной дистрофии мышечных волокон, но и многих других проявлений стероидной миопатии. В то же время на изолированных быстрых и медленных мышечных волокнах скелетных мышц мышей выявлено снижение генерируемой ими силы под действием β_2 -адреноагонистов пролонгированного действия (формотерола и кленбутерола) [648], а некоторыми специалистами установлено, что, несмотря на увеличение мышечной массы после хронического введения β_2 -адреноагонистов, работоспособность скелетных мышц не обязательно улучшается, а в некоторых случаях даже ухудшается [389, 502].

В наших исследованиях на лабораторных животных показана эффективность наномолярных доз формотерола (1,5 мкг/кг) в компенсации нарушений состояния синаптической передачи, сократительных параметров и работоспособности *m. tibialis anterior*. Высокая эффективность формотерола в компенсации нарушений синаптической передачи и сократительных расстройств, вызванных введением дексаметазона, очевидно, обусловлена способностью β_2 -адреноагонистов оказывать эрготропное действие на скелетные мышцы [531, 552], облегчать синаптическую передачу в периферических синапсах нервно-мышечной системы [547], что достигается в том числе путем увеличения амплитуды токов концевой пластинки и степени их синхронизации [30].

При этом в наших исследованиях показана высокая эффективность в компенсации повреждающих эффектов дексаметазона на нервно-мышечный аппарат очень низких (наномолярных) доз β_2 -адреноагониста нового поколения формотерола, который, согласно литературным данным [782], может вызывать анаболический ответ в скелетных мышцах в дозах, гораздо более низких, чем бета-агонисты старого поколения (такие как фенотерол и кленбутерол), с

меньшим воздействием на сердце и сердечно-сосудистую систему, что обуславливает бóльшую его безопасность в сравнении с кленбутеролом.

Альфакальцидол, вводимый в комплексе с дексаметазоном, предотвратил исходную заблокированность синапсов и ухудшение амплитудных и временных параметров тетанического сокращения скелетной мышцы, типичное для ДМ-групп. Вместе с тем, альфакальцидол не смог полностью предотвратить развитие признаков повышенной утомляемости мышцы (спустя 30 дней введения пары препаратов), уменьшение надежности синаптической передачи, развитие постсинаптических нарушений и ухудшение параметров одиночного ее сокращения, типичные для мышцы животных ДМ-групп. Кроме того, у животных ДМ+АЛФ-групп отчасти сохранялись признаки сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону, типичные для ДМ-групп ($p < 0,05$ относительно контроля): уменьшение скорости укорочения (на 28-31 %) и расслабления (на 24-27 %) при одиночных сокращениях, удлинение периода полурасслабления после тетануса (на 38-43 %), уменьшение степени посттетанического потенцирования (на 28-46 %) и увеличение соотношения между амплитудой тетануса и одиночного сокращения (до соотношения 4,7:1-4,9:1 против 3,6:1 у контроля). Однако выраженность этих изменений в ДМ+АЛФ-группах была меньшей, чем в ДМ-группах ($p < 0,05$). Данные факты указывают в пользу частичной эффективности альфакальцидола в предотвращении повреждающих эффектов длительно вводимого дексаметазона на исследуемую переднюю большеберцовую мышцу, что может быть обусловлено его способностью модулировать активность генов, регулирующих рост и дифференцировку мышечных волокон, особенно II типа [454], стимулировать экспрессию ИФР-I в различных тканях организма [975] и повышать экспрессию рецепторов к ИФР-I [124], что предопределяет активацию в мышечных волокнах анаболического пути ИФР-I – Akt – mTOR. Кроме того, ослабление под действием альфакальцидола тяжести дексаметазон-индуцированной миопатии может быть обусловлено компенсацией дефицита витамина D и гипокальциемии, типичных при ГК-терапии [25], которые сами по себе оказывают негативное влияние на нервно-мышечный аппарат [176, 274, 382, 467, 728, 739].

В исследованиях других специалистов [669] на 6-месячных крысах-самках, получавших в течение 4-х недель преднизолон изолированно и в комплексе с альфакальцидолом, установлено, что альфакальцидол предотвратил уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон в передней большеберцовой мышце, снижение максимальной силы сокращения и индекса снижения силы, а также повышенную утомляемость икроножной мышцы, типичные для изолированного применения преднизолонa. В наших экспериментах показана эффективность альфакальцидола в предотвращении ухудшения параметров тетанического сокращения *m. tibialis anterior* и развития пресинаптических расстройств, вызванных введением дексаметазона. При этом у животных ДМ+АЛФ-групп выявлялись нейропатические изменения (появление полифазных М-ответов увеличенной длительности и амплитуды), постсинаптические нарушения,

признаки сниженной надежности синаптической передачи и ухудшение некоторых параметров одиночного сокращения скелетной мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля) – уменьшение скорости укорочения (на 28-30 %) и расслабления (на 24-27 %). Данные факты не позволяют рассматривать альфакальцидол как высокоэффективное средство в компенсации стероидной миопатии, однако, учитывая возможный дефицит кальцитриола в организме при длительной ГК-терапии, применение витамина D или его частично активированных форм является оправданным, в том числе для компенсации ГК-индуцированных гипокальциемии [561] и остеопороза [575], гипергликемии и гиперлипемии [398, 475, 624].

Таким образом, аргинин, формотерол и антиоксиданты (α -липоевая кислота и таурин), применяемые в комплексе с дексаметазоном, предотвратили появление функциональных признаков сдвига профиля скелетной мышцы в окислительную сторону, типичного для изолированного введения дексаметазона, что указывает в пользу отсутствия выраженных дистрофических изменений быстрых гликолитических мышечных волокон. В отличие от физической нагрузки, применяемой изолированно или в комплексе с аргинином, эти препараты сами по себе не вызывали ухудшения временных параметров сокращения мышцы. Данные факты указывают в пользу эффективности именно этих средств в компенсации многих проявлений стероидной миопатии. При этом важно то, что относительно безвредные для организма вещества (аргинин, таурин и α -липоевая кислота) оказывали примерно такой же компенсирующий эффект, как β_2 -адреноагонист формотерол, возможность широкого применения которого весьма ограничена, прежде всего, его побочными эффектами на сердечно-сосудистую систему. При этом α -липоевая кислота или аргинин, вводимые в комплексе с дексаметазоном, обуславливали даже некоторое повышение, в сравнении с контролем ($p < 0,05$), устойчивости скелетной мышцы к утомлению и скорости ее восстановления после утомления, а α -липоевая кислота – к тому же улучшение некоторых параметров одиночного и тетанического сокращений мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля).

Полученные факты позволяют рассматривать аргинин, таурин и α -липоевую кислоту в качестве потенциально эффективных средств для дальнейших клинических испытаний с целью компенсации стероидной миопатии и миопатий различного генеза.

ВЫВОДЫ

1. Эффекты экзогенных ГК на периферическое звено нервно-мышечного аппарата характеризуются определенными особенностями, зависими как от длительности их введения, так и от типа стероида: дексаметазон оказывает более выраженное негативное влияние на энергетическое обеспечение сократительного акта как при однократном, так и при длительном введении, в сравнении с гидрокортизоном. Длительное введение и гидрокортизона, и дексаметазона сопровождается выраженными нарушениями параметров М-ответа, состояния синаптической передачи и сократительной функции скелетной мышцы. При субхроническом введении дексаметазона в постоянной дозе отсутствует полноценная адаптация нервно-мышечного аппарата, но нормализация параметров сократительной функции скелетной мышцы достигается за счет предположительного увеличения плотности ДЕ. Аргинин, таурин и α -липоевая кислота, подобно β_2 -адреноагонисту формотеролу, эффективно компенсируют дексаметазон-индуцированные функциональные мышечные нарушения у крыс.

2. Положительное эрготропное действие на *m. tibialis anterior* крыс, проявляющееся в увеличении объема внешней работы и мощности сокращения, оказывает гидрокортизон (50 мг/кг; спустя 1 час после введения) на фоне укорочения периода максимальной работоспособности мышцы, через сутки после его введения наблюдается повышение устойчивости мышцы к утомлению на фоне нормализации эргометрических параметров; дексаметазон (2 мг/кг) вызывает уменьшение максимальной работоспособности мышцы и КПД мышечной работы. Длительное введение гидрокортизона (30 суток, 3 мг/кг/сутки) приводит к существенному ухудшению сократительных и энергетических параметров мышцы, снижению возбудимости нервно-мышечного аппарата, объема внешней работы и синаптическим нарушениям (снижению надежности и лабильности синапсов, исходной их заблокированности), но при этом увеличению устойчивости мышцы к утомлению. Субхроническое введение дексаметазона (20 – 60 дней; 0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток) вызывает ухудшение не только эргометрических и энергетических параметров скелетной мышцы, но и ее устойчивости к утомлению.

3. Формирование нервно-мышечных нарушений в динамике развития дексаметазонового гиперкортицизма происходит в следующей последовательности: наиболее ранним диагностическим признаком стероидной миопатии служит снижение способности мышцы к восстановлению после утомления, тогда как наиболее типичными функциональными признаками выраженной стероидной миопатии являются снижение надежности синаптической передачи, ухудшение параметров М-ответа, эргометрических показателей (при работе мышцы с большими нагрузками) и устойчивости мышцы к утомлению. После субхронического (60 дней) введения дексаметазона отмечается нормализация сократительных параметров мышцы на фоне

уменьшенных ее массы, количества активируемых ДЕ и абсолютной силы тетанического сокращения, а также существенного расширения М-волны при нормализации ее амплитуды, что указывает в пользу предположительного увеличения плотности ДЕ.

4. Альфакальцидол (0,06 мкг/кг/сутки), применяемый в комплексе с дексаметазоном (0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток), предотвратил уменьшение количества активируемых ДЕ мышцы и ее массы, ухудшение параметров М-ответа и эргометрических показателей, существенно ослабил выраженность синаптических расстройств, но не предотвратил ухудшения некоторых параметров одиночного сокращения мышцы (скорости укорочения и расслабления), развитие признаков повышенной ее утомляемости (спустя 30 дней введения пары препаратов) и нейропатических изменений нервно-мышечного аппарата.

5. Таурин (60 мг/кг/сутки) и α -липоевая кислота (35 мг/кг/сутки), применяемые в комплексе с дексаметазоном (0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток), предотвратили уменьшение массы и количества активируемых ДЕ мышцы, ухудшение параметров М-ответа, сократительных и эргометрических показателей и снижение устойчивости мышцы к утомлению, а также существенно ослабили признаки синаптических и нейропатических нарушений.

6. Формотерол (1,5 мкг/кг/сутки), вводимый в комплексе с дексаметазоном (0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток), предотвратил уменьшение количества активируемых ДЕ мышцы, ухудшение параметров М-ответа, ослабил выраженность синаптических расстройств, улучшил устойчивость скелетной мышцы к утомлению и скорость восстановления после утомляющей работы, а также параметры тетанического сокращения мышцы, но не предотвратил появления признаков нейропатических изменений.

7. Аргинин (100 мг/кг/сутки) и умеренная физическая нагрузка (аэробного характера), применяемые в комплексе с дексаметазоном (0,25 мг/кг, 1 раз в 2-е суток) в сочетании и по отдельности, предотвратили уменьшение массы и количества активируемых ДЕ мышцы, ухудшение параметров М-ответа, снижение работоспособности мышцы и скорости ее восстановления после утомления. Все эти факторы существенно ослабили, в сравнении с ДМ-группами, выраженность синаптических расстройств; аргинин полностью компенсировал ухудшение скоростных и эргометрических параметров мышцы, тогда как в случае применения дексаметазона в комплексе с плаванием или комбинацией «плавание+аргинин» отмечалось ухудшение скоростных параметров сокращения мышцы и на начальных этапах применения дексаметазона с физической нагрузкой – снижение амплитудных параметров одиночного и тетанического ее сокращения.

8. Аргинин, таурин и α -липоевая кислота проявили в компенсации дексаметазон-индуцированных мышечных нарушений у крыс высокую эффективность, сравнимую с таковой β_2 -адреноагониста формотерола, возможность широкого применения которого ограничена, прежде всего, его побочными эффектами на сердечно-сосудистую систему. Альфакальцидол не проявил

высокой эффективности в компенсации стероидной миопатии, но обусловил менее выраженные, в сравнении с изолированным применением дексаметазона, нарушения функциональных параметров скелетной мышцы. Умеренная физическая нагрузка и ее комбинация с аргинином, применяемые в комплексе с дексаметазоном, обуславливали ухудшение скоростных параметров сокращения *m. tibialis anterior* на фоне первоначального ухудшения показателей одиночного и тетанического ее сокращений у животных, получавших дексаметазон в комплексе с плаванием, что ставит под сомнение эффективность физической нагрузки аэробного характера для поддержания нормальных функциональных параметров быстрых мышц в условиях длительного введения ГК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Установленные в работе результаты фазных изменений функционального состояния скелетной мышцы в динамике развития ятрогенного гиперкортицизма, и, в частности, отсутствия выраженных электрофизиологических и эргометрических нарушений скелетной мышцы на фоне даже некоторого облегчения синаптической передачи на начальных его этапах, последующего существенного ухудшения функциональных параметров скелетной мышцы спустя 30 дней введения дексаметазона и тенденции к их нормализации по окончании 2-месячного периода введения препарата, достигавшейся за счет увеличения плотности ДЕ мышцы, могут быть рекомендованы для внедрения в учебный процесс при преподавании дисциплин медико-физиологического профиля, поскольку расширяют теоретические представления относительно механизмов ГК-индуцированных расстройств в нервно-мышечной системе и отчасти объясняют существующую противоречивость литературных данных относительно патогенеза стероидной миопатии.

2. Полученные данные относительно высокой эффективности формотерола в наномолярной дозе (1,5 мкг/кг/сутки для крыс, что эквивалентно дозе 12 мкг/сутки для человека) в компенсации как нарушений синаптической передачи, так и сократительных расстройств скелетной мышцы, вызванных длительным введением дексаметазона, позволяют рекомендовать селективный β_2 -адреноагонист пролонгированного действия формотерол в качестве одного из возможных препаратов-кандидатов при дальнейших исследованиях путей компенсации стероидной миопатии.

3. Полученные результаты относительно высокой (сравнимой с таковой β_2 -адреноагониста формотерола) эффективности безопасных для организма человека средств – аргинина, таурина и α -липоевой кислоты – в ослаблении повреждающих эффектов дексаметазона на периферическое звено нервно-мышечного аппарата позволяют рекомендовать их в качестве перспективных препаратов для дальнейших клинических испытаний с целью компенсации стероидной миопатии.

4. Установленные в работе факты относительно ухудшения скоростных параметров сокращения *m. tibialis anterior* крыс в случае комплексного применения дексаметазона с физическими нагрузками динамического характера ставят под сомнение целесообразность применения аэробных физических нагрузок с целью компенсации негативных эффектов ГК-терапии на быстрые скелетные мышцы. В то же время, согласно результатам наших исследований, в случае применения физической нагрузки в комплексе с ГК целесообразно проводить дополнительное введение умеренных терапевтических доз аргинина (эквивалентных дозе для человека 1,5 г/сутки) для лучшей адаптации как организма в целом, так и скелетной мускулатуры в частности к физической нагрузке.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

атрогин-1/MAFbx	E3-убиквитинлигаза (атрогин-1/muscle atrophy F-box)
АФК	активные формы кислорода
ГК	глюкокортикоиды
ДЕ	двигательная единица
ИФР-I	инсулиноподобный фактор роста I
КФК	креатинфосфокиназа
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
МП	мембранный потенциал
ПД	потенциал действия
ПКП	потенциал концевой пластинки
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПСП	постсинаптический потенциал
СД	сахарный диабет
СЖК	свободные жирные кислоты
СОД	супероксиддисмутаза
СР	саркоплазматический ретикулум
СТГ	соматотропный гормон (гормон роста)
ТСМР	температурная стоимость мышечной работы
ТТГ	тиреотропный гормон
<i>Экспериментальные группы животных:</i>	
АЛФ-группа	группа животных, получавших альфакальцидол
АРГ-группа	группа животных, получавших аргинин
АРГ+ПЛАВ-группа	группа животных, подвергавшихся ежедневному плаванию в комплексе с введением аргинина
Г-группа	группа животных, получавших гидрокортизон
ДМ-группа	группа животных, получавших дексаметазон
ДМ+АЛФ-группа	группа животных, получавших дексаметазон в комплексе с альфакальцидолом
ДМ+АРГ-группа	группа животных, получавших дексаметазон в комплексе с аргинином
ДМ+АРГ+ПЛАВ-группа	группа животных, получавших дексаметазон в комплексе с комбинацией «плавание+аргинин»
ДМ+ α -ЛК-группа	группа животных, получавших дексаметазон в комплексе с α -липоевой кислотой
ДМ+ТАУ-группа	группа животных, получавших дексаметазон в комплексе с таурином

ДМ+ФОРМ-группа	группа животных, получавших дексаметазон в комплексе с формотеролом
К-группа	группа контрольных (интактных) животных
α -ЛК-группа	группа животных, получавших α -липоевую кислоту
ПЛАВ-группа	группа животных, подвергавшихся ежедневному плаванию
ТАУ-группа	группа животных, получавших таурин
ФОРМ-группа	группа животных, получавших формотерол
Akt	протеинкиназа В (Akt)
АМПК (МАПК, или МАР-киназа)	5'АМФ-активируемая протеинкиназа, митогенно активная протеинкиназа
BDNF	нейротрофический фактор мозга
4E-BP1	фактор инициации транскрипции 4E-связывающий белок-1
eNOS	эндотелиальная синтаза оксида азота II
ERK1/2	регулируемые внеклеточным сигналом серин / треонин протеинкиназы
Fbx32, Fbxw7 β	субъединицы E3-убиквитинлигазы (F-box)
FoxO	транскрипционные факторы семейства Forkhead box
GLUT-4	трансмембранный инсулинзависимый транспортер глюкозы-4
GR (NR3C1-рецепторы)	глюкокортикоидные рецепторы
GSK-3 β	киназа гликогенсинтазы 3 β (glycogen sintase kinase 3 β)
HIF3 α	фактор, активируемый гипоксией
Ikk α/β	киназы Ikk α и Ikk β
iNOS	индуцибельная синтаза оксида азота
IRF-3	регуляторный фактор интерферона 3
IRS	субстрат, активируемый инсулиновым рецептором
I ₁ Rs	имидазолиновый рецептор 1
MEF2A	миоцит-стимулирующий фактор-2, специфичный для мышечных волокон транскрипционный фактор, кодируемый генами семейства MADS
mTOR	киназа, ингибируемая рапамицином у млекопитающих (mammalian target of rapamicin), регулятор клеточного роста и метаболизма
MyD88	цитозольный адаптерный белок, содержащий домен TIR и участвующий в передаче сигнала от толл-подобных рецепторов, белок 88 миелоидной дифференцировки
MyHC	тяжелая цепь миозина
MyoD	белок-1, определяющий дифференцировку миобластов (myoblast determination protein 1)
MuRF-1	E3-убиквитин-лигаза (muscle ring finger-1)

NF-κB	транскрипционный ядерный фактор κB (nuclear factor-κB transcription factor)
NMDA-рецепторы	ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA)
nNOS	нейрональная синтаза оксида азота II
NR3C2-рецепторы (MR)	рецепторы, проявляющие сродство как к глюкокортикоидам, так и минералокортикоидам
p38 MAPK	p38-митоген-активируемая протеинкиназа
p70S6k	киназа S6 рибосомального белка p70
PC-PLC	ядерная фосфоинозитид-специфическая фосфолипаза C
PGC-1α	1-α коактиватор γ-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом
PI-3K	фосфатидилинозитид-3-киназа
PKC	протеинкиназа C
PPAR	рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами
REDD1	высококонсервативный стресс-индуцированный белок-1, регулирующий развитие и ответ на повреждение ДНК, отрицательный регулятор mTOR
SERCA	кальциевый насос саркоплазматического ретикулума
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян, Э. А. Роль таурина в процессе адаптации висцеральных систем организма при психоэмоциональном стрессе у крыс / Э. А. Аветисян, А. А. Петросян, М. С. Хачиян [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2017. – Т. 53, № 1. – С. 33-40.
2. Агафонов, Б. В. Мышечные поражения при гиперкортицизме / Б. В. Агафонов, А. П. Калинин, В. П. Можеренков // Казанский медицинский журнал. – 1984. – № 5. – С. 377-379.
3. Агафонов, Б. В. Эндокринные миопатии / Б. В. Агафонов, А. П. Калинин, В. П. Можеренков. – М.: ВНИИМИ, 1984а. – 41 с.
4. Агафонов, Б. В. К механизму развития нервно-мышечных расстройств при болезни Иценко-Кушинга / Б. В. Агафонов, Т. С. Лагутина, А. Ф. Деянова // Проблемы эндокринологии. – 1982. – № 6. – С. 22-26.
5. Агафонов, Б. В. К электрофизиологической характеристике миопатии при болезни Иценко-Кушинга / Б. В. Агафонов, Т. С. Лагутина, А. Ф. Деянова // В кн. Вопросы эндокринологии: Труды МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. – М., 1980. – Т. 27. – С. 47-50.
6. Адамян, Ц. И. Антитоксическое действие таурина / Ц. И. Адамян, Э. С. Геворкян // Всероссийский журнал научных публикаций. – 2010. – Ноябрь. – С. 111-112.
7. Адилбеков, Т. Т. Влияние физической нагрузки на систему "двигательное окончание - мышечное волокно" / Т. Т. Адилбеков, З. А. Маматова, З. Р. Файзулаева [и др.] // Молодой ученый. – 2020. – № 9 (299). – С. 75-77.
8. Александров, А. Влияние хронической гиперсекреции глюкокортикоидов на сердечно-сосудистую систему / А. Александров, Е. Марова, Л. Бельченко [и др.] // Врач – 2004. – № 10. – С. 32-34.
9. Алиева, А. А. Характеристика морфологических показателей надпочечных желез крыс в период реадaptации после сочетанного воздействия экстремальной хронической гипертермии и физической нагрузки / А. А. Алиева // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 3-7.
10. Алмакаева, Л. Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л. Г. Алмакаева, Е. В. Литвинова // Ліки України. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 23-26.
11. Аметов, А. С. Таурин – удивительная молекула в управлении метаболическим синдромом / А. С. Аметов, С. В. Туркина // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 44-51.
12. Аметов, А. С. Таурин в лечении сахарного диабета / А. С. Аметов, Т. Н. Солуянова // Медицинский совет. – 2011. – № 1-2. – С. 54-58.
13. Аметов, А. С. Опыт применения дибикора при сахарном диабете 2-го типа / А. С. Аметов // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 44-50.
14. Анциферов, М. Б. Роль таурина и его дефицита в организме человека и животных / М. Б. Анциферов // Фарматека. – 2012. – № 16. – С. 60-64.
15. Арапова, А. И. Окислительная модификация белков сердечной и скелетной мускулатуры крыс под влиянием субстрата синтеза оксида азота / А. И. Арапова, М. А. Фомина // Вестник Пермского университета. – 2016. – № 1. – С. 71-79.
16. Арапова, А. И. Эффекты L-аргинина на состояние лизосомального цистеинового протеолиза сердечной и скелетной мышц / А. И. Арапова, М. А. Фомина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 1269-1273.
17. Афанасьева, И. А. Уровень кортизола и фагоцитарная активность лейкоцитов у спортсменов при высоких физических нагрузках / И. А. Афанасьева // Научно-теоретический журнал «Ученые записки». – 2009. – № 1(47) – С. 6-10.
18. Аюшин, Н. Б. Таурин: фармацевтический свойства и перспективы получения из морских организмов / Н. Б. Аюшин // Известия Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного центра. – 2001. – Т. 129. – С. 129-145.
19. Бабайчук, В. Г. Возрастные особенности роли оксида азота в механизмах адаптации животных к ритмическим холодовым воздействиям. Сообщение 2. Содержание конечных продуктов обмена NO в коре и гипоталамусе головного мозга молодых и старых животных после ритмических холодовых воздействий / В. Г. Бабайчук // Проблемы криобиологии. – 2007. – Т. 17, №1. – С. 25-37.
20. Бадалян, Л. О. Изменение содержания циклической АМФ в мышце при экспериментальной

- дексаметазоновой миопатии / Л. О. Бадалян, В. С. Фаустов, П. А. Темин [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1980. – №12. – С. 669-670.
21. Баннова, А. В. Влияние глюкокортикоидов на баланс мозгового нейротрофического фактора и его проформы в неонатальном гиппокампе / А. В. Баннова, П. Н. Меньшанов, Н. Н. Дыгало // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 302-306.
 22. Барабанова, Т. А. Особенности влияния низкоинтенсивного лазерного излучения и L-аргинина на механическую активность миокарда крыс вистар с приобретенной дисфункцией эндотелия / Т. А. Барабанова // Нефрология. – 2005. – Т. 9, №2. – С. 88-92.
 23. Баранова, И. А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение / И. А. Баранова // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 31-39.
 24. Бархина, Т. Г. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы в условиях динамической и статической физических нагрузок / Т. Г. Бархина, В. В. Криштоп, Л. И. Полянская // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2006. – Т. 11, №1-2. – С. 27-31.
 25. Башкова, И. Б. Принципы ведения пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом / И. Б. Башкова, И. В. Мадянов // РМЖ. – 2018. – № 12(II). – С. 99-102.
 26. Белая, Ж. Е. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 35-41.
 27. Беляев, Н. Г. Особенности метаболизма кальция в условиях гиперандрогении / Е. Г. Болотова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 108, №1. – С. 26–29.
 28. Богдановська, Н. В. Значення синтезу оксиду азоту в адаптації юнаків і дівчат до фізичних навантажень / Н. В. Богдановська // Слобожанський науково-спортивний вісник. – 2012. – №5 (2). – С. 80-87.
 29. Борисова, Е. О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикоидов / Борисова Е. О. // Лечебное дело. – 2007. – №3. – С. 17-24.
 30. Бухараева, Э. А. Влияние норадреналина на амплитудно-временные характеристики многоквантовых токов концевой пластинки и кинетику вызванной секреции квантов медиатора / Э. А. Бухараева, Р. Х. Гайнулов, Е. Е. Никольский // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, №4. – С. 468-475.
 31. Бухараева, Э. А. Синхронизация вызванной секреции квантов медиатора как механизм облегчающего действия симпатомиметиков / Э. А. Бухараева, К. Х. Ким, Е. Е. Никольский, Ф. Выскочил // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1998. – Т. 84, № 10. – С. 1123-1141.
 32. Вайнтрауб, Б. Д. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике / Б. Д. Вайнтрауб. – М.: Медицина, 2003. – 496 с.
 33. Валиуллин, В. В. Роль импульсной активности мотонейрона в регуляции состава миозинов медленной скелетной мышцы / В. В. Валиуллин, Р. А. Дзамуков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126, №10. – С. 472-473.
 34. Ванин, А. Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований / А. Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 867-869.
 35. Вербицкая, В. С. Влияние L-аргинина на морфологические изменения печени и тонкой кишки при ушибе сердца / В. С. Вербицкая, И. А. Остроглядова, О. В. Корпачева // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 8. – С. 48-52.
 36. Ветряков, О. В. Влияния обратимого ингибитора холинэстераз на морфофункциональное состояние скелетной мышечной ткани крыс при выполнении интенсивных физических нагрузок / О. В. Ветряков, И. В. Фатеев, А. Я. Фисун, О. О. Владимирова, И. И. Алексеева, В. П. Федонюк, Н. А. Егорова // Medline.ru. – Т. 19. Клиническая токсикология. – 2018. – С. 237-248.
 37. Виру, М. А. Значение глюкокортикоидов в анаэробном гликогенолизе в скелетных мышцах / М. А. Виру // Учёные записи Тартуского университета. – Тарту, 1991. – № 922. – С. 67-71.
 38. Вознесенский, Н. А. Формотерол (Форадил) в лечении бронхиальной астмы / Н. А. Вознесенский // Лечебное дело. – 2006. – №4. – С. 52-56.
 39. Волков, Н. И. Биохимия мышечной деятельности / Н. И. Волков, Э. Н. Несен, А. А. Осипенко [и др.]. – Киев: Олимпийская литература, 2013. – 496 с.
 40. Волчегорский, И. А. Инсулинпотенцирующее действие антиоксидантов при экспериментальном сахарном диабете / И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 27-35.

41. Волянская, А. Г. Влияние аргинина на процесс формирования посттравматических спаек брюшной полости у самок крыс / А. Г. Волянская // Вісник морської медицини. – 2013. – № 2. – С. 39-46.
42. Воробьева, О. В. Альфа-липоевая кислота — спектр клинического применения / О. В. Воробьева // Медицинский алфавит. Больница — все для ЛПУ. – 2012. – № 3. – С. 71-77.
43. Гаусманова-Петрусевич, И. Мышечные заболевания / И. Гаусманова-Петрусевич. – Варшава: Польское гос. мед. изд-во, 1977. – 387 с.
44. Гехт, Б. М. Теоретическая и клиническая электромиография / Б. М. Гехт. – Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1990. – 229 с.
45. Гишинский, М. А. L-аргинин и его метилированные производные в крови спортсменов / М. А. Гишинский, С. Г. Кривошеков, Т. В. Латышева [и др.] // Физиология человека. – 2018. – Т. 44, № 6. – С. 86-92.
46. Гильмутдинова, М. Ш. Прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз скелетных мышц крыс в условиях принудительных физических нагрузок / М. Ш. Гильмутдинова, О. И. Цебржинский // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 5. – С. 1012-1015
47. Гиниатуллин, А. Р. Влияние глюкокортикоидных гормонов, гидрокортизона и дексаметазона, на модулирующие эффекты пуринов в нервно-мышечном соединении лягушки / А. Р. Гиниатуллин, С. Н. Гришин, Р. А. Гиниатуллин // В кн.: Двигательная активность: нейрофизиологические исследования. – Казань: Тан-Заря, 2001. – С. 163-171.
48. Гиниатуллин, А. Р. Влияние гидрокортизона на модулирующие эффекты пуринов в нервно-мышечном соединении / А. Р. Гиниатуллин, С. Н. Гришин, Р. А. Гиниатуллин // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 10. – С. 1293-1299.
49. Глазунов, А. В. Современные принципы лечения остеопороза / А. В. Глазунов, Е. В. Жилиев // Современная ревматология – 2008. – №1. – С. 5-11.
50. Голиков, П. П. Рецепторные механизмы антиглюкокортикоидного эффекта при неотложных состояниях / П. П. Голиков. – М., 2002. – С. 133-149.
51. Граник, В. Г. Метаболизм L-аргинина / В. Г. Граник // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, №3. – С. 3-20.
52. Гриневич, В. Б. Возможности использования препаратов тиоктовой (α -липоевой) кислоты в лечении алкогольного гепатита / В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук, С. Н. Мехтиев // Фарматека. – 2004. – № 13. – С. 89-92.
53. Гришин, С. Н. Влияние глюкокортикоидов и катехоламинов на нервно-мышечную передачу / С. Н. Гришин, А. И. Габдрахманов, А. Е. Хайруллин [и др.] // Биологические мембраны. – 2017. – Т. 34, № 4. – С. 251-260.
54. Гришин, С. Н. Котрансмиттерная модуляция нервно-мышечной передачи в различных типах двигательных единиц / С. Н. Гришин, А. У. Зиганшин. – Казань: Изд-во Казан.ун-та, 2015. – 240 с.
55. Громова, О. А. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D / О. А. Громова, И. Ю. Трошин, В. Б. Спиричев // Медицинский совет. – 2016. – № 1. – С. 12-21.
56. Громова, О. А. Нейростероидные эффекты витамина D. Роль в педиатрии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. В. Пронин // Фарматека. – 2015. – № 11. – С. 12-21.
57. Громова, О. А. Возможна ли профилактика атеросклероза препаратами кальция и витамина D3? / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Е. В. Ощепкова // Эндокринология. Спецвыпуск «Остеопороз». – 2011. – Октябрь. – С. 48-54.
58. Груздков, А. А. Действие глюкокортикоидов на всасывание глюкозы в тонкой кишке / А. А. Груздков, Л. В. Громова, А. С. Алексеева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2016. — Т. 3. Практическая гастроэнтерология. – № 24. – С. 52-54.
59. Гудырев, О. С. Изучение остеопротективного действия L-аргинина, L-норвалина и розувастатина на модели гипоестроген-индуцированного остеопороза у крыс / О. С. Гудырев, А. В. Файтельсон, М. С. Соболев [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 325-332.
60. Гунина, Л. М. Профиль безопасности применения метаболитотропного препарата тивортин®аспарат в динамике физических нагрузок / Л. М. Гунина, Ю. Д. Винничук // Здоровье для всех. – 2017. – №1. – С. 3-7.
61. Гунина, Л. М. Механизмы влияния антиоксидантов при физических нагрузках / Л. М. Гунина //

- Наука в олимпийском спорте. – 2016. – № 1. – С. 25-32.
62. Гунина, Л. Фактор роста эндотелия сосудов у представителей разных видов спорта: связь с оксидативным стрессом / Л. Гунина, И. Лисняк // Наука в олимп. спорте. – 2008. – № 1. – С. 46-50.
 63. Гуцол, А. А. Дозозависимые эффекты дексаметазона на функциональную активность Т-лимфоцитов разной степени дифференцировки / А. А. Гуцол, Н. А. Сохоневич, К. А. Юрова [и др.] // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, № 1. – С. 149-157.
 64. Декалюк, И. В. Оценка эффективности L-глутамата и L-аргинина (глутаргина) в коррекции метаболических расстройств у больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным со стеатозом печени / И. В. Декалюк, Л. А. Гаврилова, Д. Ю. Крикунов // Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії. – 2012. – №2 (110). – С. 243-251.
 65. Дзамуков, Р.А. Катаболический эффект анаболического стероида в скелетной мышце при нарушении нейротрофического контроля / Р. А. Дзамуков, В. В. Валиуллин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, №5. – С. 569-572.
 66. Дзугкоев, С. Г. Влияние L-аргинина и его комбинации с L-карнитином на метаболические и функциональные показатели дисфункции эндотелия в условиях интоксикации никеля хлоридом / С. Г. Дзугкоев, И. В. Можаяева, О. И. Маргиева [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 44-49.
 67. Докшина, Г. А. Некоторые инсулиноподобные эффекты таурина / Г. А. Докшина, Т. Ю. Силаева, Е. И. Ярцев // Вопросы мед. химии. – 1976. – Т. 22, № 4. – С. 503-507.
 68. Доровских, В. А. Глюкокортикоиды: от теории к практике: учеб. пособие / В. А. Доровских, Т. А. Баталова, А. А. Сергиевич, Г. Е. Уразова. — Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия, 2006. — 77 с.
 69. Драгунова, Н. В. Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме / Н. В. Драгунова, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 3. – С. 18-24.
 70. Древаль, А. В. Проявления гиперкортицизма у больных на фоне короткого курса лечения системными глюкокортикоидами / А. В. Древаль, И. В. Комердус, Н. А. Будул [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 22. – С. 1603-1606.
 71. Дроздовская, С. Б. Структурные изменения скелетных мышц крыс под влиянием сочетанного применения физических нагрузок и РНК-интерференции гена фактора, индуцированного гипоксией 3α (HIF3A) / С. Б. Дроздовская, В. А. Пастухова, С. Н. Чухрай [и др.] // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 44-47.
 72. Дынник, В. В. О влиянии митохондриальной NO/cGMP/PKG –сигнальной системы на активацию дыхания митохондрий малыми концентрациями L-аргинина и доноров оксида азота / В. В. Дынник, Е. В. Гришина, Н. И. Федотчева // Сборник статей 10-й Международной конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» (Пушино, 20–24 мая 2019 года). – Пушино: Типография Пятый Формат, 2019. – С. 611-616.
 73. Дынник, В. В. Роль митохондриальной сигнальной системы NO/cGMP/PKG в активации и ингибировании дыхания L-аргином и донорами NO / В. В. Дынник, Е. В. Гришина, Н. И. Федотчева // Биологические мембраны. – 2019а. – Т. 36, № 6. – С. 409-416.
 74. Емельянов, Б.А., Кузьмин С.Н., Дзагурова М.С., Мошиашвили И.Я., Першин Б.Б. Воспроизведение феномена исчезновения антител в эксперименте // Иммунология. – 1985. – С. 58-62.
 75. Еримбетов, К. Т. К вопросу регуляции обмена белка и азотистых соединений в организме растущих животных. Обзор / К. Т. Еримбетов, Д. И. Шариева, О. В. Обвинцева // Тр. ВНИИФБиП с.-х. животных. – 2005. – Т. 44. – С. 112-120.
 76. Есаян, А. М. Минералкортикоидные рецепторы: структура, механизмы активации / А. М. Есаян, И. Г. Каюков, А. Ж. Караваева // Нефрология. 2006. – Т. 2, № 10. – С. 28-32.
 77. Желнин, Е. В. Посттравматическая регенерация альвеолярной кости и ее связь с метаболитами оксида азота при глюкокортикоидном остеопорозе у крыс / Е. В. Желнин, Т. В. Звягинцева, А. В. Кривошапка // Успехи современного естествознания. – 2014. – №5. – С. 34-38.
 78. Жилияев, Е. В. Нарушения обмена витамина D: клинический аспект / Е. В. Жилияев, А. В. Глазунов, П. А. Глазунов [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – №7. – С. 14-19.
 79. Зайдуллина, А. И. Влияние доноров оксида азота (II) на обмен кальция и фосфора в организме у белых крыс / А. И. Зайдуллина, И. А. Киргизова, Р. Г. Каримова // Ученые

- записки казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2017. – Т. 229, № 1. – С. 49-52.
80. Занозина, О. В. Альфа-липоевая кислота в коррекции электромиографических характеристик диабетической дистальной полинейропатии: фокус на маркеры окислительного стресса / О. В. Занозина, Г. П. Рунов, Н. Н. Боровков [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 32. – С. 10-14.
 81. Занозина, О. В. Возможности коррекции окислительного стресса у больных сахарным диабетом с помощью дибикора / О. В. Занозина // Фарматека. – 2010. – № 16 – С. 73-76.
 82. Звягина, В. И. Воздействие донора оксида азота (II) L-аргинина на активность митохондриальных оксидоредуктаз и окислительные процессы в ткани сердца крыс в условиях дефицита оксида азота / В. И. Звягина, Д. В. Медведев, Э. С. Бельских [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8. – С. 1087-1091.
 83. Зефирова, А. Л. Влияние эндогенного оксида азота на функцию нервно-мышечного синапса / А. Л. Зефирова, Р. Р. Халиуллина, А. А. Анучин // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 4. – С. 499-506.
 84. Зефирова, А. Л. Эффекты экзогенного оксида азота на секрецию медиатора и ионные токи двигательного нервного окончания / А. Л. Зефирова, Р. Р. Халиуллина, А. А. Анучин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 144-147.
 85. Зефирова, А. Л. Механизмы действия гидрокортизона на мионервальное соединение лягушки / А. Л. Зефирова // В кн. Механизмы деятельности нервной системы и двигательного аппарата. – Казань: Изд-во КГУ, 1976. – С. 63-66.
 86. Зимушкина, Н. А. Нейрогенез в мозге крыс разных возрастных категорий, получавших дозированную физическую нагрузку (экспериментальное и иммуногистохимическое исследование) / Н. А. Зимушкина, П. В. Косарева, В. П. Хоринко [и др.] // Морфологические ведомости. – 2015. – № 2. – С. 42-47.
 87. Иванов, Д. Г. Адаптационные изменения у крыс при ежедневном выполнении физической нагрузки в методике «Бег на тредбане» / Д. Г. Иванов, Н. В. Александровская, Е. А. Афонькина [и др.] // Биомедицина. – 2017. – № 2. – С. 4-22.
 88. Ильина, Н. А. Миопатические синдромы / Н. А. Ильина // Клиническая медицина. – 1983. – № 9. – С. 30-35.
 89. Ильичева, А. С. Оценка корректирующего воздействия аргинина и карнитина на активность и распределение катепсинов L, H скелетной и гладкой мышц при выраженной гипергомоцистеинемии / А. С. Ильичева, М. А. Фомина, С. А. Исаков // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 2. – С. 82-89.
 90. Казаков, В. М. Клинико-генетическая классификация мышечной дистрофии / В. М. Казаков, Д. К. Богородинский, Е. А. Савельева-Василевская // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1976. – № 6. – С. 841-851.
 91. Казарян, В. А. Действие гидрокортизона на метаболизм белков в скелетных мышцах / В. А. Казарян, А. В. Щелкунов, Э. А. Рапопорт // Журн. невропат. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 1983. – № 11. – С. 1654-1659.
 92. Казарян, В. А. Действие гидрокортизона на биосинтез рибонуклеиновых кислот в красных и белых скелетных мышцах крыс / В. А. Казарян, Э. А. Рапопорт, Л. А. Гончарова // Фармакол. токсикол. – 1975. – Т. 38, № 1. – С. 60-61.
 93. Калинин, А. П. Миопатии при заболеваниях некоторых желез внутренней секреции / А. П. Калинин, Б. В. Агафонов, В. А. Одинокова // Советская медицина. – 1976. – № 6. – С. 44-51.
 94. Калинина, Т. С. Канонический и неканонический механизмы действия глюкокортикоидных гормонов стресса / Т. С. Калинина, Е. В. Сухарева, Н. Н. Дыгало // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т. 47, № 3. – С. 59-69.
 95. Камалиев, Р. Р. Воздействие гидрокортизона, АТФ и аденозина на скелетную мышцу крысы / Р. Р. Камалиев, С. Н. Гришин, Ж. Ю. Фалу [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 4. – С. 556-559.
 96. Каримова, Р. Г. Влияние различных факторов на продукцию оксида азота в организме крыс / Р. Г. Каримова, И. Н. Билалов, Т. В. Гарипов // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2. – С. 53-57.
 97. Коденцова, В. М. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для

- коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы / В. М. Коденцова, О. И. Мендель, С. А. Хотимченко // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 2. – С. 47-62.
98. Комердус, И. В. Системное действие глюкокортикоидных препаратов: в помощь врачу общей практики (обзор литературы) / И. В. Комердус, Н. А. Будул, А. В. Чеканова // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 45-48.
 99. Комердус, И. В. Клинические проявления болезни Иценко – Кушинга (результаты анализа базы данных Московской области) / И. В. Комердус, А. В. Древаль, А. В. Чеканова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 4. – С. 430-438.
 100. Кононов, И. Н. Таурин и его секреты в экспериментальной гепатологии / И. Н. Кононов, В. Н. Муслин, Д. А. Птушкина // Гастроэнтерология. – 2017. – Т. 51, № 3. – С. 176-182.
 101. 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.
 102. Коркач, В. И. Влияние кортикотропина и гидрокортизона на углеводный обмен в скелетных мышцах / В. И. Коркач // Укр. биохим. журн. – 1988. – Т. 60, № 2. – С. 61-66.
 103. Коркач, В. И. Роль АКТГ и глюкокортикоидов в регуляции энергетического обмена / В. И. Коркач. – К.: Здоров'я, 1979. – 152 с.
 104. Корф, Е. А. Ультраструктурные изменения и модуляция экспрессии генов в системе кальциевой регуляции скелетных мышц крысы при изнуряющей физической нагрузке / Е. А. Корф, И. В. Кубасов, М. С. Воинский [и др.] // Цитология. – 2017. – Т. 59, № 6. – С. 434-446.
 105. Космачева, Е. Д. Глюкокортикоиды и артериальная гипертензия у реципиентов внутренних органов / Е. Д. Космачева, С. М. Мартиросян, Н. А. Зубарева // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 60-64.
 106. Крыльский, Е. Д. Воздействие липоевой кислоты на активность каспаз, показатели иммунного и антиоксидантного статуса при ревматоидном артрите у крыс / Е. Д. Крыльский, Т. Н. Попова, Е. М. Кирилова [и др.] // Биоорганическая химия. – 2016. – Т. 42, № 4. – С. 431-439.
 107. Крюкова, И. В. Возможности альфакальцидола в профилактике и лечении различных форм остеопороза / И. В. Крюкова // РМЖ. – 2016. – № 20. – С. 1359-1363.
 108. Кубасов, И. В. Влияние интенсивных физических нагрузок на характеристики сократительных ответов быстрых и медленных скелетных мышц крысы / И. В. Кубасов, Е. В. Магросова, А. В. Новожилов [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2018. – Т. 54, №5. – С. 369-372.
 109. Кубасов, И. В. Трансформация индивидуальных сократительных ответов, следующих в составе тетанусов в быстрых и медленных скелетных мышцах крысы / И. В. Кубасов, Р. С. Арутюнян, Е. В. Магросова // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2016. – Т. 52, № 1. – С. 42-50.
 110. Кулинский, В. И. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48, №1. – С. 45-67.
 111. Лазебник, Л. Б. Роль NO в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов, Е. Н. Барышников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 4-11.
 112. Ланшаков, Д. А. Эффекты гипоксии и дексаметазона на уровень активной каспазы-3 коры неонатального мозга / Д. А. Ланшаков, Н. Н. Дыгало // Вестник НГУ. Серия: Биология. Клиническая медицина. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 50-55.
 113. Левченко, В. А. Участие стероидных гормонов в обеспечении физических нагрузок у молодых людей с разной степенью физической подготовки / В. А. Левченко // Слобожанський науково-спортивний вісник. – 2014. – №5 (43). – С. 25-28.
 114. Лепухова, О. А. Эффективность применения в терапии бронхиальной астмы комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов / О. А. Лепухова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – № 1. Электронный журнал.
 115. Литвинова, Л. С. Дозозависимые эффекты стероидных гормонов на экспрессию генов Gfi1 и U2af14 в Т-лимфоцитах разной степени дифференцировки / Л. С. Литвинова, И. О. Мазунин, А. А. Гуцол [и др.] // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47, № 4. – С. 656-666.
 116. Литвинова, Л. С. Стероидная регуляция иммунной памяти / Л. С. Литвинова, В. И. Селедцов, В. В. Шуплецова [и др.] // Вестник РГУ им. И. Канта. – 2011. – № 1. – С. 77-87.
 117. Литвяков, А. М. Аргинин-зависимые механизмы в патогенезе атеросклероза / А. М.

- Литвяков, А. В. Сергиевич // Весці нацыянальнай акадэміі навук беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2013. – № 1. – С. 103-112.
118. Логвинова, И. И. Структура заболеваемости у детей, матери которых в период беременности получали дексаметазон / И. И. Логвинова, Е. Я. Каледина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2002. – № 9. – С. 61-66.
119. Ломоносова, Ю. Н. Сигнальные эффекты субстратной стимуляции nNOS в скелетной мышце крысы после эксцентрической нагрузки / Ю. Н. Ломоносова, Б. С. Шенкман, Т. Л. Немировская // Доклады академии наук. – 2013. – Т. 452, № 6. – С. 685-689.
120. Ломоносова, Ю. Н. Защитное и сигнальное действие оксида азота на волокна скелетных мышц при различных уровнях сократительной активности: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук: спец. 03.03.01 и 03.01.04 «Физиология» и «Биохимия» / Ю. Н. Ломоносова. – М., 2012. – 27 с.
121. Ломоносова, Ю. Н. Защитное действие L-аргинина на белки *m. soleus* при функциональной разгрузке мышцы / Ю. Н. Ломоносова, Г. Р. Каламкаров, А. Е. Бугрова [и др.] // Биохимия. – 2011. – Т. 76, вып. 5. – С. 701-712.
122. Луговик, И. А. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутбредных крыс / И. А. Луговик, М. Н. Макарова // Лабораторные животные для научных исследований. – 2021. – № 1. – С. 3–11.
123. Лукьянчук, В. Д. Фармакологическая коррекция нарушений энергетического обмена при воспалительно-дистрофическом процессе в парадонте / В. Д. Лукьянчук, О. А. Шпулина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 4. – С. 51-56.
124. Лукьянова, Е. М. Витамин D и его роль в обеспечении здоровья детей и беременных / Е. М. Лукьянова, Ю. Г. Антипкин, Л. И. Омельченко [и др.] – К.: Аврора-принт, 2005. – 229 с.
125. Луценко, В. Д. Проблема хирургии ишемии конечности: сравнительная оценка ангиогенного эффекта L-аргинина и VEGF - фактора роста эндотелия сосудов / В. Д. Луценко, С. Л. Сперанский, В. Ф. Куликовский // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – № 22 (141). Выпуск 20/3. – С. 137-140.
126. Львова, О. А. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы / О. А. Львова, А. Е. Орлова, В. В. Гусев // Электронный научный журнал “Системная интеграция в здравоохранении” – 2010. – № 4 (10) www.sys-int.ru. – С. 20-35.
127. Лябис, О. И. Состояние скелетных мышц у детей при лечении глюкокортикоидными гормонами по данным эхографии / О. И. Лябис, И. В. Дворяковский, Т. В. Сергеева // Ультразвуковая диагностика. – 2000. – № 4. – С. 29-34.
128. Макарова, Л. М. Современные представления о роли таурина в деятельности центральной нервной системы / Л. М. Макарова, В. Е. Погорель, А. В. Воронков [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 5. – С. 38-44.
129. Макеева, А. В. Влияние липоевой кислоты на содержание цитрата, активность аконитатгидратазы и оксидативный статус при ишемии миокарда у крыс / А. В. Макеева, Т. Н. Попова, Л. В. Матасова [и др.] // Биохимия. – 2008. – Т. 73, вып. 1. – С. 93-97.
130. Малахов, В. А. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система / В. А. Малахов, В. О. Монастырский, Т. Т. Джанелидзе // Международный неврологический журнал. – 2008. – Вып. 3. – С. 14-18.
131. Малкин, П. А. Определение молекулярных мишеней апоптотического действия глюкокортикостероидных гормонов на фибробласты кожи / П. А. Малкин, А. С. Духанин, Н. Л. Шимановский // Лекарственные средства. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 60-64.
132. Маль, Г. С. Влияние L-аргинина на неоангиогенез при экспериментальной ишемии конечности / Г. С. Маль, Е. Б. Артюшкова, Д. В. Полянский // Научный альманах. – 2015. – №10-3 (12). – С. 341-343.
133. Мальцев, С. В. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии / С. В. Мальцев, Н. Н. Архипова, Э. М. Шакирова. — Казань, 2012. – 120 с.
134. Манушарова, Р. А. Применение таурина при нейроэндокринно-обменном синдроме (НЭОС) / Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова // Медицинский совет. – 2011. – №7-8. – С. 17-20.
135. Маньковская, И. Н. Некоторые механизмы антигипоксического действия таурина / И. Н. Маньковская, В. И. Носар, А. И. Назаренко // Физиологический журнал. – 1992. – Т. 38, № 5. – С. 81-88.
136. Марченкова, Л. А. Патогенетическое обоснование применения альфакальцидола для лечения остеопороза при некоторых эндокринных заболеваниях / Л. А. Марченкова //

- Эффективная фармакотерапия. – 2015. – Т. 46. Эндокринология. Спецвыпуск «Остеопороз – эпидемия 21 века». – С. 20-26.
137. Машкова, Н. Ю. О возможности регуляции таурином внутриклеточного содержания калия в гепатоцитах и эритроцитах крыс при облучении / Н. Ю. Машкова, Е. Н. Алексеева, Г. А. Докшина // Радиобиология. – 1983. – Т. 23, № 6. – С. 758-760.
138. Меньшиков, Е. Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е. Б. Меньшиков, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т. 65, вып. 4. – С. 485-503.
139. Меркулов, В. М. Внутрисуточный ритм секреции глюкокортикоидов и динамика генного ответа / В. М. Меркулов, Н. В. Климова, Т. И. Меркулова // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 214-221.
140. Милош, Т. С. Кислородное обеспечение, прооксидантно-антиоксидантное состояние, вазоактивные свойства эндотелия у крыс, получавших эндотоксин и таурин / Т. С. Милош, Н. Е. Максимович // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 3. – С. 20-23.
141. Морозов, В. И. Морфологические и биохимические аспекты повреждения и регенерации скелетных мышц при физических нагрузках и гиподинамии / В. И. Морозов, Г. А. Сакута, М. И. Калинин // Морфология. – 2006. – Т. 129, №3. – С. 88-96.
142. Морозов, Т. М. Участие трансмембранных систем посредников стероидных гормонов на клетки-мишени / Т. М. Морозов, З. Б. Левашова, И. Н. Нагибнева [и др.] // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1990. – № 9. – С. 1179-1186.
143. Нагорнев, С. Н. Метаболические эффекты статической физической нагрузки в условиях фармакологической мобилизации физической выносливости / С. Н. Нагорнев, С. В. Калинин, И. П. Бобровницкий [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2000. – Т. 34, №5. – С. 18-24.
144. Недосугова, С. В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета (литературный обзор) / С. В. Недосугова // Фарматека. – 2008. – Т. 171, №17. – С. 22-37.
145. Неженцев, М. В. Предупреждение холинолитическими препаратами нежелательного действия гидрокортизона на рост и развитие крысят / М. В. Неженцев // Фармакол. токсикол. – 1978. – № 6. – С. 720-724.
146. Неженцев, М. В. Анализ влияния глюкокортикоидов на нервно-мышечный аппарат крысы / М. В. Неженцев // Фармакология и токсикология. – 1975. – № 2. – С. 159-161.
147. Неретин, В. Я. О генезе неврологических изменений при болезни Иценко-Кушинга и синдроме Кушинга / В. Я. Неретин, С. В. Котов, В. А. Сапфинова // В кн. Вопросы эндокринологии: Республиканский сборник научных работ. – М., 1983. – С. 35-39.
148. Нефедов, Л. И. Таурин / Л. И. Нефедов. – Гродно: Гродненская типография, 1999. – 140 с.
149. Нефедов, Л. И. Метаболизм таурина у млекопитающих / Л. И. Нефедов // Весці АН БССР. Сер. біял. навук – 1990. – №5. – С. 99-106.
150. Никитинская, О. А. Альфакальцидол в лечении больных остеопорозом в современной клинической практике / О. А. Никитинская, О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова // РМЖ. – 2017. – № 7. – С. 452-456.
151. Нуруллина, Г. И. Пульс-терапия глюкокортикоидами и состояние углеводного обмена при ревматических заболеваниях / Г. И. Нуруллина // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 920-923.
152. Оковитый, С. В. Экспериментальная оценка влияния L-орнитина L-аспартата на физическую работоспособность / С. В. Оковитый, С. В. Радько, М. В. Краснова // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2017. – № 4. – С. 25-33.
153. Онуфриев, М. В. Неонатальный провоспалительный стресс вызывает накопление кортикостерона и интерлейкина-6 в гиппокампе ювенильных крыс: потенциальный механизм нарушения синаптической пластичности / М. В. Онуфриев, С. В. Фрейман, Д. И. Перегуд [и др.] // Биохимия. – 2017. – Т. 82, вып. 3. – С. 410-417.
154. Осипенко, А. Роль системы оксида азота в процессах адаптации организма к физическим нагрузкам / А. Осипенко // Наука в олимпийском спорте. – 2014. – №1. – С. 27-35.
155. Папванян, С. Г. Физиологические эффекты адреналина и применение эпинефрина в клинике / С. Г. Папванян, К. М. Лебединский, И. С. Курпаев // Анестезиология и рениматология. – 2008. – №4. – С. 74-77.

156. Пастухова, В. А. Структурная перестройка скелетных мышц под воздействием длительных физических нагрузок / В. А. Пастухова // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 121-125.
157. Платонов, В. Н. Периодизация спортивной тренировки. Общая теория и ее практическое применение / В. Н. Платонов. – Киев: Олимп. лит-ра, 2013. – 624 с.
158. Подымова, С. Д. Эффективность применения α -липоевой кислоты (берлитиона) у больных неалкогольным стеатогепатитом / С. Д. Подымова, И. В. Давлетшина // Клиническая фармакология. – 2008. – №5. – С. 77-84.
159. Покровская, Е. М. Таурин в клинике внутренних болезней / Е. М. Покровская, И. Г. Гордеев, Н. А. Волков [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2011. – №1. – С. 56-60.
160. Полетаев, Г. И. Эффект гидрокортизона на нервно-мышечную передачу в скелетной мышце лягушки / Г. И. Полетаев, Е. М. Волков, Д. А. Ахтямова [и др.] // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1985. – Т. 71, № 4. – С. 488-492.
161. Полетаев, Г. И. Влияние гидрокортизона на свойства мембраны иннервированных и денервированных мышечных волокон у лягушки / Г. И. Полетаев, Е. М. Волков, Д. А. Ахтямова // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1984. – Т. 70, № 6. – С. 802-807.
162. Полунина, А. Г. Стероидная миопатия / А. Г. Полунина, Ф. В. Исаев, М. А. Демьянова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 10-2. – С. 60-64.
163. Поносян, Г. А. Индукция холинэстеразы гидрокортизоном / Г. А. Поносян, Э. С. Геворкян, Т. С. Даниэлян [и др.] // Биол. журн. Армении. – 1972. – Т. 25, № 2. – С. 40-46.
164. Попугайло, М. В. Определение содержания оксида азота в организме молодых и старых крыс после введения L-аргинина / М. В. Попугайло, В. А. Лукаш, А. П. Ястребов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2013. – №2. – С. 48-50.
165. Приліпко, В. О. Значення амінокислоти аргінін для організму людини / В. О. Приліпко // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2016. – Вып. 10 (18). – С. 42-44.
166. Разводовский, Ю. Е. Влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю.Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70, №5. – С. 38-43.
167. Резников, А. Г. Эндокринологические аспекты стресса: Обзор / А. Г. Резников // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 103-112.
168. Романцова, Т.И. Потенциальные возможности применения альфа-липоевой кислоты (Берлитион®300) в лечении метаболического синдрома / Т. И. Романцова, И. С. Кузнецов // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 3. – С. 10-14.
169. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунарян. – Москва: Минздрав РФ, ЗАО «Гриф и К», 2012. – 944 с.
170. Рязева, Л. М. Морфологическое состояние периферических нервов при повышенной физической нагрузке в эксперименте / Л. М. Рязева, В. С. Польской // Интегративные тенденции в медицине и образовании: сб. науч. статей. – Курск, 2018. – Т. 1. – С. 98-100.
171. Сабадаш, Е. В. Аргинин как фактор неблагоприятного течения туберкулеза (экспериментальное исследование на животных с различной чувствительностью к туберкулезу) / Е. В. Сабадаш, С. Н. Скорняков, В. А. Павлов [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11(20), № 2. – С. 212-214.
172. Сабирова, Р. А. Роль факторов системы оксида азота в динамике формирования у экспериментальных животных метаболического синдрома / Р. А. Сабирова, Г. З. Касимова // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11, вып. 3. – С. 96-101.
173. Сагидова, С. А. Влияние околопредельных физических нагрузок на процессы свободнорадикального окисления и реактивность сосудов микроциркуляторного русла миокарда / С. А. Сагидова // Наука и спорт: современные тенденции. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 83-88.
174. Сагидова, С. А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты печени крыс при физических на грузках / С. А. Сагидова, Р. Б. Нурмангазиев // Медицина кыргызстана. – 2014. – №3-2. – С. 60-61.
175. Сазонов, А. В. Прямое влияние гидрокортизона на сократительную активность и β -адренореактивность продольных полосок изолированного миометрия небеременных крыс / А. В. Сазонов, В. И. Циркин, С. А. Дворянский // Вятский медицинский вестник. – 1999. –

- Т. 4, №3. – С. 32-39.
176. Салухов, В. В. Костные и внескостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита / В. В. Салухов, Е. А. Ковалевская, В. В. Курбанова // Медицинский совет. – 2018. – №4. – С. 90-99.
 177. Сапронов, Н. С. Стрессорные нарушения метаболизма и их фармакокоррекция / Н. С. Сапронов, Л. К. Хныченко, С. Е. Шелемеха. – С.-П.: Формиздат, 2009. – 238 с.
 178. Сатыбалдыев, А. М. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы) / А. М. Сатыбалдыев // Современная ревматология. – 2013. – № 4. – С. 78-84.
 179. Семенец, И. А. Некоторые особенности изменения обменных процессов в мышцах при длительном введении симвастатина и тиоктовой кислоты в эксперименте / И. А. Семенец // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 3. – С. 450-455.
 180. Сергеев, П. В. Ранние этапы в механизме действия глюкокортикоидов на тромбоциты человека: влияние гидрокортизона на внутриклеточное содержание цАМФ и Ca^{2+} / П. В. Сергеев, А. С. Духанин, Ф. Р. Губаева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 6. – С. 663-665.
 181. Сергеев, П. В. Влияние глюкокортикоидов на поперечно-полосатые мышцы / П. В. Сергеев, М. В. Неженцев // Фармокология и токсикология. – 1981. – №6. – С. 737-741.
 182. Сивоус, Г. И. Альфа-липовая кислота в лечении диабетической периферической нейропатии у детей и подростков / Г. И. Сивоус // Фарматека. – 2003. – № 8. – С. 22-27.
 183. Силаева, Т. Ю. Изучение действия таурина на инкаторную активность поджелудочной железы в опытах *in vitro* / Т. Ю. Силаева, Т. А. Докшина // Вопросы мед. химии. – 1980. – Т. 26, № 1. – С. 75-78.
 184. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
 185. Ситдикова, Г. Ф. Эффекты L- и D-стереоизомеров аргинина на секрецию медиатора и ионные токи двигательного нервного окончания / Г. Ф. Ситдикова, А. В. Яковлев, А. Л. Зефирова [и др.] // Доклады Академии наук. – 2003. – Т. 393, №5. – С. 706-709.
 186. Скворцов, И. А. Электромиографическое изучение экспериментальных стероидных миопатий у кроликов / И. А. Скворцов, Е. К. Сепп, Г. Н. Авакян // Журн. эксперим. и клин. мед. – 1979. – №3. – С. 72-78.
 187. Скрипникова, И. А. Активные метаболиты витамина D в лечении остеопороза и профилактике переломов / И. А. Скрипникова // Фарматека. – 2015. – № 4(15). – С. 22-26.
 188. Смуглов, Е. П. Клинические аспекты использования L-аргинина в комплексной терапии стабильной ИБС / Е. П. Смуглов, Н. С. Кузнецов, Н. А. Шадчнева [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2015. – Т. 5, №2 (18). – С. 60-64.
 189. Созыкин, А. В. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения / А. В. Созыкин, Е. А. Ноева, Т. В. Балахонова [и др.] // Тер. архив. – 2000. – №8. – С. 24-27.
 190. Соловьев, С. К. Синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита / С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, А. С. Чикликчи [и др.] // Тер. архив. – 2002. – Т. 74, № 5. – С. 112-118.
 191. Стаценко, М. Е. Органопротекторные и метаболические эффекты таурина при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2 / М. Е. Стаценко, Н. Н. Шилина, А. А. Винникова // Consilium medicum. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 6-11.
 192. Степанов, Ю. М. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №4. – С. 121-127.
 193. Строков, И. А. Альфа-липовая кислота — основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике / И. А. Строков, А. С. Фокина // Медицинский совет. – 2016. – № 17. – С. 28-33.
 194. Строков, И. А. Новый взгляд на возможности альфа-липоевой кислоты: доказанная клиническая эффективность и перспективы (обзор литературы) / И. А. Строков // Consilium medicum. – 2010. – № 2. – С. 89-95.
 195. Студитский, А. Н. Ультраструктура нервно-мышечных синапсов при введении дексаметазона / А. Н. Студитский, Т. П. Сэне, М. М. Умнова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988. – №4. – С. 491-494.

196. Султанов, Ф. Ф., Соболев В.И. Гормональные механизмы температурной адаптации / Ф. Ф. Султанов, В. И. Соболев. – Ашхабад: Ылым, 1991. – 214 с.
197. Сюн, И. Непрерывная умеренная физическая нагрузка усиливает экспрессию FGF21 и KLB у мышей, страдающих ожирением / И. Сюн, Я. Чэнь, Я. Лю [и др.] // Биохимия. – 2020. – Т. 85, вып. 8. – С. 1100-1109.
198. Тарасова, О. С. Регуляция продукции оксида азота эндотелием сосудов при физической нагрузке: роль тиреоидных гормонов / О. С. Тарасова, С. И. Софронова, Д. К. Гайнуллина [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2015. – Т. 49, №2. – С. 55-62.
199. Темин, П. А. Стероидные миопатии: Обзор / П. А. Темин, О. И. Герасимова // Журн. невропат. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 1980. – № 11. – С. 1734-1737.
200. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: Пер. с англ. / Дж. Теппермен, Х. Теппермен / Под ред. Я.И. Ажипы. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
201. Тодосенко, Н. М. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов / Н. М. Тодосенко, Ю. А. Королева, О. Г. Хазиахматова [и др.] // Гены и клетки. – 2017. – Т. XII, № 1. – С. 27-33.
202. Трегубова, И. А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы / И. А. Трегубова, В. А. Косолапов, А. А. Спасов // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43, № 1. – С. 75-94.
203. Трещинская, М. А. Антиэйдженговый эффект L-аргинина / М.А. Трещинская // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 3 (42), – С. 50-54.
204. Трещинская, М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская // Укр. мед. часопис. – 2011. – Т. 85, № 5. IX/X, available at: www.umj.com.ua
205. Умрюхин, П. Е. Поведение в «открытом поле» и электрическая активность лимбических структур и коры мозга крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу / П. Е. Умрюхин // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1996. – Т. 46, № 5. – С. 963.
206. Унковская, Н. К. Электрофизиологический анализ влияния кортизона на нервно-мышечный прибор крысы / Н. К. Унковская, В. К. Радзюкевич, Д. П. Матюшкин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – №4. – С. 387-390.
207. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
208. Ходакова, Ю. В. Эндогенный гиперкортицизм как протромбогенное состояние / Ю. В. Ходакова, Л. Я. Рожинская, Г. А. Суханова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 3-8.
209. Ходосовский, М. Н. Участие L-аргинин-NO системы в развитии реперфузионных повреждений печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, №3. – С. 39-43.
210. Хуторская, И. А. Musculus soleus крыс при физической нагрузке и действии L-карнитина и креатинфосфата / И. А. Хуторская, В. П. Балашов, Л. А. Балькова [и др.] // Вестник Мордовского университета. – 2017. – Т. 27, №3. – С. 440-451.
211. Хуторская, И. А. Исследование некоторых показателей структурно-функционального состояния скелетной мышечной ткани мышцей при динамической физической нагрузке / И. А. Хуторская, А. В. Балашов, В. А. Нуязина [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 128-129.
212. Чалисова, Н. И. Влияние аргинина и его метаболитов на органотипическую культуру тканей молодых и старых крыс / Н. И. Чалисова, А. Н. Закуцкий, А. И. Анискина [и др.] // Успехи геронтологии – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 52-55.
213. Черныш, П. П. Возможная роль глюкокортикоидов в патогенезе сахарного диабета II типа / П. П. Черныш // Успехи геронтол. – 2009. – №4. – С. 680-685.
214. Чуканова, Е. И. Альфа-липовая кислота в лечении диабетической полинейропатии / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – №1. – С. 103-109.
215. Чуян, Е. Н. Изменение содержания мелатонина в крови крыс под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты / Е. Н. Чуян // Ученые записки таврического национального университета им. В.И. Вернадского. – 2004. – Т. 17 (56), №1. – С. 99-107.
216. Шавловская, О. А. Эффективность тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в терапии диабетической полинейропатии / О. А. Шавловская // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №12. – С. 8-14.
217. Шайтарова, А.В., Суплотова Л.А., Храмова Е.Б. Отдаленные эффекты глюкокортикоидной

- терапии беременных у детей / А. В. Шайтарова, Л. А. Суплотова, Е. Б. Храмова // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – № 4. – С. 103-106.
218. Шарло, К. А. Роль фосфорилирования GSK-3 β в процессах регуляции экспрессии медленного миозина в *m. soleus* при функциональной разгрузке / К. А. Шарло, Ю. Н. Ломоносова, О. В. Туртикова [и др.] // Биологические мембраны. – 2017. – Т. 34, № 6. – С. 164-171.
219. Шейбак, В. М. Острый эффект однократного введения таурина: специфический или неспецифический? / В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец, Е. М. Дорошенко [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 37-43.
220. Шейбак, В. М. Аргинин и иммунная система – возможные механизмы взаимодействия / В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, №1. – С. 6-12.
221. Шейбак, В. М. Биосинтез и обмен таурина / В. М. Шейбак, Л. М. Шейбак // Журнал ГГМУ. – 2005. – №1. – С. 9-12.
222. Шиманський, І. О. Молекулярно-клітинні механізми захисної дії вітаміну D3 при експериментальному преднізолон-індукованому остеопорозі / І. О. Шиманський, О. О. Лісаковська, М. М. Великий // Біль. Суглоби. Хребет. – 2017. – Т. 7, №3. – С. 93-101.
223. Ших, Е. В. Возможности использования таурина в качестве средства, предупреждающего лекарственное поражение печени / Е. В. Ших, А. А. Махова, В. В. Шумянцева // РМЖ. – 2015. – № 13. – С. 754-758.
224. Шмагель, К. В. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, №3. – С. 61-71.
225. Шупина, М. И. Альфакальцидол в лечении остеопороза: влияние на прочность костной ткани, риск падений и переломов / М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 4. – С. 31–37.
226. Якимович, И. Ю. Содержание жирных кислот в жировой ткани крыс на фоне физической нагрузки / И. Ю. Якимович, М. Ю. Котловский, С. В. Гусакова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. – № 3. – С. 35-41.
227. Якимович, И. Ю. Влияние физических нагрузок на содержание триацилглицеролов в скелетных мышцах у крыс с индуцированным высококалорийной диетой ожирением / И. Ю. Якимович, Д. А. Бородин, И. К. Подрезов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 92-97.
228. Яковлева, О. В. Роль оксида азота в регуляции секреции медиатора и процессов экзо- и эндоцитоза синаптических везикул в двигательном нервном окончании мышцы / О. В. Яковлева, М. У. Шафигуллин, Г. Ф. Ситдикова // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30, №2. – С. 109-116.
229. Яценко, А. Г. Влияние альфа-липовоевой кислоты на функциональное состояние кардиореспираторной системы и уровень физической работоспособности спортсменов высокого класса / А. Г. Яценко, Е. Н. Лысенко, В. Н. Жовтяк, Е. В. Майданюк, Н. Кайс // Физическое воспитание студентов творческих специальностей. – 2003. – № 6. – С. 95–104.
230. Abadi, A. Supplementation with α -lipoic acid, CoQ10, and vitamin E augments running performance and mitochondrial function in female mice / A. Abadi, J. D. Crane, D. Ogborn [et al.] // PLoS One. – 2013. – V. 8, № 4. – P. e60722.
231. Abdel-Rehim, W. M. The possible antidiabetic effects of vitamin D receptors agonist in rat model of type 2 diabetes / W. M. Abdel-Rehim, R. A. El-Tahan, M.A. El-Tarawy [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2019. – V. 450, № 1-2. – P. 105-112.
232. Abo, T. IGF and myostatin pathways are respectively induced during the earlier and the later stages of skeletal muscle hypertrophy induced by clenbuterol, a β 2-adrenergic agonist / T. Abo, R. H. Iida, S. Kaneko [et al.] // Cell Biochem. Funct. – 2012. – V. 30, № 8. – P. 671-676.
233. Adcock, I. M. Glucocorticoids / I. M. Adcock, S. Mumby // Handb. Exp. Pharmacol. – 2017. – V. 237. – P. 171-196.
234. Adcock, I. M. Cross-talk between proinflammatory transcription factors and glucocorticoids / I. M. Adcock, G. Caramori // Immunology and Cell Biology. – 2001. – V. 79, № 4. – P. 376-384.
235. Adhikary, S. FGF-2 targets sclerostin in bone and myostatin in skeletal muscle to mitigate the deleterious effects of glucocorticoid on musculoskeletal degradation / S. Adhikary, D. Choudhary, A. K. Tripathi [et al.] // Life Sci. – 2019. – V. 229, № 15. – P. 261-276.
236. Afifi, A. D. Nerve and muscle in steroid-induced weakness in the rabbit / A. D. Afifi, A. M. Al-Gailany, J.

- M. Salman [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 1977. – V. 58, № 4. – P. 143-148.
237. Agbenyega, E. T. Effect of clenbuterol on normal and denervated muscle growth and contractility / E. T. Agbenyega, A. C. Wareham // *Muscle Nerve.* – 1990. – V. 13, № 3. – P. 199-203.
238. Akagawa, M. Effects of activated vitamin D, alfacalcidol, and low-intensity aerobic exercise on osteopenia and muscle atrophy in type 2 diabetes mellitus model rats / M. Akagawa, N. Miyakoshi, Y. Kasukawa [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – V. 13, № 10. – P. e0204857.
239. Al-Daghri, N. M. Calculated adiposity and lipid indices in healthy Arab children as influenced by vitamin D status / N. M. Al-Daghri, S. Sabico, Y. Al-Saleh [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2016. – V. 10. – P. 775-781.
240. Alev, K. Glucocorticoid-Induced Changes in Rat Skeletal Muscle Biomechanical and Viscoelastic Properties: Aspects of Aging / K. Alev, A. Vain, M. Aru [et al.] // *J. Manipulative Physiol. Ther.* – 2018. – V. 41, № 1. – P. 19-24.
241. Allen, D. G. Intracellular calcium and tension during fatigue in isolated single muscle fibres from *Xenopus laevis* / D. G. Allen, J. A. Lee, H. Westerblad // *Journal of Physiology.* – 1989. – V. 415. – P. 433-458.
242. Allen, D. L. Posttranscriptional mechanisms involving microRNA-27a and b contribute to fast-specific and glucocorticoid-mediated myostatin expression in skeletal muscle / D. L. Allen, A. S. Loh // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2011. – V. 300, № 1. – P. C124-137.
243. Ametller, E. Effects of formoterol on protein metabolism in myotubes during hyperthermia / E. Ametller, S. Busquets, G. Fuster [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2011. – V. 43, № 2. – P. 268-273.
244. Anderson, J. E. Satellite cell activation on fibers: modeling events in vivo — an invited review / J. E. Anderson, C. W. Ashley // *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* – 2004. – V. 82. – P. 300-310.
245. Anderson, J. E. A Role for Nitric Oxide in Muscle Repair: Nitric Oxide-mediated Activation of Muscle Satellite Cells / J. E. Anderson // *Mol. Biol. Cell.* – 2000. – V. 11. – P. 1859-1874.
246. Anthony, C. Thyroid hormonal responses to intensive interval versus steady-state endurance exercise sessions / C. Anthony, K. Ashley, P. Karen [et al.] // *Hormones.* – 2012. – V. 11, № 1. – P. 54-60.
247. Antonio-Santos, J. Resistance Training Alters the Proportion of Skeletal Muscle Fibers but Not Brain Neurotrophic Factors in Young Adult Rats / J. Antonio-Santos, S. F. Diórginis José, L. G. C. Gizelle [et al.] // *J. Strength Cond. Res.* – 2016. – V. 30, № 12. – P. 3531-3538.
248. Archer, T. Influence of physical exercise on traumatic brain injury deficits: scaffolding effect / T. Archer // *Neurotox Res.* – 2012. – V. 21, № 4. – P. 418-434.
249. Archer-Lahlou, E. Physiological culture conditions alter myotube morphology and responses to atrophy treatments: implications for in vitro research on muscle wasting / E. Archer-Lahlou, C. Lan, R. T. Jague // *Physiol. Rep.* – 2018. – V. 6, № 12. – P. e13726.
250. Arkhipova, O. V. The presynaptic effects of arachidonic acid and prostaglandin E2 at the frog neuromuscular junction / O. V. Arkhipova, S. N. Grishin, G. F. Sitdikova [et al.] // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2006. – V. 36, № 3. – P. 307-312.
251. Aru, M. Changes in Body Composition of Old Rats at Different Time Points After Dexamethasone Administration / M. Aru, K. Alev, A. Pehme [et al.] // *Curr. Aging Sci.* – 2019. – V. 11, № 4. – P. 255-260.
252. Aydin, A. Effects of alpha lipoic acid on ischemia-reperfusion injury in rat hindlimb ischemia model / A. Aydin, A. M. Yildirim // *Ulus. Travma Acil. Cerrahi. Derg.* – 2016. – V. 22, № 6. – P. 509-515.
253. Baehr, L. M. Muscle sparing in muscle RING finger 1 null mice: response to synthetic glucocorticoids / L. M. Baehr, J. D. Furlow, S. C. Bodine [et al.] // *J. Physiol.* – 2011. – V. 589 (Pt 19). – P. 4759-4776.
254. Bailey, D. M. Electron paramagnetic spectroscopic evidence of exercise-induced free radical accumulation in human skeletal muscle / D. M. Bailey, L. Lawrenson, J. McEneny [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2007. – V. 41, № 2. – P. 182-190.
255. Baiula, M. Mapracorat, a novel non-steroidal selective glucocorticoid receptor agonist for the treatment of allergic conjunctivitis / M. Baiula, S. Spampinato // *Infl. amm. Allergy Drug Targets.* – 2014. – V. 13, № 5. – P. 289-298.
256. Bakker, A. J. Effect of taurine on sarcoplasmic reticulum function and force in skinned fast-twitch skeletal muscle fibres of the rat / A. J. Bakker, H. M. Berg // *J. Physiol.* – 2002. – V. 538. – P. 185-194.
257. Bakker, A. J. Effect of clenbuterol on sarcoplasmic reticulum function in single skinned mammalian skeletal muscle fibers / A. J. Bakker, S. I. Head, A. C. Wareham [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – V. 274, № 6. – P. C1718-C1726.
258. Balboa, E. Vitamin E Blocks Connexin Hemichannels and Prevents Deleterious Effects of

- Glucocorticoid Treatment on Skeletal Muscles / E. Balboa, F. Saavedra, L. A. Cea [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, № 11. – P. 4094.
259. Bareille, P. Efficacy and safety of once-daily GW870086 a novel selective glucocorticoid in mild-moderate asthmatics: a randomised, two-way crossover, controlled clinical trial / P. Bareille, K. Hards, A. C. Donald // *J. Asthma.* – 2013. – V. 50, № 10. – P. 1077-1082.
260. Barel, M. Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment / M. Barel, O. A. Perez, V. A. Giozzet [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2010. – V. 108, № 5. – P. 999-1007.
261. Barnes, B. T. Distinct muscle apoptotic pathways are activated in muscles with different fiber types in a rat model of critical illness myopathy / B. T. Barnes, A. L. Confides, M. M. Rich [et al.] // *J. Muscle Res. Cell Motil.* – 2015. – V. 36, № 3. – P. 243-253.
262. Barnes, P. J. Corticosteroid effects on cell signaling / P. J. Barnes // *Eur. Respir. J.* – 2006. – V. 27. – P. 413-426.
263. Baschant, U. The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity / U. Baschant, J. Tuckermann // *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* – 2010. – V. 120, № 2-3. – P. 69-75.
264. Baudry, S. Neural Correlates to the Increase in Maximal Force after Dexamethasone Administration / S. Baudry, G. Motta, A. Botter [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2018. – V. 50, № 2. – P. 218-224.
265. Baumann, H. Exercise training induces transitions of myosin isoform subunits within histochemically typed human muscle fibres / H. Baumann, M. Jaggi, F. Soland // *Pflugers Archiv.* – 1987. – V. 409. – P. 349-360.
266. Bazon, P. Plasmapheresis and BCAA in the therapy of hepatic encephalopathy / P. Bazon // *Therapy of Hepatobiliary Diseases.* – Halle. – 1990. – P. 29.
267. Bettio, L. Modulation of synaptic plasticity by exercise / L. Bettio, J. S. Thacker, C. Hutton [et al.] // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2019. – V. 147. – P. 295-322.
268. Bevier, W. C. Use of continuous glucose monitoring to estimate insulin requirements in patients with type 1 diabetes mellitus during a short course of prednisone / W. C. Bevier, H. C. Zisser, L. Jovanovic [et al.] // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2008. – V. 2. – P. 578-583.
269. Beyer-Mears, A. Dexamethasone preservation of motor function in phospholipase A2-induced caudate lesions / A. Beyer-Mears, A. Barnett // *Exp. Neurol.* – 1980. – V. 68, № 2. – P. 240-248.
270. Bianco, S.D.C. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene / S.D.C. Bianco, J.-B. Peng, H. Takanaga [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2007. – V. 22. – P. 274-285.
271. Bielefeld, P. Present status of cortisone myopathy / P. Bielefeld // *Rev. Med. Interne.* – 1996. – V. 17, № 3. – P. 255-261.
272. Bilaska, A. Lipoic acid – the drug of the future? / A. Bilaska, L. Wlodec // *Pharmacol. Rep.* – 2005. – V. 57. – P. 570-577.
273. Bird, S. J. Critical illness myopathy and polyneuropathy / S. J. Bird, M. M. Rich // *Current Neurology and Neuroscience Reports.* – 2002. – V. 2, № 6. – P. 527-533.
274. Bischo-Ferrari, H. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age / H. Bischo-Ferrari, M. Borchers, F. Gudat [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – V. 19. – P. 265-269.
275. Bitar, M. S. ROS constitute a convergence nexus in the development of IGF1 resistance and impaired wound healing in a rat model of type 2 diabetes / M.S. Bitar, F. Al-Mulla // *Dis. Model. Mech.* – 2012. – V. 5, № 3. – P. 375-388.
276. Black, J. L. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists / J. L. Black, B. G. Oliver, M. Roth // *Chest.* – 2009. – V. 136, № 4. – P. 1095-1100.
277. Bode-Boger, S. M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man / S. M. Bode-Boger // *European Journal of Clinical Pharmacology.* – 2006. – V. 62, Suppl. 13. – P. 91-99.
278. Bodine, S. C. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo / S. C. Bodine, T.N. Stitt, M. Gonzalez [et al.] // *Nat. Cell Biol.* – 2001. – V. 3. – P. 1014-1019.
279. Boger, R. H. The Pharmacodynamics of L-Arginine / R. H. Boger // *J. Nutr.* – 2007. – V. 137. – P. 1650-1655.
280. Boger, R. H. The clinical pharmacology of L-arginine / R. H. Boger, S. M. Bode-Boger // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – V. 41. – P. 79-99.
281. Boland, R. Role of vitamin D in skeletal muscle function / R. Boland // *Endocr. Rev.* — 1986. — V. 7. — P. 434-448.

282. Bolli, R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research / R. Bolli // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001. – V. 33, № 11. – P. 1897-1918.
283. Borba, A. Oral steroids effects on the respiratory muscles function inn severe asthmatic patients / A. Borba, D. Guil, G. Naveso [et al.] // *Rev. Port. Pneumol.* – 2006. – V. 12, № 6. – P. 39-40.
284. Boscaro, M. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome / M. Boscaro, N. Sonino, A. Scarda [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2002. – V. 87, № 8. – P. 3662-3666.
285. Bostrom, P. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / P. Bostrom, J. Wu, M. P. Jedrychowski [et al.] // *Nature.* – 2012. – V. 481, № 7382. – P. 463-468.
286. Bouzat, C. Assigning function to residues in the acetylcholine receptor channel region / C. Bouzat, F. J. Barrantes // *Molecular Membrane Biology.* – 1997. – V. 14. – P. 167-177.
287. Bowes, S. B. Effect of corticosterone on protein degradation in isolated rat soleus and extensor digitorum longus muscles / S. B. Bowes, N. C. Jackson, D. Papachristodoulou [et al.] // *J. Endocrinol.* – 1996. – №3. – P. 501-507.
288. Brank, M. Biogenesis of acetylcholinesterase is impaired, although its mRNA level remains normal, in the glucocorticoid-treated rat skeletal muscle / M. Brank, K. Zajc-Kreft, S. Kreft [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1998. – V. 5, № 251(1-2). – P. 374-381.
289. Brank, M. The influence of chronic treatment with dexamethasone on the acetylcholinesterase activity in rat skeletal muscle / M. Brank, Z. Grubic // *Chem. Biol. Interact.* – 1993. – V. 87, № 1-3. – P. 249-252.
290. Braun, S. Long-term treatment with glucocorticoids increases synthesis and stability of junctional acetylcholine receptors on innervated cultured human muscle / S. Braun, V. Askanas, W. K. Engel [et al.] // *J. Neurochem.* – 1993. – V. 60. – P. 1929-1935.
291. Britto, F. A. REDD1 deletion prevents dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy / F. A. Britto, G. Begue, B. Rossano [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2014. – V. 307, № 11. – P. E983-993.
292. Bronte, V. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism / V. Bronte, P. Zanovello // *Nat. Rev. Immunol.* – 2005. – № 8. – P. 641-654.
293. Brookes, P. S. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle / P. S. Brookes, Y. Yoon, J. L. Rob'otham [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2004. – V. 287. – P. C817-C833.
294. Brown, D. M. Effect of sodium 4-phenylbutyrate on Clenbuterol-mediated muscle growth / D. M. Brown, S. Jones, Z.C.T.R. Daniel [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – V. 13, № 7. – P. e0201481.
295. Brucle, I. N. «Not only...but also»: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus / I. N. Brucle // *Rheumatology (Oxford).* – 2005. – V. 44, №12. – P. 1492-1502.
296. Brunner, H. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / H. Brunner, J. R. Cockcroft, J. Deanfield // *J. Hypertens.* – 2005. – V. 23, № 2. – P. 233-246.
297. Bu, J. Effects of pregnenolone intervention on the cholinergic system and synaptic protein 1 in aged rats / J. Bu, H. Zu // *Int. J. Neurosci.* – 2014. – V. 124, № 2. – P. 117-124.
298. Buitrago, C. G. Activation of RAF-1 through Ras and protein kinase C mediates 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ regulation of the mitogen-activated protein kinase pathway in muscle cells / C. G. Buitrago, V. Pardo, A. R. de Boland [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – V. 278, № 4. – P. 2199-2205.
299. Bukharaeva, E. Protein kinase A cascade regulates quantal release dispersion at frog muscle endplate / E. Bukharaeva, D. Samigullin, E. Nikolsky [et al.] // *J. Physiol.* – 2002. – V. 538, Pt 3. – P. 837-848.
300. Bulley, S. Reciprocal regulation between taurine and glutamate response via Ca²⁺-dependent pathways in retinal third-order neurons / S. Bulley, W. Shen // *Journal of Biomedical Science.* – 2010. – V. 17, Suppl. 1. – P. S5.
301. Bulygina, V. V. BDNF protein expression in the hippocampus following exposure of rats to forced swimming stress / V. V. Bulygina, G. T. Shishkina, I. V. Berezova [et al.] // *Dokl. Biol. Sci.* – 2011. – V. 437. – P. 82-84.
302. Burke, S. J. One week of continuous corticosterone exposure impairs hepatic metabolic flexibility, promotes islet β -cell proliferation, and reduces physical activity in male C57BL/6 J mice / S. J. Burke, H. M. Batdorf, T.-Y. Huang [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – V. 195. – P. 105468.
303. Burniston, J. G. Beta2-Adrenergic receptor stimulation in vivo induces apoptosis in the rat heart and soleus muscle / J. G. Burniston, L. B. Tan, D. F. Goldspink // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2005. – V. 98, № 4. – P. 1379-1386.
304. Burnstock, G. Purinergic signalling in the musculoskeletal system / G. Burnstock, T. R. Arnett, I. R. Orriss // *Purinergic Signal.* – 2013. – V. 9, № 4. – P. 541-572.

305. Busquets, S. Formoterol treatment downregulates the myostatin system in skeletal muscle of cachectic tumour-bearing rats / S. Busquets, M. Toledo, E. Marmonti [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2012. – V. 3, № 1. – P. 185-189.
306. Busquets, S. Anticachectic effects of formoterol: a drug for potential treatment of muscle wasting / S. Busquets, M. T. Figueras, G. Fuster [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – V. 64, № 18. – P. 6725-6731.
307. Cabrales, P. Exogenous nitric oxide induces protection during hemorrhagic shock / P. Cabrales, A. G. Tsai, M. Intaglietta // *Resuscitation.* – 2009. – V. 80, № 6. – P. 707-712.
308. Cai, J.-G. Cytotoxicity of malondialdehyde and cytoprotective effects of taurine via oxidative stress and PGC-1 α signal pathway in C2C12 cells / J.-G. Cai, L.-M. Luo, H. Tang [et al.] // *Molecular Biology.* – 2018. – V. 52, № 4. – P. 532-542.
309. Cai, X. α -Ketoglutarate prevents skeletal muscle protein degradation and muscle atrophy through PHD3/ADRB2 pathway / X. Cai, Y. Yuan, Z. Liao [et al.] // *FASEB J.* – 2018. – V. 32, № 1. – P. 488-499.
310. Cairns, S.P. β -Adrenergic modulation of skeletal muscle contraction: key role of excitation-contraction coupling / S.P. Cairns, F. Borrani // *J. Physiol.* – 2015. – V. 593, № 21. – P. 4713-4727.
311. Cameron, R. B. Structural and pharmacological basis for the induction of mitochondrial biogenesis by formoterol but not clenbuterol / R. B. Cameron, C. C. Beeson, R. G. Schnellmann // *Sci. Rep.* – 2017. – V. 7, № 1. – P. 10578.
312. Camiolo, G. α -Lipoic Acid Reduces Iron-induced Toxicity and Oxidative Stress in a Model of Iron Overload / G. Camiolo, D. Tibullo, C. Giallongo [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – V. 20, № 3. – P. E609.
313. Campos, J. C. Beta (2)-adrenoceptor activation improves skeletal muscle autophagy in neurogenic myopathy / J. C. Campos, L. M. Baehr, N. D. Ferreira [et al.] // *FASEB J.* – 2020. – V. 34, № 4. – P. 5628-5641.
314. Canepari, M. Structural and molecular adaptations to dexamethasone and unacylated ghrelin administration in skeletal muscle of the mice / M. Canepari, V. Agoni, L. Brocca [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2018. – V. 69, № 2. – P. 283-296.
315. Capatina, C. Short-term Administration of Alphacalcidol is Associated with More Significant Improvement of Muscular Performance in Women with Vitamin D Deficiency Compared to Native Vitamin D / C. Capatina, A. Caragheorghopol, M. Berteanu [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2016. – V. 124, № 8. – P. 461-465.
316. Carmeli, E. High intensity exercise increases expression of matrix metalloproteinase in fast skeletal muscle fibres / E. Carmeli, M. Moas, S. Lennon [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2005. – V. 90. – P. 613-619.
317. Cassol, V. Growth retardation, without alteration of food consumption, in young rats treated with glucocorticoid in neonatal period / V. Cassol, V. I. Goudochnikov // *Revista Contexto & Saude (Ijuí).* – 2001. – V. 1, № 1. – P. 113-120.
318. Castellero, E. Suppression of atrogen-1 and MuRF1 prevents dexamethasone-induced atrophy of cultured myotubes / E. Castellero, N. Alamdari, S. H. Lecker [et al.] // *Metabolism.* – 2013. – V. 62, № 10. – P. 1495-1502.
319. Castellero, E. PPARbeta/delta regulates glucocorticoid- and sepsis-induced FoxO1 activation and muscle wasting / E. Castellero, N. Alamdari, Z. Aversa [et al.] // *PLoS One.* – 2013a. – V. 8, № 3. – P. e59726.
320. Casuso, R. A. Glucocorticoids improve high-intensity exercise performance in humans / R. A. Casuso, L. Melskens, T. Bruhn [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2014. – V. 114, № 2. – P. 419-424.
321. Cato, A. C. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways / A. C. Cato, A. Nestl, S. Mink // *Sci. STKE.* – 2002. – V. 138. – P. re9.
322. Ceglia, L. Vitamin D and its role in skeletal muscle / L. Ceglia // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2009. – Vol. 12. – P. 628-633.
323. Cestaro, B. Effects of arginine, S-adenosylmethionine and polyamines on nerve regeneration / B. Cestaro // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* – 1994. – V. 154. – P. 32-41.
324. Chae, C. H. The combination of alpha-lipoic acid supplementation and aerobic exercise inhibits lipid peroxidation in rat skeletal muscles / C. H. Chae, C. H. Shin, H. T. Kim // *Nutr. Res.* – 2008. – V. 28, № 6. – P. 399-405.
325. Chang, J. S. Irisin prevents dexamethasone-induced atrophy in C2C12 myotubes / J. S. Chang, I. D. Kong // *Pflugers Arch.* – 2020. – V. 472, № 4. – P. 495-502.
326. Chang, L. Taurine protected myocardial mitochondria injury induced by hyperhomocysteinemia in rats / L. Chang, J. Xu, F. Yu [et al.] // *Amino Acids.* – 2004. – V. 27, № 1. – P. 37-48.
327. Chaudhry, A. A. Differential effects of growth hormone and alpha calcidol on trabecular and cortical bones in hypophysectomized rats / A. A. Chaudhry, M. Castro-Magana, J. F. Aloia [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2009. – V. 65, № 4. – P. 403-408.
328. 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.

- Prosperre // *Biomed. Lett.* – 1994. – № 196. – P. 303-310.
329. Chel, V. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents / V. Chel, H. A. Wijnhoven, J. H. Smit // *Osteoporos. Int.* – 2008. – V. 19. – P. 663-671.
330. Chen, C. Effect of Quercetin on Dexamethasone-Induced C2C12 Skeletal Muscle Cell Injury / C. Chen, J. S. Yang, C. C. Lu [et al.] // *Molecules.* – 2020. – V. 25, № 14. – P. 3267.
331. Chen, K. Transcription factor E2F-associated phosphoprotein (EAPP), RAM2/CDCA7L/JPO2 (R1), and simian virus 40 promoter factor 1 (Sp1) cooperatively regulate glucocorticoid activation of monoamine oxidase B / K. Chen, X. M. Ou, J. B. Wu [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2011. – V. 79, № 2. – P. 308-317.
332. Chen, P. Dietary lipoic acid influences antioxidant capability and oxidative status of broilers / P. Chen, Q. G. Ma, C. Ji [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2011. – V. 12, № 12. – P. 8476-8488.
333. Chen, S. W. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis / S. W. Chen, Y. X. Chen, J. Shi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – V. 51. – P. 2225-2234.
334. Cheong, S. H. Antidiabetic effect of taurine in cultured rat skeletal l6 myotubes / S. H. Cheong, K. J. Chang // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2013. – V. 775. – P. 311-320.
335. Chiu, H. C. Preventing muscle wasting by osteoporosis drug alendronate in vitro and in myopathy models via sirtuin-3 down-regulation / H.C. Chiu, C.Y. Chiu, R.S. Yang [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2018. – V. 9, № 3. – P. 585-602.
336. Choe, M.-A. Effect of DHEA administration alone or exercise combined with DHEA before steroid treatment on rat hindlimb muscles / M.-A. Choe, G.-J. An // *J. Korean Acad. Nurs.* – 2009. – V. 39, № 3. – P. 321-328.
337. Chowdhury, R. Vitamin D and risk of cause specific death: Systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies / R. Chowdhury, S. Kunutsor, A. Vitezova [et al.] // *BMJ.* – 2014. – V. 348. – P. g1903.
338. Chromiak, J. A. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy in vitro is attenuated by mechanical stimulation / J.A. Chromiak, H. H. Vandenburg // *Amer. J. Physiol.* – 1992. – V. 262, № 6. – P. C1471-C1477.
339. Chrousos, G. P. Glucocorticoid action networks – an introduction to systems biology / G. P. Chrousos, E. Charmandari, T. Kino // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – V. 89. – P. 563-564.
340. Chrysis, D. Divergent regulation of proteasomes by insulin-like growth factor I and growth hormone in skeletal muscle of rats made catabolic with dexamethasone / D. Chrysis, J. Zhang, L. E. Underwood // *Growth Horm. IGF Res.* – 2002. – V. 12, № 6. – P. 434-441.
341. Clarke, B. A. The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle / B. A. Clarke, D. Drujan, M. S. Willis [et al.] // *Cell Metab.* – 2007. – V. 6, № 5. – P. 376-385.
342. Close, G. L. New strategies in sport nutrition to increase exercise performance / G. L. Close, D. L. Hamilton, A. Philp [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2016. – V. 98. – P. 144-158.
343. Close, G. L. Assessment of vitamin D concentration in non-supplemented professional athletes and Healthy adults during the winter months in the UK: implications for skeletal muscle function / G. L. Close, J. Russell, J. N. Cobley [et al.] // *J. Sports Sci.* – 2013. – V. 31. – P. 344-353.
344. Colao, A. Persisence of Increased Cardiovascular Risk in Patients with Cushing's Disease after Five Years of Successful Cure / A. Colao, R. Pivonello, S. Spiezia [et al.] // *The Journ. Of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 1997. – V. 84, №8. – P. 2664-2672.
345. Conte Camerino, D. Taurine and skeletal muscle disorders / D. Conte Camerino, D. Tricarico, S. Pierno [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2004. – V. 29, № 1. – P. 135-142.
346. Conte Camerino, D. Effect of taurine on chloride conductance and excitability of rat skeletal muscle fibers / D. Conte Camerino, F. Franconi, M. Mambrini [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1987. – V. 217. – P. 207-216.
347. Conte, T. C. The beta2-adrenoceptor agonist formoterol improves structural and functional regenerative capacity of skeletal muscles from aged rat at the early stages of postinjury / T. C. Conte, L. H. Silva, M. T. Silva [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2012. – V. 67, № 5. – P. 443-455.
348. Conway-Campbell, B. L. Molecular dynamics of ultradian glucocorticoid receptor action / B. L. Conway-Campbell, J. R. Pooley, G. L. Hager [et al.] // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2012. – V. 348, № 2. – P. 383-393.
349. Coppey, L. J. Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve / L. J. Coppey, J. S. Gellert, E. P. Davidson [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – V. 50. – P. 1927-1937.
350. Corrigan, C. J. Role of T-lymphocytes and lymphokines / C. J. Corrigan, A. B. Kay // *Br. Med.*

- Bull. – 1992. – V. 48. – P. 72-84.
351. Cotton, J. M. Effects of nitric oxide synthase inhibition on basal function and the force-frequency relationship in the normal and failing human heart in vivo / J. M. Cotton, M. T. Kearney, P. A. MacCarthy [et al.] // *Circulation*. – 2001. – V. 104, № 19. – P. 2318-2323.
 352. Cozzoli, A. Evaluation of potential synergistic action of a combined treatment with alpha-methyl-prednisolone and taurine on the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy / A. Cozzoli, J. F. Rolland, R. F. Caporosso [et al.] // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2011. – V. 37. – P. 243-256.
 353. Criswell, D. S. Clenbuterol-induced fiber type transition in the soleus of adult rats / D. S. Criswell, S. K. Powers, R. A. Herb // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* – 1996. – V. 74, № 5. – P. 391-396.
 354. Croxtall, J. D. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells / J. D. Croxtall, P. T. van Hal, Q. Choudhury [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – V. 135, № 2. – P. 511-519.
 355. Cruz-Topete, D. One hormone, two actions: anti- and pro-Inflammatory effects of glucocorticoids / D. Cruz-Topete, J. A. Cidlowski // *Neuroimmunomodulation*. – 2015. – V. 22, № 1-2. – P. 20-32.
 356. Cuong, T. T. Glucocorticoid receptor agonist compound K regulates dectin-1-dependent inflammatory signaling through inhibition of reactive oxygen species / T. T. Cuong, Y. Chul-Su, Y. Jae-Min [et al.] // *Life Sciences*. – 2009. – V. 85. – P. 625-633.
 357. Czerwinski, S. M. Myosin heavy chain turnover and glucocorticoid deterrence by exercise in muscle / S. M. Czerwinski, R. Zak, T. T. Kurowski // *J. Appl. Physiol.* – 1989. – №6. – P. 2311-2315.
 358. Dahlquist, D. T. Plausible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery / D. T. Dahlquist, B. P. Dieter, M. S. Koehle // *J. Intern. Soc. Sports Nutrition*. – 2015. – V. 12. – P. 33-45.
 359. Danese, E. Physical Exercise and DNA Injury: Good or Evil? / E. Danese, G. Lippi, F. Sanchis-Gomar [et al.] // *Adv. Clin. Chem.* – 2017. – V. 81. – P. 193-230.
 360. Danzi, S. Thyroid hormone and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // *Med. Clin. North Am.* – 2012. – V. 96, № 2. – P. 257-268.
 361. David, W. S. EMG findings in acute myopathy with status asthmaticus, steroids and paralytics. Clinical and electrophysiologic correlation / W. S. David, C. L. Roehr, J. W. Leatherman // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* – 1998. – V. 38, № 6. – P. 371-376.
 362. Dawson, R. Jr. The cytoprotective role of taurine in exercise-induced muscle injury / R. Jr. Dawson, M. Biasetti, S. Messina [et al.] // *Amino Acids*. – 2002. – V. 22, № 4. – P. 309-324.
 363. de Alcantara Borba, D. Can IGF-1 Serum Levels Really be Changed by Acute Physical Exercise? A Systematic Review and Meta-Analysis / D. de Alcantara Borba, E. da Silva Alves, J. Paulo Pereira Rosa [et al.] // *J. Phys. Act Health*. – 2020. – V. 17, № 5. – P. 575-584.
 364. Decramer, M. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease / M. Decramer, V. de Bock, R. Dom // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – V. 153, № 6. – P. 1958-1964.
 365. Decramer, M. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / M. Decramer, K. J. Stas // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – V. 146, № 3. – P. 800-802.
 366. Degens, H. Age-related skeletal muscle dysfunction: causes and mechanisms / H. Degens // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* – 2007. – V. 7, № 3. – P. 246-252.
 367. de Guia, R.M. Glucocorticoid hormones and energy homeostasis / R. M. de Guia, A. J. Rose, S. Herzig // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2014. – V. 19. – P. 117-128.
 368. Dekhuijzen, P. N. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered / P. N. Dekhuijzen, M. Decramer // *Eur. Respir. J.* – 1992. – V. 5, № 8. – P. 997-1003.
 369. de Kloet, E. R. Stress, genes and the mechanism of programming the brain for later life / E. R. de Kloet, R. M. Sibug, F. M. Helmerhorst [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2005. – V. 29. – P. 271-281.
 370. De Luca, A. Taurine: the appeal of a safe amino acid for skeletal muscle disorders / A. De Luca, S. Pierno, D. C. Camerino // *J. Transl. Med.* – 2015. – V. 13. – P. 243.
 371. De Luca, A. Enhanced dystrophic progression in mdx mice by exercise and beneficial effects of taurine and insulin-like growth factor-1 / A. De Luca, S. Pierno, A. Liantonio [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – V. 304, № 1. – P. 453-463.
 372. De Luca, A. Effect of taurine depletion on excitation-contraction coupling and Cl⁻ conductance of rat skeletal muscle / A. De Luca, S. Pierno, D. Conte Camerino // *Eur. J. Pharmacol.* – 1996. – V. 296. – P. 215-222.

373. de Melo Coelho, F. G. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly / F. G. de Melo Coelho, S. Gobbi, C. A. Almeida Andreatto [et al.] // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2013. – V. 56, № 1. – P. 10-15.
374. Dengler, R. Corticosteroids and neuromuscular transmission: electrophysiological investigation of the effects of prednisolone on normal and anticholinesterasetreated neuromuscular junction / R. Dengler, R. Rudel, J. Warelas [et al.] // *Pflugers Arch.* – 1979. – V. 380, № 2. – P. 145-151.
375. De Nijs, R. N. Prevention and treatment of glucocorticoidinduced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies / R. N. De Nijs, J. W. Jacobs, A. Algra [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2004. – V. 15, № 8. – P. 589-602.
376. de Swert, L. F. Myopathy in children receiving highdose inhaled fluticasone / L. F. de Swert, C. Wouters, F. de Zegher // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 350, № 11. – P. 1157-1159.
377. Diaz-Herreral, P. Effect of high-intensity running in rectus femoris muscle fiber in rats / P. Diaz-Herreral, J. M. Garcia-Castellano, A. Torres [et al.] // *J. of Orthopaedic research.* – 2001. – V. 19. – P. 229-232.
378. Ding, S. An Overview of Muscle Atrophy / S. Ding, Q. Dai, H. Huang [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – V. 1088. – P. 3-19.
379. Dinneen, S. Effects of the normal nocturnal rise in cortisol on carbohydrate and fat metabolism in IDDM / S. Dinneen, A. Alzaid, J. Miles [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1995. – V. 268, 4 Pt 1. – P. E595-E603.
380. Djaldetti, M. Ultrastructural observations in myopathy complicating Cushing's disease / M. Djaldetti, U. Gafter, P. Fishman // *Amer. J. Med. Sci.* – 1977. – V. 273, №3. – P. 273-277.
381. Dlouha, H. The effect of cortisol on the excitability of the rat muscle fibre membrane and neuromuscular transmission / H. Dlouha, F. Vyskocil // *Physiol. Bohemoslov.* – 1979. – V. 28, № 6. – P. 485-494.
382. Dobnig, H. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality / H. Dobnig, S. Pilz, H. Scharnagl [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – V. 168, № 12. – P. 1340-1349.
383. Dodd, S. L. Effects of clenbuterol on contractile and biochemical properties of skeletal muscle / S. L. Dodd, S. K. Powers, I. S. Vrabis [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1996. – V. 28. – P. 669-676.
384. Dodt, C. Acute suppression of muscle sympathetic nerve activity by hydrocortisone in humans / C. Dodt, B. Keyser, M. Molle // *Hypertension.* – 2000. – № 3. – P. 758-763.
385. Dreyer, F. Drug-receptor interaction at the frog neuromuscular junction / F. Dreyer, K. Peper, R. Sterz [et al.] // *Prog. Brain. Res.* – 1979. – V. 49. – P. 213-223.
386. Drozdowski, L. Dexamethasone and GLP-2 given to lactating rat dams influence glucose uptake in suckling and postweanling offspring / L. Drozdowski, C. Iordache, M. T. Clandinin [et al.] // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2009. – V. 33, № 4. – P. 433-439.
387. Dukas, L. Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls / L. Dukas, E. Schacht, M. Runge [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 2010. – V. 60, № 8. – P. 519-525.
388. Duman, R. S. A neurotrophic model for stress-related mood disorders / R. S. Duman, L. M. Monteggia // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – V. 59. – P. 1116-1127.
389. Duncan, N. D. Deleterious effects of chronic clenbuterol treatment on endurance and sprint exercise performance in rats / N. D. Duncan, D. A. Williams, G. S. Lynch // *Clin. Sci. (Lond).* – 2000. – V. 98. – P. 339-347.
390. Dupont-Versteegden, E. E. Mechanisms leading to restoration of muscle size with exercise and transplantation after spinal cord injury / E. E. Dupont-Versteegden, R. J. L. Murphy, J. D. Houle [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2000. – V. 279. – P. C1677-C1684.
391. Dupont-Versteegden, E. E. Activated satellite cells fail to restore myonuclear number in spinal cord transected and exercised rats / E. E. Dupont-Versteegden, R. J. L. Murphy, J. D. Houle [et al.] // *Am. J. Cell. Physiol.* – 1999. – V. 277. – P. C589-C597.
392. Dutt, V. Skeletal muscle atrophy: Potential therapeutic agents and their mechanisms of action / V. Dutt, S. Gupta, R. Dabur [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2015. – V. 99. – P. 86-100.
393. Ebrahimi, M. Effect of vitamins B1, B6, and B12 (Neurobion) on Diisopropylfluorophosphate-induced Delayed Neuropathy in Mice / M. Ebrahimi, M. J. Khoushnoud, M. Zia-Behbahan // *Iran. J. Pharm. Res.* – 2018. – V. 17, № 3. – P. 1116-1124.
394. Edwards, H. E. The impact of corticosteroids on the developing animal / H. E. Edwards, W. M. Burnham // *Pediatr. Res.* – 2001. – V. 50. – P. 433-440.
395. Edwards, R. H. T. Fatigue of long duration in human muscle after exercise / R. H. T. Edwards, D. K.

- Hill, D. A. Jones [et al.] // *Journal of Physiology*. – 1977. – V. 272. – P. 769-778.
396. Eisemann, J. H. Effects of dietary clenbuterol on metabolism of the hindquarters in steers / J. H. Eisemann, G. B. Huntington, C. L. Ferrell // *J. Anim. Sci.* – 1987. – V. 66. – P. 342-353.
397. Ekstrand, A. The effect of (steroid) immunosuppression on skeletal muscle glycogen metabolism in patients after kidney transplantation / A. Ekstrand, C. Schalin-Jääntti, M. Löfman [et al.] // *Transplantation*. – 1996. – V. 61, № 6. – P. 889-893.
398. Elattar, S. The protective effect of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and metformin on liver in type 2 diabetic rats / S. Elattar, S. Estaphan, E. A. Mohamed [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – V. 173. – P. 235-244.
399. El-Senousey, H. K. Effects of dietary vitamin C, vitamin E, and alpha-lipoic acid supplementation on the antioxidant defense system and immune-related gene expression in broilers exposed to oxidative stress by dexamethasone / H. K. El-Senousey, B. Chen, J.Y. Wang [et al.] // *Poult. Sci.* – 2018. – V. 97, № 1. – P. 30-38.
400. Emery, P. W. Chronic effects of beta 2-adrenergic agonists on body composition and protein synthesis in the rat / P. W. Emery, N. J. Rothwell, M. J. Stock // *Biosci. Rep.* – 1984. – № 4. – P. 83-91.
401. Endo, I. Deletion of Vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors / Endo I., Inoue D., Mitsui T. [et al.] // *Endocrinology*. – 2003. – V. 144. – P. 5138-5144.
402. Erem, C. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels / C. Erem, I. Nuhoglu, M. Yilmaz [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2009. – V. 32, № 2. – P. 169-174.
403. Erikson, L. S. BCAA in the treatment of hepatic encephalopathy / L. S. Erikson / Eds. J. Rodes, V. Arroyo // *Therapy of liver diseases*. – Doyma, 1992. – P. 292-301.
404. Evangelista, A. M. Direct regulation of striated muscle myosins by nitric oxide and endogenous nitrosothiols / A. M. Rao, V. S. Evangelista, A. R. Filo [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – № 18. – V. 5, № 6. – P. e11209.
405. Everts, M. F. Effects of adrenaline on excitation-induced stimulation of the sodium-potassium pump in rat skeletal muscle / M. F. Everts, K. Retterstol, T. Clausen // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 1988. – V. 134. – P. 189-198.
406. Facchinetti, M. M. Calcitriol transmembrane signaling: regulation of rat muscle phospholipase D activity / M. M. Facchinetti, R. Boland, A. R. de Boland // *J. Lipid Res.* – 1998. – V. 39. – P. 197-204.
407. Faggiano, A. Sulfur amino acids in Cushing's disease: insight in homocysteine and taurine levels in patients with active and cured disease / A. Faggiano, D. Melis, R. Alfieri [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – V. 90. – P. 6616-6622.
408. Falduto, M. T. Antagonism by glucocorticoids and exercise on expression of glutamine synthetase in skeletal muscle / M. T. Falduto, R. C. Hickson, A. P. Young // *FASEB Journal*. – 1989. – № 14. – P. 2623-2628.
409. Fappi, A. Skeletal Muscle Response to Deflazacort, Dexamethasone and Methylprednisolone / A. Fappi, J. C. Neves, L. N. Sanches [et al.] // *Cells*. – 2019. – V. 8, № 5. – P. 406.
410. Fappi, A. Omega-3 multiple effects increasing glucocorticoid-induced muscle atrophy: autophagic, AMPK and UPS mechanisms / A. Fappi, J. C. Neves, K. A. Kawasaki [et al.] // *Physiol. Rep.* – 2019a. – V. 7, № 1. – P. e13966.
411. Fappi, A. The effects of omega-3 fatty acid supplementation on dexamethasone-induced muscle atrophy / A. Fappi, T. S. Godoy, J. R. Maximino [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – V. 2014. – P. 961438.
412. Farid, M. Effects of dietary curcumin or N-acetylcysteine on NF-kappaB activity and contractile performance in ambulatory and unloaded murine soleus / M. Farid, M. B. Reid, Y. P. Li [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond.)*. – 2005. – V. 2. – P. 20.
413. Fasshauer, M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / M. Fasshauer, R. Paschke // *Diabetologia*. – 2003. – V. 46, № 12. – P. 1594-1603.
414. Favero, G. A comparison of melatonin and alpha-lipoic acid in the induction of antioxidant defences in L6 rat skeletal muscle cells / G. Favero, L. F. Rodella, L. Nardo [et al.] // *Age (Dordr.)*. – 2015. – V. 37, № 4. – P. 9824.
415. Fazeli, P. K. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans / P. K. Fazeli, M. Lun, S. M. Kim [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2015. – V. 125. – P. 4601-4611.
416. Fedor, M. E. Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity / M. E. Fedor, A. Rubinstein // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – № 1. – P. 113-116.
417. Fernandez-Sola, J. Patients with chronic glucocorticoid treatment develop changes in muscle glycogen metabolism

- /J. Fernandez-Sola, R. Cusso, C. Picado [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1993. – V. 117, № 1-2. – P. 103-106.
418. Fiacadori, F. Oral dietary supplementation by BCAA in cirrotics with negative nitrogen balance / F. Fiacadori, F. Ghinneli, G. Pedritti // *Frontiers of Gastrointestinal Res.* – 1986. – V. 9. – P. 227-235.
419. Fiebeler, A. Mineralocorticoid receptor affects AP-1 and nuclear factor- κ B activation in angiotensin II-induced cardiac injury / A. Fiebeler, F. Schmidt, D. N. Muller [et al.] // *Hypertension.* – 2001. – V. 37. – P. 787-793.
420. Fischer, D. The gene expression of ubiquitin ligase E3a is upregulated in skeletal muscle during sepsis in rats – potential role of glucocorticoids / D. Fischer, X. Sun, G. Gang // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 2000. – №2. – P. 504-508.
421. Fuster, G. Are peroxisome proliferator-activated receptors involved in skeletal muscle wasting during experimental cancer cachexia? Role of beta2-adrenergic agonists / G. Fuster, S. Busquets, E. Ametller [et al.] // *Cancer Res.* – 2007. – V. 67, № 13. – P. 6512-6519.
422. Gabdrakhmanov, A. I. ATP-induced changes in rat skeletal muscle contractility / A. I. Gabdrakhmanov, A. E. Khairullin, S. N. Grishin [et al.] // *Int. J. Risk Saf. Med.* – 2015. – V. 27, Suppl. 1. – P. S82-S83.
423. Galan, B. S. Effects of taurine on markers of muscle damage, inflammatory response and physical performance in triathletes / B. S. Galan, F. G. Carvalho, P. C. Santos [et al.] // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* – 2018. – V. 58, № 9. – P. 1318-1324.
424. Galea, V. The number and relative size of motor unites estimated by computer / V. Galea, H. De Bruin, R. Cavašin [et al.] // *Muscle and Nerve.* – 1991. – V. 14. – P. 1123-1130.
425. Galloway, S. D. Seven days of oral taurine supplementation does not increase muscle taurine content or alter substrate metabolism during prolonged exercise in humans / S. D. Galloway, J. L. Talanian, A. K. Shoveller [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – V. 105. – P. 643-651.
426. Gametchu, B. Size and steroid-binding characterization of membrane-associated glucocorticoid receptor in S-49 lymphoma cells / B. Gametchu, C. S. Watson, D. Pasko // *Steroids.* – 1991. – V. 56, № 8. – P. 402-410.
427. Gardner, D. G. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology / Gardner D.G., Shoback D. (ed.). – 10th ed. – New York: McGraw-Hill Medical, 2018. – 938 p.
428. Gauthier, G. F. Skeletal muscle fiber types / In: Engel A.G., Banker B.Q., eds. *Myology. Basic and clinical.* – New York, NY: McGraw-Hill, 1986. – P. 255-283.
429. Gayan-Raamirez, G. The effect of corticotherapy on respiratory muscles / G. Gayan-Raamirez, M. Decraamer // *Rev. Mal. Respir.* – 1998. – V. 15, № 1. – P. 33-41.
430. Gehrig, S. M. Making fast-twitch dystrophic muscles bigger protects them from contraction injury and attenuates the dystrophic pathology / S. M. Gehrig, R. Koopman, T. Naim [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2010. – V. 176, № 1. – P. 29-33.
431. Geng, H. MicroRNA 322 Aggravates Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy by Targeting IGF1R and INSR / H. Geng, Q. Song, Y. Cheng [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, № 3. – P. 1111.
432. Gerbaix, M. Visceral fat mass determination in rodent: validation of dual-energy x-ray absorptiometry and anthropometric techniques in fat and lean rats / M. Gerbaix, L. Metz, E. Ringot [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2010. – V. 9. – Article number: 140.
433. Ghinis-Hozumi, Y. Effect of resveratrol and lipoic acid on sirtuin-regulated expression of metabolic genes in bovine liver and muscle slice cultures / Y. Ghinis-Hozumi, L. González-Dávalos, A. Antaramian [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2015. – V. 93, № 8. – P. 3820-3831.
434. Gilad, G. M. Neurochemical evidence for agmatine modulation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxicity / G. M. Gilad, V. H. Gilad, J. P. Finberg [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2005. – V. 30. – P. 713-719.
435. Gilson, H. Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy / H. Gilson, O. Schakman, L. Combaret [et al.] // *Endocrinology.* – 2007. – V. 148, № 1. – P. 452-460.
436. Giniatullin, A. R. Effect of hydrocortisone on atp receptors in the neuromuscular junction of the frog / A. R. Giniatullin, S. N. Grishin, R. A. Giniatullin // *Neurophysiology.* – 2000. – V. 32, № 3. – P. 217.
437. Gladwin, M. T. The biochemistry of nitric oxide, nitrite and hemoglobin: role in blood flow regulation / M. T. Gladwin, J. H. Crawford, R. P. Patel // *Free radical biology and medicine.* – 2004. – V. 36, № 6. – P. 707-717.
438. Glass, D. J. PI3 kinase regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy / D. J. Glass // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2010. – V. 346. – P. 267-278.
439. Gloor, S. M. Relevance of Na⁺, K⁺-ATPase to local extracellular potassium homeostasis and modulation of synaptic transmission / S. M. Gloor // *FEBS Lett.* – 1997. – V. 412. – P. 1-4.

440. Goh, A. Y. Acute myopathy after status asthmaticus: steroids, myorelaxants or carbon dioxide? / A. Y. Goh, P. W. Chan // *Respirology*. – 1999. – V. 4, № 1. – P. 97-99.
441. Goldsmith, D. J. Vascular calcification in long-term hemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis / D. J. Goldsmith, A. Covic, P. A. Sambrook [et al.] // *Nephron*. – 1997. – V. 77, № 1. – P. 37-43.
442. Gomez-Cabrera, M. C. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training / M. C. Gomez-Cabrera, E. Domenech, J. Viña // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – V. 44, №2. – P. 126-131.
443. Gómez-SanMiguel, A. B. Formoterol decreases muscle wasting as well as inflammation in the rat model of rheumatoid arthritis / A. B. Gómez-SanMiguel, C. Gomez-Moreira, M. P. Nieto-Bona [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2016. – V. 310, № 11. – P. E925-E937.
444. Gonçalves, D. A. Insulin/IGF1 signalling mediates the effects of beta(2) -adrenergic agonist on muscle proteostasis and growth / D. A. Gonçalves, W. A. Silveira, L. H. Manfredi [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2019. – V. 10, № 2. – P. 455-475.
445. Gong, H. Dexamethasone rapidly inhibits glucose uptake via non-genomic mechanisms in contracting myotubes / H. Gong, L. Liu, C. X. Ni [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2016. – V. 603. – P. 102-109.
446. Goodman, C. A. Taurine supplementation increases skeletal muscle force production and protects muscle function during and after high-frequency in vitro stimulation / C. A. Goodman, D. Horvath, C. Stathis [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – V. 107. – P. 144-154.
447. Gorini, G. Irreversible plasma and muscle protein oxidation and physical exercise / G. Gorini, T. Gamberi, T. Fiaschi [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2019. – V. 53, № 2. – P. 126-138.
448. Gould, E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress / E. Gould, P. Tanapat, B. S. McEwen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95, № 6. – P. 3168-3171.
449. Goulding, N. J. The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation – a four-ring circus // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2004. – V. 4, № 6. – P. 629-636.
450. Grimm, M. O. W. Vitamin D and Its Analogues Decrease Amyloid- β (A β) Formation and Increase A β -Degradation / M. O. W. Grimm, A. Thiel, A. A. Lauer [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – V. 18, № 12. – P. E2764.
451. Grishin, S. N. Synaptic organization of tonic motor units in vertebrates / S. N. Grishin, A. U. Ziganshin // *Biochemistry (Moscow). Suppl. Ser. A: Membrane and Cell Biology*. – 2015. – V. 9, № 1. – P. 13-20.
452. Grishin, S. Mechanisms of ATP action on motor nerve terminals at the frog neuromuscular junction / S. Grishin, A. Shakirzyanova, A. Giniatullin [et al.] // *Eur. J. Neuroscience*. – 2005. – V. 21, № 5. – P. 1271-1279.
453. Gröber, U. Vitamin D–Die Heilkraft des Sonnenvitamins. 4. / U. Gröber, M. F. Holick. – Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2020. – 490 p.
454. Gröber, U. Vitamin D Die Heilkraft des Sonnenvitamins / U. Grober, F. Michael. – Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2015. – 340 p.
455. Gross, K. L. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair / K. L. Gross, J. A. Cidlowski // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2008. – V. 19. – P. 331-339.
456. Gruener, R. Corticosteroids: effects on muscle membrane excitability / R. Gruener, L. Z. Stern // *Arch. Neurol.* – 1972. – V. 26, № 2. – P. 181-185.
457. Gupte, A. A. Lipoic acid increases heat shock protein expression and inhibits stress kinase activation to improve insulin signaling in skeletal muscle from high-fat-fed rats / A. A. Gupte, G. L. Bomhoff, J. K. Morris [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2009. – V. 106, № 4. – P. 1425-1434.
458. Ha, T. N. Effects of terbutaline on force and intracellular calcium in slow-twitch skeletal muscle fibres of the rat / T. N. Ha, G. S. Posterino, M. W. Fryer // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – V. 126, № 8. – P. 1717-1724.
459. Ha, Y. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy / Y. Ha, K. H. Lee, S. Jung [et al.] // *Lupus*. – 2011. – V. 20, № 10. – P. 1027-1034.
460. Haber, R. S. Role of glucose transporters in glucocorticoid-induced insulin resistance GLUT4 isoform in rat skeletal muscle is not decreased by dexamethasone / R. S. Haber, S. P. Weinstein // *Diabetes*. – 1992. – № 6. – P. 728-735.
461. Hadi, A. The effect of L-arginine supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / A. Hadi, A. Arab, S. Moradi [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2019. – V. 122, № 9. – P. 1021-1032.
462. Hafezi-Moghadam, A. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by

- non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase / A. Hafezi-Moghadam, T. Simoncini, Z. Yang [et. al.] // *Nat. Med.* – 2002. – V. 8, № 5. – P. 473-479.
463. Hagg, A. Using AAV vectors expressing the beta2-adrenoceptor or associated Galpha proteins to modulate skeletal muscle mass and muscle fibre size / A. Hagg, T. D. Colgan, R. E. Thomson [et. al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – V. 6, № 1. – P. 23042.
464. Hahm, J. R. Alpha-lipoic acid attenuates adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells via AMPK-dependent autophagy / J. R. Hahm, H. S. Noh, J. H. Ha [et. al.] // *Life Sci.* – 2014. – V. 100, № 2. – P. 125-132.
465. Hall, E. D. Glucocorticoid effects on central nervous excitability and synaptic transmission / E. D. Hall // *Int. Rev. Neurobiol.* – 1982. – V. 23. – P. 165-195.
466. Halliwell, B. *Free Radicals in Biology and Medicine* / B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge. – New York: Oxford University Press, 2007. – 888 p.
467. Hamilton, B. Vitamin D and human skeletal muscle / B. Hamilton // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2010. – V. 20. – P. 182-190.
468. Han, J. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2-overexpressing beta-cells by ameliorating mitochondrial metabolism / J. Han, J. H. Bae, S. Y. Kim [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocr. Metab.* – 2004. – V. 287, № 5. – P. E100-E118.
469. Haran, M. Acute steroid myopathy: a highly overlooked entity / M. Haran, A. Schattner, N. Kozak [et al.] // *QJM.* – 2018. – V. 111, № 5. – P. 307-311.
470. Harcourt, L. J. Low dose formoterol administration improves muscle function in dystrophic mdx mice without increasing fatigue / L. J. Harcourt, J. D. Schertzer, J. G. Ryall [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2007. – V. 17, № 1. – P. 47-55.
471. Harris, A. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease / A. Harris, J. Seckl // *Horm. Behav.* – 2011. – V. 59, № 3. – P. 279-289.
472. Hartmann, K. *Molecular Actions of Glucocorticoids in Cartilage and Bone During Health, Disease, and Steroid Therapy* / K. Hartmann, M. Koenen, S. Schauer [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2016. – V. 96, № 2. – P. 409-447.
473. Hassan, A. H. S. Exacerbation of apoptosis in the dentate gyrus of the aged rat by dexamethasone and the protective role of corticosterone / A. H. S. Hassan, P. von Rosenstiel, V. K. Patchev [et al.] // *Exp. Neurol.* – 1996. – V. 140. – P. 43-52.
474. Hatakenaka, M. Steroid myopathy: evaluation of fiber atrophy with T2 relaxation time-rabbit and human study / M. Hatakenaka, H. Soeda, T. Okafuji [et al.] // *Radiology.* – 2006. – V. 238, № 2. – P. 650-657.
475. Hawrylowich, C. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T-lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients / C. Hawrylowich, D. Richards, T. K. Loke [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – V. 109. – P. 369-370.
476. Hayes, A. Long-term clenbuterol administration alters the isometric contractile properties of skeletal muscle from normal and dystrophin-deficient mdx mice / A. Hayes, D. A. Williams // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1994. – V. 21, № 10. – P. 757-765.
477. Head, S. I. Acute inhibitory effects of clenbuterol on force, Ca²⁺ transients and action potentials in rat soleus may not involve the β_2 -adrenoceptor pathway / S. I. Head, T. N. Ha // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2011 – V. 38, № 9. – P. 638-646.
478. Heidari, B. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency / B. Heidari, J. S. Shirvani, A. Firouzjahi [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2010. – V. 13. – P. 340-346.
479. Heitzer, M. D. Glucocorticoid receptor physiology / M. D. Heitzer, I. M. Wolf, E. R. Sanchez [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2007. – V. 8. – P. 321-330.
480. Henley, D. E. Cardio-metabolic consequences of glucocorticoid replacement: relevance of ultradian signaling / D. E. Henley, S. L. Lightman // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2014. – V. 80, № 5. – P. 621-628.
481. Henriksen, E. J. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes / E. J. Henriksen // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – V. 40, № 1. – P. 3-12.
482. Henriksen, J. E. Intracellular skeletal muscle glucose metabolism is differentially altered by dexamethasone treatment of normoglycemic relatives of type 2 diabetic patients / J. E. Henriksen, F. Alford, A. Vaag [et al.] // *Metabolism.* – 1999. – V. 48, № 9. – P. 1128-1135.
483. Hermann, R. Enantiomere-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of

- various alpha-lipoic acid dosage forms / R. Hermann, J. Mungo, P. J. Cnota [et al.] // *Clin. Pharmacol.* – 2014. – V. 6. – P. 195-204.
484. Hilton-Brown, P. Size of motor units and firing rate in muscular dystrophy / P. Hilton-Brown, E. Stålberg // *Recent achievements in restorative neurology. 2. Progressive neuro-muscular diseases* / Ed. by M. R. Dimitrijevic et al. – Basel e.a., 1986. – P. 289-305.
485. Himes, B. E. RNASeq transcriptome profiling identifies CRISPLD2 as a glucocorticoid responsive gene that modulates cytokine function in airway smooth muscle cells / B. E. Himes, X. Jiang, P. Wagner [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – V. 9, № 6. – P. e99625.
486. Hjelmeth, J. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men – a cross-sectional study / J. Hjelmeth, D. Hosfo, E. Aasheim [et al.] // *Cardiovascular. Diabetology.* – 2009. – № 8. – P. 7.
487. Hoenderop J. G. J. Renal Ca²⁺ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5 / J. G. J. Hoenderop, J. P. T. M. van Leeuwen, B. C. J. van der Eerden [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – V. 112. – P. 1906-1914.
488. Hoes, J. N. High incidence rate of vertebral fractures during chronic prednisone treatment, in spite of bisphosphonate or alfacalcidol use. Extension of the alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis-trial / J. N. Hoes, J. W. Jacobs, H. M. Hulsmans [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2010. – V. 28, № 3. – P. 354-359.
489. Hofbauer, L. C. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis / L. C. Hofbauer, F. Gori, B. L. Riggs [et al.] // *Endocrinology.* – 1999. – V. 140, № 10. – P. 4382-4389.
490. Hong, O. K. Alpha-lipoic acid preserves skeletal muscle mass in type 2 diabetic OLETF rats / O. K. Hong, J. W. Son, H. S. Kwon [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond).* – 2018. – V. 15. – P. 66.
491. Hoppeler, H. Muscle structural modifications in hypoxia / H. Hoppeler, D. Desplanches // *Int. J. Sports Med.* – 1992. – V. 13, Suppl. 1. – P. 166-168.
492. Höschl, C. Hippocampal damage mediated by corticosteroids – a neuropsychiatric research challenge / C. Höschl, T. Hajek // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2001. – V. 251, Suppl. 1, 2. – P. 81-88.
493. Hostrup, M. Beta(2) -adrenergic ligand racemic formoterol exhibits enantioselective disposition in blood and skeletal muscle of humans, and elicits myocellular PKA signaling at therapeutic inhaled doses / M. Hostrup, C. K. Narkowicz, S. Habib [et al.] // *Drug Test. Anal.* – 2019. – V. 11, № 7. – P. 1048-1056.
494. Hötting, K. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition / K. Hötting, B. Röder // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2013. – V. 37, № 9 Pt B. – P. 2243-2257.
495. Hristina, K. Novel metabolic roles of L-arginine in body energy metabolism and possible clinical applications / K. Hristina, T. Langerholc, M. Trapecar // *J. Nutr. Health Aging.* – 2014. – V. 8, № 2. – P. 213-218.
496. Hu, Y. Concurrence of osteonecrosis and steroid myopathy secondary to oral steroid therapy in a patient with ABCB1 gene polymorphisms: A case report / Y. Hu, C. Lu, H. Lin // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – V. 13. – P. 1016687.
497. Huang, H. Differential effects of dexamethasone and clenbuterol on rat growth and on beta2-adrenoceptors in lung and skeletal muscle / H. Huang, C. Gazzola, G. G. Pegg [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2000. – V. 78, № 3. – P. 604-608.
498. Hudson, W. H. The structural basis of direct glucocorticoid-mediated transrepression / W. H. Hudson, C. Youn, E. A. Ortlund // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2013. – V. 20. – P. 53-58.
499. Huxtable, R. J. Physicochemical properties of taurine / R. J. Huxtable // *Taurine Nutr. And Neurol. Proc. Symp. Taurine: Quest. and Answers.* – N.Y.; L., 1982. – P. 1-4.
500. Idrissi, E. A. Selective resistance of taurine-fed mice to isoniazide-potentiated seizures: In vivo functional test for the activity of glutamic acid decarboxylase / E. A. Idrissi, W. J. L'Amoreaux // *Neuroscience.* – 2008. – V. 156, № 3. – P. 693-699.
501. Inder, W. J. Dexamethasone administration inhibits skeletal muscle expression of the androgen receptor and IGF-1 - implications for steroid-induced myopathy / W. J. Inder, Ch. Jang, V. R. Obeysekere [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2010. – V. 73, № 1. – P. 126-132.
502. Ingalls, C. P. Interaction between clenbuterol and run training: effects on exercise performance and MLC isoform

- content / C. P. Ingalls, P. W. S. Barnes, S. B. Smith // *J. Appl. Physiol.* – 1996. – V. 80. – P. 795-801.
503. Irrcher, I. Interactions between ROS and AMP kinase activity in the regulation of PGC-1 α transcription in skeletal muscle cells / I. Irrcher, V. Ljubcic, D. A. Hood // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2009. – V. 296. – P. 116-123.
504. Itagaki, K. Dexamethasone stimulates store-operated calcium entry and protein degradation in cultured L6 myotubes through a phospholipase A(2)-dependent mechanism / K. Itagaki, M. Menconi, B. Antoniu [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2010. – V. 298, № 5. – P. C1127-C1139.
505. Ito, S. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: an investigation using a patient database / S. Ito, A. Harada, T. Kasai [et al.] // *Geriatr. Gerontol. Int.* – 2014. – V. 14, № 1. – P. 122-128.
506. Ito, T. Tissue depletion of taurine accelerates skeletal muscle senescence and leads to early death in mice / T. Ito, N. Yoshikawa, T. Inui [et al.] // *J. PLoS One.* – 2014. – V. 9, № 9. – P. e107409.
507. Ito, T. Cardiac and skeletal muscle abnormality in taurine transporter-knockout mice / T. Ito, S. Oishi, M. Takai [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2010. – V. 17, Suppl 1. – P. S20.
508. Iwamoto, J. Effects of combined administration of alfacalcidol and risedronate on cancellous and cortical bone mass of the tibia in glucocorticoid-treated young rats / J. Iwamoto, A. Seki, T. Takeda [et al.] // *Chin. J. Physiol.* – 2008. – V. 51, № 3. – P. 121-128.
509. Jackson, M. J. Free radicals generated by contracting muscle: by-products of metabolism or key regulators of muscle function? / M. J. Jackson // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – V. 44. – P. 132-141.
510. Janssen, J. Impact of Physical Exercise on Endocrine Aging / J. Janssen // *Front. Horm. Res.* – 2016. – V. 47. – P. 68-81.
511. Jastrebski, Z. Effect of vitamin D supplementation on the level of physical fitness and blood parameters of rowers during the 8-week high intensity training / Z. Jastrebski // *Facilula Educ. Fiz. i Sport.* – 2014. – V. 2. – P. 57-67.
512. Jayasena, A. Treatment of glucocorticoid-induced low bone mineral density in children: a systematic review / A. Jayasena, N. Atapattu, S. Lekamwasam // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2015. – V. 18, № 3. – P. 287-293.
513. Jellyman, J. K. Effects of cortisol and dexamethasone on insulin signalling pathways in skeletal muscle of the ovine fetus during late gestation / J. K. Jellyman, M. S. Martin-Gronert, R. L. Cripps [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – V. 7, № 12. – P. e52363.
514. Jerusalem, F. Klinik entzündlicher rheumatologischer Muskelerkrankungen / F. Jerusalem // *Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol.* – 1981. – V. 7. – P. 6-10.
515. Jesinkey, S. R. Atomoxetine prevents dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy in mice / S. R. Jesinkey, M. C. Korrapati, K. A. Rasbach [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2014. – V. 351, № 3. – P. 663-673.
516. Jessen, S. Beta2-adrenergic agonist clenbuterol increases energy expenditure and fat oxidation, and induces mTOR phosphorylation in skeletal muscle of young healthy men / S. Jessen, S. A. Solheim, G. A. Jacobson [et al.] // *Drug Test Anal.* – 2020. – V. 12, № 5. – P. 610-618.
517. Ji, L. L. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise / L. L. Ji // *Free Radical Biology & Medicine.* – 2008. – V. 44. – P. 142-152.
518. Jiang, Ch. L. The novel strategy of glucocorticoid drug development via targeting nongenomic mechanisms / Ch. L. Jiang, L. Liu, Zh. Li [et al.] // *Steroids.* – 2015. – V. 102. – P. 27-31.
519. Jiang, R. Panax ginseng Total Protein Facilitates Recovery from Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy through the Activation of Glucose Consumption in C2C12 Myotubes / R. Jiang, M. Wang, L. Shi [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2019. – V. 2019. – P. 1-11.
520. Jiao, H. A high-caloric diet rich in soy oil alleviates oxidative damage of skeletal muscles induced by dexamethasone in chickens / H. Jiao, K. Zhou, J. Zhao [et al.] // *Redox Rep.* – 2018. – V. 23, № 1. – P. 68-82.
521. Jing, Y. α -Lipoic Acids Promote the Protein Synthesis of C2C12 Myotubes by the TLR2/PI3K Signaling Pathway / Y. Jing, X. Cai, Y. Xu [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2016. – V. 64, № 8. – P. 1720-1729.
522. Joassard, O. R. Regulation of Akt-mTOR, ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways in response to formoterol administration in rat skeletal muscle / O. R. Joassard, A. Amirouche, Y. S. Gallot [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2013. – V. 45, № 11. – P. 2444-2455.
523. Johannsson, G. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation / G. Johannsson, A. G. Nilsson, R. Bergthorsdottir [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – V. 97, № 2. – P. 473-481.
524. John, K. The glucocorticoid receptor: cause of or cure for obesity? / K. John, J. S. Marino, E. R. Sanchez

- [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2016. – V. 310, № 4. – P. 249-257.
525. John, S. Kinetic complexity of the global response to glucocorticoid receptor action / S. John, T. A. Johnson, M. H. Sung [et al.] // *Endocrinology.* – 2009. – V. 150, № 4. – P. 1766-1774.
526. Johnson, L. R. Localization of glucocorticoid receptors at postsynaptic membranes in the lateral amygdale / L. R. Johnson, C. Farb, J. H. Morrison [et al.] // *Neuroscience.* 2005. – V. 136, № 1. – P. 289-299.
527. Jones, A. Effects of a novel selective androgen receptor modulator on dexamethasone-induced and hypogonadism-induced muscle atrophy / A. Jones, D. J. Hwang, R. Narayanan [et al.] // *Endocrinology.* – 2010. – V. 151, № 8. – P. 3706-3719.
528. Jurisic-Erzen, D. The effects of alpha-lipoic acid on diabetic myopathy / D. Jurisic-Erzen, G. Starcevic-Klasan, D. Ivanac [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2018. – V. 41, № 2. – P. 203-209.
529. 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. – V. 10, № 3-4. – P. 185-193.
530. Kaliman, P. Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process / P. Kaliman, M. Párrizas, J. F. Lanza [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2011. – V. 10, № 4. – P. 475-486.
531. Kalsen, A. Effect of formoterol, a long-acting beta2-adrenergic agonist, on muscle strength and power output, metabolism, and fatigue during maximal sprinting in men / A. Kalsen, M. Hostrup, V. Backer [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2016. – V. 310, № 11. – P. R1312- R1321.
532. Kanabus, M. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders / M. Kanabus, S. J. Heales, S. Rahman // *British Journal of Pharmacology.* – 2014. – V. 171, № 8. – P. 1798-1817.
533. Kanda, F. Steroid myopathy: pathogenesis and effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I administration / F. Kanda, S. Okuda, T. Matsushita [et al.] // *Horm. Res.* – 2001. – V. 56, Suppl 1. – P. 24-28.
534. Karandrea, D. Forced swimming differentially affects male and female brain corticosteroid receptors / D. Karandrea, C. Kittas, E. Kitraki // *Neuroendocrinol.* – 2002. – V. 75. – P. 217-226.
535. Kasukawa, Y. Effects of alfalcidol on muscle strength, muscle fatigue, and bone mineral density in normal and ovariectomized rats / Y. Kasukawa, N. Miyakoshi, S. Maekawa // *Biomed Res.* – 2010. – V. 31, № 5. – P. 273-279.
536. Katsuki, R. Lactobacillus curvatus CP2998 Prevents Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy in C2C12 Myotubes / R. Katsuki, S. Sakata, R. Nakao [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* – 2019. – V. 65, № 5. – P. 455-458.
537. Katzeff, H. L. Exercise regulation of triiodothyronine metabolism / H. L. Katzeff, D. Bovbjerg, D. A. Mark // *Am. J. Physiol.* – 1988. – V. 255, № 6. – P. E824-E828.
538. Katzung, B. G. *Greenspan's Basic and Clinical Pharmacology* / B. G. Katzung (ed.). – 14th ed. – New York: McGraw-Hill Medical, 2018. – 1264 p.
539. Kawano, F. Effects of dexamethasone on the expression of beta(1)-, beta (2)- and beta (3)-adrenoceptor mRNAs in skeletal and left ventricle muscles in rats / F. Kawano, J. Tanihata, S. Sato [et al.] // *J. Physiol. Sci.* – 2009. – V. 59, № 5. – P. 383-390.
540. Kearns, C. F. Changes in adiponectin, leptin, and fat mass after clenbuterol treatment in horses / C. F. Kearns, K. H. McKeever, K. Malinowski // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2006. – V. 38. – P. 262-267.
541. Kearns, C. F. Chronic administration of therapeutic levels of clenbuterol acts as a repartitioning agent / C. F. Kearns, K. H. McKeever, K. Malinowski [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – V. 91. – P. 2064-2070.
542. Kelly, A. The glucocorticoid receptor beta isoform can mediate transcriptional repression by recruiting histone deacetylases / A. Kelly, H. Bowen, Y. K. Jee [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – V. 121, № 1. – P. 203-208.
543. Khabibullina, N. Hormonal control of postsynaptic plasticity in neuro-muscular synapse / N. Khabibullina, D. Akhtyamova, R. Giniatullin // *Brain Pathology.* – 1997. – V. 7. – P. 1348.
544. Khalil, R. M. Muscle proteolytic system modulation through the effect of taurine on mice bearing muscular atrophy / R. M. Khalil, S. Abdo Walied, S. Ahmed [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* – 2018. – V. 444, № 1-2. – P. 161-168.
545. Khamaisi, M. Lipoic acid reduces glycemia and increases muscle GLUT4 content in streptozotocin-diabetic rats / M. Khamaisi, R. Potashnik, A. Tirosh [et al.] // *Metabolism.* – 1997. – V. 46, № 7. – P. 763-768.
546. Khan, M. A. Acute myopathy secondary to oral steroid therapy in a 49-year-old man: a case report / M. A. Khan, E. Larson // *J. Med. Case Reports* – 2011. – V. 5, № 1. – P. 82.

547. Khan, M. M. Sympathetic innervation controls homeostasis of neuromuscular junctions in health and disease / M. M. Khan, D. Lustrino, W. A. Silveira [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – V. 113, № 3. – P. 746-750.
548. Kharitonov, A. FGF-21/FGF-21 receptor interaction and activation is determined by betaKlotho / A. Kharitonov, J. D. Dunbar, H. A. Bina [et al.] // *J. Cell. Physiol.*, 2008. – V. 215, № 1. – P. 1-7.
549. Kikuchi, H. Congestive heart failure and axonal polyneuropathy induced by alfalcidol in a patient with systemic lupus erythematosus / H. Kikuchi, K. Aramaki, S. Hirohata // *Mod. Rheumatol.* – 2003. – V. 13, № 3. – P. 277-280.
550. Kim, H. Conessine Treatment Reduces Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy by Regulating MuRF1 and Atrogin-1 Expression / H. Kim, M. Jang, R. Park [et al.] // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2018. – V. 28, № 4. – P. 520-526.
551. Kim, J. The β -arrestin-biased β -adrenergic receptor blocker carvedilol enhances skeletal muscle contractility / J. Kim, C. A. Grotegut, J. W. Wisler [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2020. – V. 117, № 22. – P. 12435-12443.
552. Kim, J. β -arrestin 1 regulates β 2-adrenergic receptor-mediated skeletal muscle hypertrophy and contractility / J. Kim, C. A. Grotegut, J. W. Wisler [et al.] // *Skelet Muscle.* – 2018. – V. 8, № 1. – P. 39.
553. Kim, J. H. Alteration in skeletal muscle mass in women with subclinical hypercortisolism / J. H. Kim, M. K. Kwak, S. H. Ahn [et al.] // *Endocrine.* – 2018. – V. 61, № 1. – P. 134-143.
554. Kim, J. W. The administration of Fructus Schisandrae attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy in mice / J. W. Kim, S. K. Ku, M. H. Han [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2015. – V. 36, № 1. – P. 29-42.
555. Kim, M. S. Anti-obesity effects of α -lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase / M. S. Kim, J. Y. Park, C. Namkkong [et al.] // *Nat. Med.* – 2004. – V. 10. – P. 727-733.
556. Kim R, Kim H, Im M, Park SK, Han HJ, An S, Kang JS, Lee SJ, Bae GU. BST204 Protects Dexamethasone-Induced Myotube Atrophy through the Upregulation of Myotube Formation and Mitochondrial Function // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – V. 18, № 5. – P. 2367.
557. Kim, S. H. beta(2)-Adrenergic receptor (beta(2)-AR) agonist formoterol suppresses differentiation of L6 myogenic cells by blocking PI3K-AKT pathway / S. H. Kim, S. J. Yi, H. Lee [et al.] // *Anim. Cells Syst. (Seoul).* – 2019. – V. 23, № 1. – P. 18-25.
558. Kim, S. H. Repression of TNF- α -induced IL-8 expression by the glucocorticoid receptor involves inhibition of histone H4 acetylation / S. H. Kim, D. H. Kim, P. Lavender [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2009. – V. 41, № 5. – P. 297-306.
559. Kinnunen, S. alpha-Lipoic acid modulates thiol antioxidant defenses and attenuates exercise-induced oxidative stress in standardbred trotters / S. Kinnunen, N. Oksala, S. Hyypä [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2009. – V. 43, № 8. – P. 697-705.
560. Kinnunen, S. alpha-Lipoic acid supplementation enhances heat shock protein production and decreases post exercise lactic acid concentrations in exercised standardbred trotters / S. Kinnunen, S. Hyypä, N. Oksala [et al.] // *Res. Vet. Sci.* – 2009a. – V. 87, № 3. – P. 462-467.
561. Kinoshita, Y. Vitamin D insufficiency underlies unexpected hypocalcemia following high dose glucocorticoid therapy / Y. Kinoshita, K. Masuoka, S. Miyakoshi [et al.] // *Bone.* – 2008. – V. 42, № 1. – P. 226-228.
562. Klitgaard, H. Myosin heavy chain composition of single fibres from m. biceps brachii of male body builders / H. Klitgaard, M. Zhou, E. A. Richter // *Acta Physiologica Scandinavica.* – 1990. – V. 140. – P. 175-180.
563. Knych, H. K. Differential expression of skeletal muscle genes following administration of clenbuterol to exercised horses / H. K. Knych, L. M. Harrison, S. J. Steinmetz [et al.] // *BMC Genomics.* – 2016. – V. 17, № 9. – P. 596.
564. Kobayashi, Y. Increased corticosteroid sensitivity by a long acting beta2 agonist formoterol via beta2 adrenoceptor independent protein phosphatase 2A activation / Y. Kobayashi, N. Mercado, A. Miller-Larsson [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2012. – V. 25, № 3. – P. 201-207.
565. Koerker, D. J. Distribution of insulin-regulatable glucose transporter (Glut4) mRNA among skeletal muscles and the effect of in vivo dexamethasone treatment: Abstr / D. J. Koerker // 52nd Annu. Meet. and Sci. Sess. Amer. Diabetes Assoc. – San Antonio, Texas. – 1992. – V. 41, Suppl. №1. – P. 43.
566. Koh, T. J. Nitric oxide inhibits calpain-mediated proteolysis of talin in skeletal muscle cells / T. J. Koh, J. G. Tidball // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2000. – V. 279, № 3. – P. C806-C812.
567. Konishi, M. The effect of anabolic steroid on the distribution of muscle fiber in rat hind limb / M. Konishi, N.

- Tokuhara, S. Iwamoto // *Ital. J. Anat. Embryol.* – 2001. – V. 106, № 2, Suppl 1. – P. 175-183.
568. Konno, S. Hydroxyl radical formation in skeletal muscle of rats with glucocorticoid-induced myopathy / S. Konno // *Neurochem. Res.* – 2005. – V. 30, № 5. – P. 669-675.
569. Koopman, R. Cellular mechanisms underlying temporal changes in skeletal muscle protein synthesis and breakdown during chronic {beta}-adrenoceptor stimulation in mice / R. Koopman, S. M. Gehrig, B. Léger [et al.] // *J. Physiol.* – 2010. – V. 588, Pt 23. – P. 4811-4823.
570. Koves, T. R. PPAR γ coactivator 1- α contributes to exercise-induced regulation of intramuscular lipid droplet programming in mice and humans / T. R. Koves, L. M. Sparks, J. P. Kovalik [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2013. – V. 54, № 2. – P. 522-534.
571. Kraus-Friedmann, N. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis / N. Kraus-Friedmann // *Physiol. Rev.* – 1984. – Vol. 64. – P. 170-259.
572. Krug, A. L. High-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy / A. L. Krug, A. G. Macedo, A. S. Zago [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2016. – V. 53, № 5. – P. 779-788.
573. Kulie, T. Vitamin D: An evidence-based review / T. Kulie, A. Groff, J. Redmer [et al.] // *J. Am. Board Fam. Med.* – 2009. – V. 22, № 6. – P. 698-706.
574. Kuo, T. Transcriptional regulation of FoxO3 gene by glucocorticoids in murine myotubes / T. Kuo, P. H. Liu, T. C. Chen [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2016. – V. 310, № 7. – P. E572-E585.
575. Lakatos, P. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol / P. Lakatos, Z. Nagy, L. Kiss [et al.] // *Z. Rheumatol.* – 2000. – V. 59, Suppl 1. – P. 48-52.
576. Lake, C. L. Curare sensitivity in steroid-treated myasthenia Gravis: a case report / C. L. Lake // *Anesth. Analg.* – 1978. – V. 57, № 1. – P. 132-134.
577. Laks, M. N. Norepinephrine the myocardial hypertrophy hormone / M. N. Laks, F. Morady // *Am. Heart J.* – 1976. – V. 91. – P. 674-675.
578. Lang, C. H. Regulation of myostatin by glucocorticoids after thermal injury / C. H. Lang, C. Silvis, G. Nystrom [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – V. 15. – P. 1807-1809.
579. Langendorf, E. K. Detecting the Effects of the Glucocorticoid Dexamethasone on Primary Human Skeletal Muscle Cells-Differences to the Murine Cell Line / E. K. Langendorf, P. M. Rommens, P. Drees [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, № 7. – P. 2497.
580. Lanna, C. M. M. Parathyroid hormone secretion in chronic human endogenous hypercortisolism / C. M. M. Lanna, F. J. A. Paula, R. M. Jr. Montenegro [et al.] // *Brazilian Journal of Medicine and Biological Research.* – 2002. – V. 35. – P. 229-236.
581. Lee, D. M. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men / D. M. Lee, A. Tajar, A. Ulubaev [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2009. – V. 80. – P. 722-729.
582. Lee, M.-C. Apoptosis of skeletal muscle on steroid-induced myopathy in rats / M.-C. Lee, G.-R. Wee, J.-H. Kim // *J. Nutr.* – 2005. – V. 135, № 7. – P. 1806S-1808S.
583. Lee, M.-J. Apoptosis of skeletal muscle on steroid-induced myopathy in rats / M.-J. Lee, J. S. Lee, M. C. Lee // *J. Korean Med. Sci.* – 2001. – V. 16, № 4. – P. 467-474.
584. Lee, M. K. Pyropia yezoensis Protein Supplementation Prevents Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy in C57BL/6 Mice / M. K. Lee, J. W. Choi, Y. H. Choi [et al.] // *Mar. Drugs.* – 2018. – V. 16, № 9. – P. 328.
585. Lee, W. J. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle / W. J. Lee, K. H. Song, E. H. Koh [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005a. – V. 332, № 3. – P. 885-891.
586. Lee, Y. Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice / Y. Lee, R. H. Naseem, L. Duplomb [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – V. 101. – P. 13624-13629.
587. Lekva, T. The glucocorticoid-induced leucine zipper gene (GILZ) expression decreases after successful treatment of patients with endogenous Cushing's syndrome and may play a role in glucocorticoid-induced osteoporosis / T. Lekva, J. Bollerslev, C. Kristo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – V. 95. – P. 246-255.
588. Lems, W. F. Do the benefits of alendronate for premenopausal women on high-dose glucocorticoids outweigh the risks? / W. F. Lems, P. P. Geusens // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2009. – V. 5, № 2. – P. 74-75.
589. Leon, R. Protective function of taurine in glutamate-induced apoptosis in cultured neurons / R. Leon, H. Wu, Y. Jin [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2009. – V. 87, № 5. – P. 1185-1194.
590. Li, A. M. Rhabdomyolysis following status asthmaticus / A. M. Li, C. C. Li, K. W. Chik [et al.] //

- J. Paediatr. Child. Health. – 2001. – V. 37, № 4. – P. 409-410.
591. Li, B. G. Insulin-like growth factor-I inhibits dexamethasone-induced proteolysis in cultured L6 myotubes through PI3K/Akt/GSK-3 β and PI3K/Akt/mTOR-dependent mechanisms / B. G. Li, P. O. Hasselgren, C. H. Fang // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2005. – V. 37, № 10. – P. 2207-2216.
592. Li, C. Y. Taurine protected kidney from oxidative injury through mitochondrial-linked pathway in a rat model of nephrolithiasis / C. Y. Li, Y. L. Deng, B. H. Sun // *Urol. Res.* – 2009. – V. 37. – P. 211-220.
593. Li, L. Mitochondrial biogenesis and PGC-1 α deacetylation by chronic treadmill exercise: differential response in cardiac and skeletal muscle / L. Li, C. Mühlfeld, B. Niemann [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2011. – V. 106, № 6. – P. 1221-1234.
594. Li, N. Efficacy and safety of alfacalcidol in Chinese postmenopausal women aged over 65 with osteoporosis or osteopenia: An open label, non-comparative, post marketing observational study / N. Li, Y. Jiang, S. He [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – V. 97, № 47. – P. e13159.
595. Li, X. Negative relationship between expression of glucocorticoid receptor alpha and disease activity: glucocorticoid treatment of patients with systemic lupus erythematosus / X. Li, F. S. Zhang, J. H. Zhang [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2010. – V. 37, № 2. – P. 316-321.
596. Li, Z. Alpha-lipoic acid supplementation reduces mTORC1 signaling in skeletal muscle from high fat fed, obese Zucker rats / Z. Li, C. M. Dungan, B. Carrier [et al.] // *Lipids*. – 2014. – V. 49, № 12. – P. 1193-1201.
597. Liggins, G. C. Adrenocortical-related maturational events in the fetus / G. C. Liggins // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1976. – V. 126. – P. 931-941.
598. Lim, J. M. Extracellular polysaccharides purified from *Aureobasidium pullulans* SM-2001 (Polycan) inhibit dexamethasone-induced muscle atrophy in mice / J. M. Lim, Y. J. Lee, H. R. Cho [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2018. – V. 41, № 3. – P. 1245-1264.
599. Lima-Cabello, E. Eccentric exercise induces nitric oxide synthase expression through nuclear factor-kappaB modulation in rat skeletal muscle / E. Lima-Cabello, M. J. Cuevas, N. Garatachea [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – V. 108, № 3. – P. 575-583.
600. Lin, J. Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres / J. Lin, H. Wu, P. T. Tarr [et al.] // *Nature*. – 2002. – V. 418. – P. 797-801.
601. Lisakovska, O. Vitamin D3 protects against prednisolone-induced liver injury associated with the impairment of the hepatic NF- κ B/iNOS/NO pathway / O. Lisakovska, I. Shymanskyy, A. Mazanova [et al.] // *Biochem. Cell Biol.* – 2017. – V. 95, № 2. – P. 213-222.
602. Liston, C. Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo / C. Liston, W. B. Gan // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – V. 108. – P. 16074-16079.
603. Liu, J. The pharmabiotic approach to treat hyperammonemia / J. Liu, E. Lkhagva, H. J. Chung [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – V. 10, № 2. – P. 140.
604. Liu, J. Mitochondrial Dysfunction Launches Dexamethasone-Induced Skeletal Muscle Atrophy via AMPK/FOXO3 Signaling / J. Liu, Y. Peng, X. Wang [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2016. – V. 13, № 1. – P. 73-84.
605. Liu, J. Reloading functionally ameliorates disuse-induced muscle atrophy by reversing mitochondrial dysfunction, and similar benefits are gained by administering a combination of mitochondrial nutrients / J. Liu, Y. Peng, Z. Feng [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – V. 69. – P. 116-128.
606. Liu, L. Rapid nongenomic inhibitory effects of glucocorticoids on human neutrophil degranulation / L. Liu, Y. X. Wang, J. Zhou [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2005. – V. 54, № 1. – P. 37-41.
607. Liu, X. Q. Alfacalcidol treatment increases bone mass from anticatabolic and anabolic effects on cancellous and cortical bone in intact female rats / X. Q. Liu, H. Y. Chen, X. Y. Tian [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2008. – V. 26, № 5. – P. 425-435.
608. Liu, Y. Glucocorticoid response elements and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression / Y. Liu, D. Mladinov, J. L. Pietrusz [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2009. – V. 81. – P. 140-147.
609. Llewellyn, D. J. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment / D. J. Llewellyn, K. M. Langa, I. A. Lang // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 2009. – V. 22, № 3. – P. 188-195.
610. Llorens-Martin, M. Growth factors as mediators of exercise actions on the brain / M. Llorens-Martin, I. Torres-Aleman, J. L. Trejo // *Neuromolecular Med.* – 2008. – V. 10. – P. 99-107.
611. Lou, J. S. Assessment and management of fatigue in neuromuscular disease / J. S. Lou, M. D. Weiss, G. T. Carter // *Am. J. Hosp. Palliat. Care*. – 2010. – V. 27, № 2. – P. 145-157.

612. Lourenco, R. Taurine: conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease / R. Lourenco, M. Camili // *Nutr. Hosp.* – 2002. – V. 17, № 6. – P. 262-270.
613. Lucotti, P. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / P. Lucotti // *Metabolism.* – 2009. – V. 58, № 9. – P. 1270-1276.
614. Lv, F. Effects of alendronate and alfacalcidol on bone in patients with myasthenia gravis initiating glucocorticoids treatment / F. Lv, Y. Guan, D. Ma [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2018. – V. 88, № 3. – P. 380-387.
615. Lynch, G. S. Power output of fast and slow skeletal muscles of mdx (dystrophic) and control mice after clenbuterol treatment / G. S. Lynch, R. T. Hinkle, J. A. Faulkner // *Exp. Physiol.* – 2000. – V. 85, № 3. – P. 295-299.
616. Lynch, G. S. Year-long clenbuterol treatment of mice increases mass, but not specific force or normalized power, of skeletal muscles / G. S. Lynch, R. T. Hinkle, J. A. Faulkner // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1999. – V. 26, № 2. – P. 117-120.
617. Lynch, G. S. Effects of beta 2-agonist administration and exercise on contractile activation of skeletal muscle fibers / G. S. Lynch, A. Hayes, S. P. Campbell [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 1996. – V. 81, № 4. – P. 1610-1618.
618. Ma, K. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression / K. Ma, C. Mallidis, S. Bhasin [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 285, № 2. – P. E363-E371.
619. Ma, Y. Effects of long-term taurine supplementation on age-related changes in skeletal muscle function of Sprague-Dawley rats / Y. Ma, H. Maruta, B. Sun [et al.] // *Amino Acids.* – 2021. – V. 53, № 2. – P. 159-170.
620. Macedo, A. G. Time-course changes of catabolic proteins following muscle atrophy induced by dexamethasone / A. G. Macedo, A. L. Krug, L. M. Souza [et al.] // *Steroids.* – 2016. – V. 107. – P. 30-36.
621. Macedo, A. G. Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle / A. G. Macedo, A. L. Krug, N. A. Herrera [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2014. – V. 143. – P. 357-364.
622. Madamsetty, V. S. Dexamethasone: Insights into Pharmacological Aspects, Therapeutic Mechanisms, and Delivery Systems / V. S. Madamsetty, R. Mohammadinejad, I. Uzieliene [et al.] // *ACS Biomater Sci Eng.* – 2022. – V. 8, № 5. – P. 1763-1790.
623. MacIntosh, B. R. Skeletal muscle. Form and function / B. R. MacIntosh, Ph. F. Gardiner, A. J. McComas. – 2nd ed. – Champaign: Human Kinetics, 2006. – 423 p.
624. Majak, P. The effect of oral steroids with and without vitamin D on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children / P. Majak, B. Rychlik, I. Stelmach // *Clin. Exp. Allergy.* – 2009. – V. 39. – P. 1830-1841.
625. Major, G. C. Supplementation with calcium+vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations / G. C. Major, F. Alarie, J. Dore [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – V. 85. – P. 54-59.
626. Mak, V. H. F. Sternomastoid muscle fatigue and twitch maximum relaxation rate in patients with steroid dependent asthma / V. H. F. Mak, J. R. Bugler, S. G. Spiro // *Thorax.* – 1993. – V. 48. – P. 979-984.
627. Makara, G. B. Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system. Evidence, mechanisms and implications / G. B. Makara, J. Haller // *Prog. Neurobiol.* – 2001. – V. 65, № 4. – P. 367-390.
628. Maltsev, A. V. Alpha-2 adrenoceptors and imidazoline receptors in cardiomyocytes mediate counterbalancing effect of agmatine on NO synthesis and intracellular calcium handling / A. V. Maltsev, Y. M. Kokoz, E. V. Evdokimovskii [et al.] // *Mol. Cell. Cardiol.* – 2014. – V. 68. – P. 66-74.
629. Manelli, F. Glucocorticoid-induced osteoporosis / F. Manelli, A. Giustina // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2000. – V. 11. – P. 79-85.
630. Manfredi, L. H. Adrenomedullation activates the Ca²⁺-dependent proteolysis in soleus muscles from rats exposed to cold / L. H. Manfredi, D. Lustrino, J. Machado [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2017. – V. 122, № 2. – P. 317-326.
631. Mangelsdorf, I. Healing of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case Report / I. Mangelsdorf, H. Walach, J. Mutter // *Complement Med. Res.* – 2017. – V. 24, № 3. – P. 175-181.
632. Marechal, G. Effects of nitric oxide on the contraction of skeletal muscle / G. Marechal, P. Gailly // *Cell. Mol. Life Sci.* – 1999. – V. 55, № 8-9. – P. 1088-1102.
633. Martens, M. E. In vitro effects of glucocorticoid on mitochondrial energy metabolism / M. E. Martens, P. Peterson, C. P. Lee // *Biochim. et biophys. acta Bioenerg.* – 1991. – № 2. – P. 152-160.

634. Martin, A. I. Formoterol treatment prevents the effects of endotoxin on muscle TNF/NF- κ B, Akt/mTOR and proteolytic pathways in a rat model. Role of IGF-I and miRNA 29b / A. I. Martin, A. B. Gómez-San Miguel, T. Priego [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2018. – V. 315, № 4. – P. E705-E714.
635. Martucci, M. G. Quantitative ultrasound of muscle can detect corticosteroid effects / M. G. Martucci, C. E. McIluff, C. Shin [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2019. – V. 130, № 8. – P. 1460-1464.
636. Matheus, F. C. Neuroprotective effects of agmatine in mice infused with a single intranasal administration of 1-methyl-4phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) / F. C. Matheus, A. S. Aguiar, A. A. Castro [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 2012. – V. 235. – P. 263-272.
637. Matsushita, T. Growth hormone prevents the steroid myopathy in rats / T. Matsushita, F. Kanda, T. Sugio [et al.] // *Rinsho Shinkeigaku.* – 1996. – V. 36, № 6. – P. 752-756.
638. Matuszczak, Y. Effects of N-acetylcysteine on glutathione oxidation and fatigue during handgrip exercise / Y. Matuszczak, M. Farid, J. Jones [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2005. – V. 32. – P. 633-638.
639. Mauri, M. Memory impairment in Cushing's disease / M. Mauri, E. Sinforiani, G. Bono [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 1993. – V. 87, № 1. – P. 52-55.
640. Maxwell, S. R. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? / S. R. Maxwell, R. J. Moots, M. J. Kendall // *Postgrad. Med. J.* – 1994. – V. 70, № 830. – P. 863-870.
641. Mayne, R. J. Skeletal effects of the alteration of masseter muscle function / Mayne R. J., van der Poel C., Woods M. G. [et al.] // *Aust. Orthod. J.* – 2015. – V. 31, № 2. – P. 184-194.
642. Mazziotti, G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update / G. Mazziotti, A. Angeli, J. P. Bilezikian [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2006. – V. 17. – P. 144-149.
643. McAllister, R. M. Vascular nitric oxide: effects of exercise training in animals / R. M. McAllister, C. N. Sean, L. M. Harold // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2008. – V. 33, № 1. – P. 173-178.
644. McAllister, R. M. Nonuniform effects of endurance exercise training on vasodilation in rat skeletal muscle / R. M. McAllister, J. L. Jasperse, M. H. Laughlin // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – V. 98, № 2. – P. 753-761.
645. McBeth, J. Musculoskeletal pain is asociated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study / J. McBeth, S. R. Pye, T. W. O'Neill [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – V. 69. – P. 1448-1452.
646. McCann, P. P. Biological Significance and Basis for New Therapies / P. P. McCann, A. E. Pegg, A. Sjoerdsma. – Orlando, FL: Academic Press, 1987. – 371 p.
647. McConell, G. K. Skeletal muscle nNOS μ protein content is increased by exercise training in humans / G. K. McConell, S. J. Bradley, T. J. Stephens [et al.] // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – V. 293, № 2. – P. R821-R828.
648. McCormick, C. Clenbuterol and formoterol decrease force production in isolated intact mouse skeletal muscle fiber bundles through a beta2-adrenoceptor-independent mechanism / C. McCormick, L. Alexandre, J. Thompson [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2010. – V. 109, № 6. – P. 1716-1727.
649. McEwen, B. S. Stress effects on morphology and function of the hippocampus / B. S. McEwen, A. M. Magarinos // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 1997. – V. 821. – P. 271-284.
650. McGill, A. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity / A. McGill, J. Stewart, F. Lithander [et al.] // *Nutrition Journal* – 2008. – № 7. – P. 4.
651. McGrath, J. A. Glucocorticoid action on protein synthesis and protein breakdown in isolated skeletal muscles / J. A. McGrath, D. F. Goldspink // *Biochem. J.* – 1982. – V. 206, № 3. – P. 641-645.
652. McLaughlin, R. Taurine protects against early and late skeletal muscle dysfunction secondary to ischaemia reperfusion injury / R. McLaughlin, D. Bowler, C. J. Kelly [et al.] // *Eur. J. Surg.* – 2000. – V. 166, № 5. – P. 375-379.
653. McMahan, M. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism / M. McMahan, J. Gerich, R. Rizza // *Diabetes Metab. Rev.* – 1988. – V. 4. – P. 17-30.
654. McNeal, C. J. Safety and Effectiveness of Arginine in Adults / C. J. McNeal, C. J. Meininger, D. Reddy [et al.] // *J. Nutr.* – 2016. – V. 146, № 12. – P. 2587S-2593S.
655. Meijer, O. C. Steroid receptor coregulator diversity: what can it mean for the stressed brain? / O. C. Meijer, S. van der Laan, S. Lachize [et al.] // *Neurosci.* – 2006. – V. 138. – P. 891-899.
656. Melmed, S. Williams Textbook of endocrinology. – 13th ed. / S. Melmed, K. Polonsky, P. Larsen [et al.] / P.R. Larsen (ed). – Elsevier, 2016. – 1872 p.

657. Meshnick, S. R. Inhibition of Polyamine Metabolism: Biological Significance and Basis for New Therapies / S. R. Meshnick // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. – 1988. – V. 39, №1. – P. 131.
658. Miculescu, A. Nitric oxide and pain: «Something old, something new»/ Adriana Miculescu and Torsten Gordh / A. Miculescu // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2009. – V. 53, №9. – P. 1107-11208.
659. Miller, A. H. Effects of selective type I and II adrenal steroid agonists on immune cell distribution / A. H. Miller, R. L. Spencer, J. Hassett // *Endocrinology*. – 1994. – V. 135. – P. 1934-1944.
660. Milliner, D. S. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease / D. S. Milliner, A. R. Zinsmeister, E. Lieberman [et al.] // *Kidney Int*. – 1990. – V. 38, № 5. – P. 931-936.
661. Miner, J. N. New and improved glucocorticoid receptor ligands / J. N. Miner, M. H. Hong, A. Negro-Vilar // *Expert Opin. Investig. Drugs*. – 2005. – V. 14, № 12. – P. 1527-1545.
662. Minetto, M. A. Diagnostic work-up in steroid myopathy / M. A. Minetto, V. D'Angelo, E. Arvat [et al.] // *Endocrine*. – 2018. – V. 60, № 2. – P. 219-223.
663. Minetto, M. A. Quantitative and qualitative adaptations of muscle fibers to glucocorticoids / M. A. Minetto, R. Qaisar, V. Agoni [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2015. – V. 52, № 4. – P. 631-639.
664. Minetto, M. A. Do muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins represent sensitive markers of steroid myopathy? A pilot study in Cushing's disease / M. A. Minetto, F. Lanfranco, A. Botter [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2011. – V. 164. – P. 985-993.
665. Minetto, M. A. Muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins after short-term dexamethasone administration in healthy subjects / M. A. Minetto, A. Botter, F. Lanfranco [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – V. 95, № 4. – P. 1663-1671.
666. Mirzaei, K. Insulin resistance via modification of PGC1 α function identifying a possible preventive role of vitamin D analogues in chronic inflammatory state of obesity. A double blind clinical trial study / K. Mirzaei, A. Hossein-Nezhad, S. A. Keshavarz [et al.] // *Minerva Med*. – 2014. – V. 105, № 1. – P. 63-78.
667. Mitsui, T. Motor neuron involvement in a patient with long-term corticosteroid administration / T. Mitsui, Y. Umaki, M. Nagasawa [et al.] // *Internal Medicine*. – 2003. – V. 42, № 9. – P. 862-866.
668. Mitsui, Y. Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve / Y. Mitsui, J. D. Schmelzer, P. J. Zollman [et al.] // *J. Neurol. Sci*. – 1999. – V. 163, № 1. – P. 11-16.
669. Miyakoshi, N. Effects of a vitamin D analog, alfalcidol, on bone and skeletal muscle in glucocorticoid-treated rats / N. Miyakoshi, H. Sasaki, Y. Kasukawa [et al.] // *Biomed. Res*. – 2010. – V. 31, № 6. – P. 329-336.
670. Miyazaki, T. Optimal and effective oral dose of taurine to prolong exercise performance in rat / T. Miyazaki, Y. Matsuzaki, T. Ikegami [et al.] // *Amino Acids*. – 2004. – V. 22, № 10. – P. 241-245.
671. Mizunuma, H. Randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy and HRT plus 1 α -OH-vitamin D3 (alfalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss / H. Mizunuma, M. Shiraki, M. Shintani [et al.] // *J. Bone Miner. Metab*. – 2006. – V. 24, № 1. – P. 11-15.
672. Mohammed, M. A. Alpha lipoic acid protects against dexamethasone-induced metabolic abnormalities via APPL1 and PGC-1 α up regulation / M. A. Mohammed, M. O. Mahmoud, A. S. Awaad [et al.] // *Steroids*. – 2019. – V. 144. – P. 1-7.
673. Moinard, C. Muscle glutamine metabolism in dexamethasone treated rats: Effect of aging: Abstr. / C. Moinard, R. Minet, S. Walrand [at al.] // 18th Congr. Eur. Soc. Parenter. and Enter. Nutr. – Geneva. – 1996. – V. 15, Suppl. 1. – P. 35.
674. Mok, C. C. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus / C. C. Mok, W. L. Poon, J. P. Lai [et al.] // *Scand. J. Rheumatol*. – 2010. – V. 39. – P. 42-49.
675. Moopanar, T. R. Reactive oxygen species reduce myofibrillar Ca²⁺ sensitivity in fatiguing mouse skeletal muscle at 37 degrees C / T. R. Moopanar, D. G. Allen // *J. Physiol*. – 2005. – V. 564. – P. 189-199.
676. Moore, R. L. Myosin light chain phosphorylation in fast and slow skeletal muscles in situ / R. L. Moore, J. T. Stull // *American Journal of Physiology*. – 1984. – V. 247. – P. C462-C471.
677. Morelli, V. Role of glucocorticoid receptor polymorphism in adrenal incidentalomas / V. Morelli, F. Donadio, C. Eller-Vainicher [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – V. 40. – P. 803-811.
678. Morimoto, Y. Heat treatment inhibits skeletal muscle atrophy of glucocorticoid-induced myopathy in rats / Y. Morimoto, Y. Kondo, H. Kataoka [et al.] // *Physiol. Res*. – 2015. – V. 64, № 6. – P. 897-905.
679. Morris, C. J. Circadian system, sleep and endocrinology / C. J. Morris, D. Aeschbach, F. A. Scheer // *Mol. Cell. Endocrinol*. – 2012. – V. 349. – P. 91-104.
680. Morton, N. M. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity / N. M. Morton, J. R.

- Seckl // *Front. Horm. Res.* – 2008. – V. 36. – P. 146-164.
681. Mounier, R. Molecular impact of clenbuterol and isometric strength training on rat EDL muscles / R. Mounier, H. Cavalié, G. Lac [et al.] // *Pflugers Arch.* – 2007. – V. 453, № 4. – P. 497-507.
682. Muller, F. L. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane / F. L. Muller, Y. Liu, H. Van Remmen // *Journal of Biological Chemistry.* – 2004. – V. 279, № 47. – P. 49064-49073.
683. Murakami, S. Prevention of hypercholesterolemia and atherosclerosis in the hyperlipidemia- and atherosclerosis-prone Japanese (LAP) quail by taurine supplementation / S. Murakami, T. Sakurai, H. Tomoike [et al.] // *Amino Acids.* – 2010. – V. 38. – P. 271-278.
684. Muscari I. Glucocorticoids and natural killer cells: A suppressive relationship / I. Muscari, A. Fierabracci, S. Adorisio [et al.] // *Biochem Pharmacol* – 2022. – V. 198. – P. 114930.
685. Musumeci, G. The effects of physical activity on apoptosis and lubricin expression in articular cartilage in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis / G. Musumeci, C. Loreto, R. Leonardi [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2013. – V. 31, № 3. – P. 274-284.
686. Nakamura, Y. Beta-2-adrenergic agonists up-regulates uncoupling proteins 2 and 3 in skeletal muscle of the mouse / Y. Nakamura, I. Nagase, A. Asano // *J. Vet. Med. Sci.* – 2001. – V. 63, № 3. – P. 309-314.
687. Nakao, R. Dosing schedule-dependent attenuation of dexamethasone-induced muscle atrophy in mice / R. Nakao, S. Yamamoto, Y. Yasumoto [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2014. – V. 31, № 4. – P. 506-514.
688. Nakashima, K. Effect of dexamethasone on the expression of atrogin-1/MAFbx in chick skeletal muscle / K. Nakashima, A. Ishida, D. Ijiri [et al.] // *Anim. Sci J.* – 2016. – V. 87, № 3. – P. 405-410.
689. Newnham, J. P. Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? / J. P. Newnham // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2001. – V. 28, № 11. – P. 957-961.
690. Newsholme, P. New insights into amino acid metabolism, beta-cell function and diabetes / P. Newsholme // *Clin. Sci. (Lond).* – 2005. – V. 108. – № 3. – P. 185-194.
691. Ngala, R. A. β 2-adrenoceptor agonists can both stimulate and inhibit glucose uptake in mouse soleus muscle through ligand-directed signalling / R. A. Ngala, J. F. O'Dowd, C. J. Stocker [et al.] // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2013. – V. 386, № 9. – P. 761-773.
692. Nicolaides, N. C. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function / N. C. Nicolaides, Z. Galata, T. Kino [et al.] // *Steroids.* – 2010. – V. 75. – P. 1-12.
693. Nicolson, G. L. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements / G. L. Nicolson // *Altern. Ther. Health Med.* – 2014. – V. 20, Suppl 1: January. – P. 18-25.
694. Nishida, H. Dexamethasone and BCAA Failed to Modulate Muscle Mass and mTOR Signaling in GH-Deficient Rats / H. Nishida, A. Ikegami, C. Kaneko [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – V. 10, № 6. – P. e0128805.
695. Noh, K. K. beta-Hydroxy beta-methylbutyrate improves dexamethasone-induced muscle atrophy by modulating the muscle degradation pathway in SD rat / K. K. Noh, K. W. Chung, Y. J. Choi [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – V. 9, № 7. – P. e102947.
696. Nusetti, S. Effects of zinc ex vivo on taurine uptake in goldfish retinal cells / S. Nusetti, M. Urbina, L. Lima // *J. Biomed. Sci.* – 2010. – V. 17, Suppl. 1. – P. S13.
697. Nuti, R. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis / R. Nuti, G. Bianchi, M. L. Brandi [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2006. – V. 26, № 5. – P. 445-453.
698. Oakley, R. H. Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: new mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids / R. H. Oakley, J. A. Cidlowski // *J. Biol. Chem.* – 2011. – V. 286. – P. 3177-3184.
699. Ogan D. Vitamin D and the Athlete: Risks, Recommendations, and Benefits / D. Ogan, K. Pritchett // *Nutrients.* – 2013. – V. 5. – P. 1856-1868.
700. Ohnuki, Y. Role of phosphodiesterase 4 expression in the Epac1 signaling-dependent skeletal muscle hypertrophic action of clenbuterol / Y. Ohnuki, D. Umeki, Y. Mototani [et al.] // *Physiol. Rep.* – 2016. – V. 4, № 10. – P. e12791.
701. Ohnuki, Y. Role of cyclic AMP sensor Epac1 in masseter muscle hypertrophy and myosin heavy chain transition induced by β 2-adrenoceptor stimulation / Y. Ohnuki, D. Umeki, Y. Mototani [et al.] // *J. Physiol.* – 2014. – V. 592, № 24. – P. 5461-5475.
702. Oishi, Y. Clenbuterol induces expression of multiple myosin heavy chain isoforms in rat soleus fibres / Y. Oishi, K. Imoto, T. Ogata [et al.] // *Acta Physiol. Scand.* – 2002. – V. 176, № 4. – P. 311-318.

703. Okita, M. Effects of treadmill exercise on muscle fibers in mice with steroid myopathy / M. Okita, T. Yoshimura, J. Nakano [et al.] // *J. Jpn. Phys. Ther. Assoc.* – 2001. – V. 4, № 1. – P. 25-27.
704. Opong, E. Glucocorticoid signaling from molecules to mice to man. Effects of Glucocorticoids in the Immune System / E. Opong, A. C. B. Cato / In: Wang J. C., Harris Ch., editors. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* – New York: Springer, 2015. – P. 217-233.
705. Opreescu, A. I. Free Fatty Acid – Induced Reduction in Glucose-Stimulated Insulin Secretion / A. I. Opreescu, G. Bikopoulos, A. Naassan [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – V. 56. – P. 2927-2937.
706. Oray, M. Long-term side effects of glucocorticoids / M. Oray, K. A. Samra, N. Ebrahimiadib // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – V. 15, № 4. – P. 457-465.
707. Orzechowski, A. A novel antioxidant-inhibited dexamethasone-mediated and caspase-3-independent muscle cell death / A. Orzechowski, M. Jank, B. Gajkowska [et al.] // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 2003. – V. 1010. – P. 205-208.
708. O'Sullivan, S. Adverse skeletal effects of drugs – beyond Glucocorticoids / S. O'Sullivan, A. Grey // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2015. – V. 82, № 1. – P. 12-22.
709. Pandolfi, J. Regulatory and effector T-cells are differentially modulated by dexamethasone / J. Pandolfi, P. Baz, P. Fernandez [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2013. – V. 149. – P. 400-410.
710. Parakhonskii, A. P. The role of neuronal NO synthase in heart diseases / A. P. Parakhonskii // *Modern high technologies.* – 2010. – № 9. – P. 208.
711. Parekh, S. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease / S. Parekh, F. A. Anania // *Gastroenterology.* – 2007. – V. 132, № 6. – P. 2191-2207.
712. Park, K. G. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways / K. G. Park, A. K. Min, E. H. Koh [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – V. 48, № 5. – P. 1477-1486.
713. Park, M. Y. Nitric oxide-induced apoptosis of human dental pulp cells is mediated by the mitochondria-dependent pathway / M. Y. Park, Y. J. Jeong, G. C. Kang [et al.] // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – V. 18, № 1. – P. 25-32.
714. Park, S. H. Water Extract of Lotus Leaf Alleviates Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy via Regulating Protein Metabolism-Related Pathways in Mice / S. H. Park, J. Oh, M. Jo [et al.] // *Molecules.* – 2020. – V. 25, № 20. – P. 4592.
715. Parker, B. The metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus / B. Parker, I. N. Bruce // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2010. – V. 36. – P. 81-97.
716. Pashaj, A. α -Lipoic acid as a triglyceridelowering nutraceutical / A. Pashaj, M. Xia, R. Moreau // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – V. 93, № 12. – P. 1029-1041.
717. Patel, J. J. When Is It Appropriate to Use Arginine in Critical Illness? / J. J. Patel, K. R. Miller, C. Rosenthal [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2016. – V. 31, № 4. – P. 438-444.
718. Patel, R. Disruptive effects of glucocorticoids on glutathione peroxidase biochemistry in hippocampal cultures / R. Patel, L. McIntosh, J. McLaughlin // *Journal of Neurochemistry.* – 2002. – V. 82. – P. 118-125.
719. Pearen, M. A. Expression profiling of skeletal muscle following acute and chronic beta2-adrenergic stimulation: implications for hypertrophy, metabolism and circadian rhythm / M. A. Pearen, J. G. Ryall, G. S. Lynch [et al.] // *BMC Genomics.* – 2009. – V. 10. – P. 448.
720. Pearen, M. A. The orphan nuclear receptor, NOR-1, a target of beta-adrenergic signaling, regulates gene expression that controls oxidative metabolism in skeletal muscle / M. A. Pearen, S. A. Myers, S. Raichur [et al.] // *Endocrinology.* – 2008. – V. 149, № 6. – P. 2853-2865.
721. Pedersen, B. K. A Muscular Twist on the Fate of Fat / B. K. Pedersen // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – V. 366. – P. 1544-1545.
722. Pellegrino, M. A. Clenbuterol antagonizes glucocorticoid-induced atrophy and fibre type transformation in mice / M. A. Pellegrino, G. D'Antona, S. Bortolotto [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2004. – V. 89, № 1. – P. 89-100.
723. Peper, K. The acetylcholine receptor at the neuromuscular junction / K. Peper, R. J. Bradley, F. Dreyer // *Physiol. Rev.* – 1982. – V. 62, 4 Pt 1. – P. 1271-1340.
724. Perrot, S. Steroid-induced myopathy / S. Perrot, C. L. Jeunne // *Presse Med.* – 2012. – V. 41, № 4. – P. 422-426.
725. Perseghin, G. Free leptin index and thyroid function in male highly trained athletes / G. Perseghin, G. Lattuada, F. Ragona [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – V. 161, № 6. – P. 871-876.
726. Pershadsingh, H. A. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic

- syndrome / H. A. Pershadsingh // *Expert Opin. Investig. Drugs* – 2007. – V. 16, № 3. – P. 291-302.
727. Peterlik, M., Cross H.S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2009. – V. 63, № 12. – P. 1377-1386.
728. Pfeifer, M. Vitamin D and muscle function / M. Pfeifer, B. Beregow, H. Minne // *Osteoporosis Int.* – 2002. – V. 13, № 3. – P. 187-194.
729. Phillipson, T. Management of the aging risk factor for Parkinson's disease / T. Phillipson // *Neurobiology of Aging.* – 2014. – V. 35, № 4. – P. 847-857.
730. Picca, A. Targeting mitochondrial quality control for treating sarcopenia: lessons from physical exercise / A. Picca, R. Calvani, C. Leeuwenburgh [et al.] // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2019. – V. 23, № 2. – P. 153-160.
731. Picquet, F. Enhancement of hybrid-fiber types in rat soleus muscle after clenbuterol administration during hindlimb unloading / F. Picquet, L. De-Doncker, M. Falempin // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2004. – V. 82, № 5. – P. 311-318.
732. Pierno, S. Potential benefits of taurine in the prevention of skeletal muscle impairment induced by disuse in the hindlimb-unloaded rat / S. Pierno, A. Liantonio, G. M. Camerino [et al.] // *Amino Acids.* – 2012. – V. 43. – P. 431-445.
733. Pierno, S. Chronic administration of taurine to aged rats improves the electrical and contractile properties of skeletal muscle fibers / S. Pierno, A. De Luca, C. Camerino [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1998. – V. 286, № 3. – P. 1183-1190.
734. Pilz, S. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men / S. Pilz, S. Frisch, H. Koertke [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2011. – V. 43. – P. 223-225.
735. Pinelli, N. Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among arab americans / N. Pinelli, L. Jaber, M. Brown [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – V. 6. – P. 1371-1375.
736. Pinheiro, C. H. Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids / C. H. Pinheiro, W. M. Sousa Filho, J. Neto Oliveira [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2009. – V. 93, № 4. – P. 400-408.
737. Plant, D. R. Therapeutic clenbuterol treatment does not alter Ca^{2+} sensitivity of permeabilized fast muscle fibres from exercise trained or untrained horses / D. R. Plant, C. F. Kearns, K. H. McKeever [et al.] // *J. Muscle Res. Cell Motil.* – 2003. – V. 24, № 7. – P. 471-476.
738. Plotnikoff, G. A. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain / G. A. Plotnikoff, J. M. Quigley // *Mayo Clin. Proc.* – 2003. – V. 78. – P. 1463-1470.
739. Pludowski, P. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence / P. Pludowski, M. F. Holick, S. Pilz [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2013. – V. 12, № 10. – P. 976-789.
740. Ponda, M. P. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study / M. P. Ponda, X. Huang, M. A. Odeh [et al.] // *Circulation.* – 2012. – V. 126, № 3. – P. 270-277.
741. Poortmans, J. R. Nitrate supplementation and human exercise performance: too much of a good thing? / J. R. Poortmans // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2015. – V. 18. – № 6. – P. 599-604.
742. Popovic, V. Leptin, TRH and ghrelin: influence on energy homeostasis at rest and during exercise / V. Popovic, L. H. Duntas // *Horm. Metab. Res.* – 2005. – V. 37, № 9. – P. 533-537.
743. Porporato, P. E. Acylated and unacylated ghrelin impair skeletal muscle atrophy in mice / P. E. Porporato, N. Filigheddu, S. Reano [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013. – V. 123, № 2. – P. 611-622.
744. Powers, S. K. Reactive oxygen and nitrogen species as intracellular signals in skeletal muscle / S. K. Powers, E. E. Talbert, P. J. Adhihetty // *The Journal of Physiology.* – 2011. – V. 589. – P. 2129-2138.
745. Przybyszowski, A. Wydala nie kreatyny z moczem u chorych na chorobe Cushinga Leczonych usunieciem nadneryzy / A. Przybyszowski, W. Lejman, B. Adamczyk // *Pol. Przegl. Chir.* – 1979. – V. 51, № 2. – P. 161-166.
746. Puia, G. Neurosteroids act on recombinant human GABAA receptors / G. Puia, M. R. Santi, S. Vicini [et al.] // *Neuron.* – 1990. – V. 4, № 5. – P. 759-765.
747. Py, G. Chronic clenbuterol treatment compromises force production without directly altering skeletal muscle contractile machinery / G. Py, C. Ramonatxo, P. Sirvent [et al.] // *J. Physiol.* – 2015. – V. 593, № 8. – P. 2071-2084.
748. Pye, D. Real-time measurement of nitric oxide in single mature mouse skeletal muscle fibres during contractions / D. Pye, J. Palomero, T. Kabayo [et al.] // *J. Physiol.* – 2007. – V. 581, № 1. – P. 309-318.
749. Qian, X. Circadian and ultradian rhythms of free glucocorticoid hormone are highly synchronized between

- the blood, the subcutaneous tissue, and the brain / X. Qian, S. K. Droste, S. L. Lightman [et al.] // *Endocrinology*. – 2012. – V. 153, № 9. – P. 4346-4353.
750. Qin, J. Dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy was associated with upregulation of myostatin promoter activity / J. Qin, R. Du, Y. Q. Yang [et al.] // *Res. Vet. Sci.* – 2013. – V. 94, № 1. – P. 84-89.
751. Qin, W. Protection against dexamethasone-induced muscle atrophy is related to modulation by testosterone of FOXO1 and PGC-1 α / W. Qin, J. Pan, Y. Wu [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – V. 403, № 3-4. – P. 473-478.
752. Rahman, A. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice / A. Rahman, S. Hershey, S. Ahmed [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – V. 103. – P. 416-419.
753. Rajab, P. Skeletal muscle myosin heavy chain isoforms and energy metabolism after clenbuterol treatment in the rat / P. Rajab, J. Fox, S. Riaz [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2000. – V. 279, № 3. – P. R1076-R1081.
754. Rajkumar, D. S. R. Comparative analysis of prophylactic osteoprotective property of L-arginine with calcium D3 in experimentally induced hypoestrogenic osteoporosis / D. S. R. Rajkumar, O. S. Gudyrev, A. V. Faitelson [et al.] // *International research journal*. – 2013. – № 12 (19), part 3. – P. 57-58.
755. Ralliere, C. Glucocorticoids do not regulate the expression of proteolytic genes in skeletal muscle from Cushing's syndrome patients / C. Ralliere, I. Tauveron, D. Taillandier [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* – 1997. – № 9. – P. 3161-3164.
756. Rang, H. P. Pharmacology / H. P. Rang, M. M. Dale, R. J. Flower, G. Henderson / P. K. Moore (ed.). – 9th ed. – London, Churchill, Livingstone: Elsevier Churchill Livingstone, 2019. – 760 p.
757. Rastegar, H. Vitamin D increases PPAR γ expression and promotes beneficial effects of physical activity in metabolic syndrome / H. Rastegar, A. Damirchi, P. Babaei // *Nutrition*. – 2017. – V. 36. – P. 54-59.
758. Reichardt, S. D. Glucocorticoids enhance intestinal glucose uptake via the dimerized glucocorticoid receptor in enterocytes / S. D. Reichardt, M. Föller, R. Rexhepaj [et al.] // *Endocrinology*. – 2012. – V. 153, № 4. – P. 1783-1794.
759. Reynolds, R. M. Corticosteroid-mediated programming and the pathogenesis of obesity and diabetes / R. M. Reynolds // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – V. 122. – P. 3-9.
760. Rhen, T. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs / T. Rhen, J. A. Cidlowski // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 353, № 16. – P. 1711-1723.
761. Ricart-Firinga, C. Effects of beta(2)-agonist clenbuterol on biochemical and contractile properties of unloaded soleus fibers of rat / C. Ricart-Firinga, L. Stevens, M. H. Canu [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2000. – V. 278, № 3. – P. C582-C588.
762. Richey, F. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate / F. Richey, O. Ethgen, O. Bruyere [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2004. – V. 15, № 4. – P. 301-310.
763. Ringe, J. D. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients / J. D. Ringe, P. Farahmand, E. Schacht // *Rheumatol. Int.* – 2013. – V. 33, № 3. – P. 637-643.
764. Ringe, J. D. Natürliches Vitamin D oder Alfacalcidol als Folgebehandlung langjähriger Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausaler Osteoporose / J. D. Ringe, E. Schacht // *Osteology*. – 2012. – V. 21. – P. 83-87.
765. Ringe, J. D. Potential of alfacalcidol for reducing increased risk of falls and fractures / J. D. Ringe, E. Schacht // *Rheumatol. Int.* – 2009. – V. 29, № 10. – P. 1177-1185.
766. Ringe, J. D. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis / J. D. Ringe, H. Faber, P. Farahmand [et al.] // *J. Rheumatol. Suppl.* – 2005. – V. 76. – P. 33-40.
767. Ringe, J. D. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / J. D. Ringe, A. Dorst, H. Faber [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2004. – V. 24, № 2. – P. 63-70.
768. Rios, R. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation / R. Rios, I. Carneiro, V. M. Arce [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2002. – V. 282. – P. C993-C999.
769. Rios, R. Myostatin regulates cell survival during C2C12 myogenesis / R. Rios, I. Carneiro, V. M. Arce [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – V. 280. – P. 561-566.
770. Riso, E.-M. Relationship between extracellular matrix, contractile apparatus, muscle mass and strength in case of glucocorticoid myopathy / E.-M. Riso, A. Ahtikoski, K. Alev [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2008. – V. 108, № 1-2. – P. 117-120.
771. 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.
772. Roberston, M. J. CRISPR-Cas9-induced IGF1 gene activation as a tool for enhancing muscle differentiation via multiple isoform expression / M. J. Roberston, S. Raghunathan, V. N. Potaman [et al.] // *FASEB J.* – 2020. – V. 34, № 1. – P. 555-570.
773. Roberts, D. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / D. Roberts, S. Dalziel // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – V. 3. – P. CD004454.
774. Robson, H. Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth / H. Robson, T. Siebler, S. M. Shalet [et al.] // *Pediatr Res.* – 2002. – V. 52. – P. 137-147.
775. Roopakala, M. S. Anthropometric measurements as predictors of intraabdominal fat thickness / M. S. Roopakala, A. Suresh, Ashtalakshmi [et al.] // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 2009 – V. 53, №3. – P. 259-264.
776. Rossios, C. Corticosteroid insensitivity is reversed by formoterol via phosphoinositide-3-kinase inhibition / C. Rossios, Y. To, G. Osoata [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – V. 167, № 4. – P. 775-786.
777. Rossman, M. J. Oxidative stress and COPD: the effect of oral antioxidants on skeletal muscle fatigue / M. J. Rossman, H. J. Groot, V. Reese [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2013. – V. 45, № 7. – P. 1235-1243.
778. Rousseau, A. S. α -Lipoic acid up-regulates expression of peroxisome proliferator-activated receptor β in skeletal muscle: involvement of the JNK signaling pathway / A. S. Rousseau, B. Sibille, J. Murdaca [et al.] // *FASEB J.* – 2016. – V. 30, № 3. – P. 1287-1299.
779. Ruas, J. L. A PGC-1 α isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy / J. L. Ruas, J. P. White, R. R. Rao [et al.] // *Cell. Elsevier Inc.* – 2012. – V. 151, № 6. – P. 1319.
780. Ruiz-Irastorza, G. Glucocorticoid use and abuse in SLE / G. Ruiz-Irastorza, A. Danza, M. Khamashta // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – V. 51, № 7. – P. 1145-1153.
781. Russell, G. M. Can side effects of steroid treatments be minimized by the temporal aspects of delivery method? / G. M. Russell, S. L. Lightman // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2014. – V. 13, № 11. – P. 1501-1513.
782. Ryall, J. G. The potential and the pitfalls of beta-adrenoceptor agonists for the management of skeletal muscle wasting / J. G. Ryall, G. S. Lynch // *Pharmacol. Ther.* – 2008. – V. 120, № 3. – P. 219-232.
783. Ryall, J. G. Intramuscular beta2-agonist administration enhances early regeneration and functional repair in rat skeletal muscle after myotoxic injury / J. G. Ryall, J. D. Schertzer, T. M. Alabakis [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2008a. – V. 105, № 1. – P. 165-172.
784. Ryall, J. G. Chronic beta2-adrenoceptor stimulation impairs cardiac relaxation via reduced SR Ca²⁺-ATPase protein and activity / J. G. Ryall, J. D. Schertzer, K. T. Murphy [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008b. – V. 294, № 6. – P. H2587-H2595.
785. Ryall, J. G. Attenuation of age-related muscle wasting and weakness in rats after formoterol treatment: therapeutic implications for sarcopenia / J. G. Ryall, J. D. Schertzer, G. S. Lynch // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2007. – V. 62, № 8. – P. 813-823.
786. Ryall, J. G. Systemic administration of beta2-adrenoceptor agonists, formoterol and salmeterol, elicit skeletal muscle hypertrophy in rats at micromolar doses / J. G. Ryall, M. N. Sillence, G. S. Lynch // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – V. 147, № 6. – P. 587-595.
787. Sabio, J. M. Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus / J. M. Sabio, J. A. Vargas-Hitos, N. Navarrete [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2010. – V. 28. – P. 483-489.
788. Saengsirisuwan, V. Interactions of exercise training and alpha-lipoic acid on insulin signaling in skeletal muscle of obese Zucker rats / V. Saengsirisuwan, F. R. Perez, J. A. Sloniger [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – V. 287, № 3. – P. E529-E536.
789. Safdar, A. Exercise Increases Mitochondrial PGC-1 α Content and Promotes Nuclear-Mitochondrial Crosstalk to Coordinate Mitochondrial Biogenesis / A. Safdar, J. P. Little, A. J. Stokl [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* – 2011. – V. 286, № 12. – P. 10605-10617.
790. Saito, M. Effects of alfacalcidol on mechanical properties and collagen cross-links of the femoral diaphysis in glucocorticoid-treated rats / M. Saito, K. Marumo, C. Ushiku [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2011. – V. 88, № 4. – P. 314-324.
791. Sakai, H. Dexamethasone exacerbates cisplatin-induced muscle atrophy / H. Sakai, M. Kimura, Y. Tsukimura [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2019. – V. 46, № 1. – P. 19-28.
792. Saksida, T. Compound A, a selective glucocorticoid receptor agonist, inhibits immunoinflammatory

- diabetes, induced by multiple low doses of streptozotocin in mice / T. Saksida, M. Vujicic, I. Nikolic [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – V. 171, № 24. – P. 5898-5909.
793. Salazar-Degracia, A. Effects of the beta(2) agonist formoterol on atrophy signaling, autophagy, and muscle phenotype in respiratory and limb muscles of rats with cancer-induced cachexia / A. Salazar-Degracia, S. Busquets, J. M. Argilés [et al.] // *Biochimie.* – 2018. – V. 149. – P. 79-91.
794. Salehian, B. The effect of glutamine on prevention of glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with myostatin suppression / B. Salehian, V. Mahabadi, J. Bilas [et al.] // *Metabolism.* – 2006. – V. 55, № 9. – P. 1239-1247.
795. Sandbakk, S. B. Effects of acute supplementation of L-arginine and nitrate on endurance and sprint performance in elite athletes / S. B. Sandbakk // *Nitric Oxide.* – 2015. – № 48. – P. 10-15.
796. Santoro, J. C. Colorimetric detection of glutamine synthetase-catalyzed transferase activity in glucocorticoid-treated skeletal muscle cells / J. C. Santoro, G. Harris, A. Sitlani // *Anal. Biochem.* – 2001. – № 1. – P. 18-25.
797. Sapolsky, R. M. How do glucocorticoids influence stress responses? Integration permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions / R. M. Sapolsky, L. M. Romero, A. U. Munck // *Endocr. Rev.* – 2000. – V. 21. – P. 55-89.
798. Sapolsky, R. M. A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults / R. M. Sapolsky // *J. Neurosci.* – 1985. – V. 5, № 5. – P. 1228-1232.
799. Sapolsky, R. M. Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications / R. M. Sapolsky, W. A. Pulsinelli // *Science.* – 1985a. – V. 229, № 4720. – P. 1397-1400.
800. Sato, S. Adaptive effects of the beta2-agonist clenbuterol on expression of beta2-adrenoceptor mRNA in rat fast-twitch fiber-rich muscles / S. Sato, S. Nomura, F. Kawano [et al.] // *J. Physiol. Sci.* – 2010. – V. 60, № 2. – P. 119-127.
801. 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. – V. 79, № 3. – P. 297-304.
802. Saym, M. The dose-dependent neuroprotective effect of alpha-lipoic acid in experimental spinal cord injury / M. Saym, P. Temiz, A. Var [et al.] // *Neurol. Neurochir. Pol.* – 2013. – V. 47, № 4. – P. 345-351.
803. Schacht, E. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass / E. Schacht, J. D. Ringe // *Rheumatol. Int.* – 2012. – V. 32, № 1. – P. 207-215.
804. Schacht E. Обоснование назначения альфакальцидола (Альфа Д3-Тева) для лечения инволютивного остеопороза у женщин, а также для профилактики и лечения кортикоидиндуцированного остеопороза / E. Schacht, B. Gulden // *Международный эндокринологический журнал.* – 2010. – Т. 6. № 30 // www.mif-ua.com/archive/article_print/14128.
805. Schacht, E. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures / E. Schacht, F. Richey, J.-Y. Reginster // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* – 2005. – № 5(3). – P. 273-284.
806. Schaffer, S. W. Physiological roles of taurine in heart and muscle / S. W. Schaffer, C. J. Jong, K. C. Ramila [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2010. – V. 17, Suppl. 1. – P. S2.
807. Schaffer, S. Role of protein phosphorylation in TauTKO cardiomyopathy [abstract] / S. Schaffer, K. C. Ramila, C. J. Jong [et al.] // *Int. Taurine Symp.* – 2009. – P. 435-446.
808. Schaffer, S. W. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes / S. W. Schaffer, J. Azuma, M. Mozaffari // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2009a. – V. 87. – P. 91-99.
809. Schakman, O. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy / O. Schakman, H. Gilson, J. P. Thissen // *J. Endocrinology.* – 2008. – V. 197. – P. 1-10.
810. Schakman, O. Role of Akt/GSK-3beta/beta-catenin transduction pathway in the muscle anti-atrophy action of insulin-like growth factor-I in glucocorticoid-treated rats / O. Schakman, S. Kalista, L. Bertrand [et al.] // *Endocrinology.* – 2008a. – V. 149, № 8. – P. 3900-3908.
811. Schantz, P. G. Coexistence of slow and fast isoforms of contractile and regulatory proteins in human skeletal muscle fibres induced by endurance training / P. G. Schantz, G. K. Dhoot // *Acta Physiologica Scandinavica.* – 1987. – V. 131. – P. 147-154.
812. Scharla, S. Relative value of plain vitamin D and of biologically active vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis / S. Scharla // *Z. Rheumatol.* – 2006. – V. 65, № 5. – P. 391-399.
813. Scharla, S. H. Pleiotropic effect of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis / S. H. Scharla, E. Schacht, S. Bawey [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2003. – V. 23. – P. 268-274.

814. Scheele, C. ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise / C. Scheele, S. Nielsen, B. K. Pedersen // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – V. 20, №3. – P. 95-99.
815. Scholpa, N. E. Time-to-treatment window and cross-sex potential of β 2-adrenergic receptor-induced mitochondrial biogenesis-mediated recovery after spinal cord injury / N. E. Scholpa, E. C. Simmons, J. D. Crossman [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2021. – V. 411. – P. 115366.
816. Scholpa, N. E. beta(2)-adrenergic receptor-mediated mitochondrial biogenesis improves skeletal muscle recovery following spinal cord injury / N. E. Scholpa, E. C. Simmons, D. G. Tilley [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2019. – V. 322. – P. 113064.
817. Schousboe, A. Role of taurine in neutral cell-volume regulation / A. Schousboe, H. Pasantesmorales // *Canadian Journ. Physiol. Pharmacol.* – 1992. – V. 70, № 5. – P. 356-361.
818. Schuller-Levis, G. Taurine: new implications for an old aminoacid / G. Schuller-Levis, E. Park // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2003. – V. 26, № 2. – P. 195-202.
819. Scicchitano, B. M. The Beneficial Effects of Taurine to Counteract Sarcopenia / B. M. Scicchitano, G. Sica // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2018. – V. 19, № 7. – P. 673-680.
820. Seene, T. The effect of glucocorticoids on the myosin heavy chain isoforms turnover in skeletal muscle / T. Seene, P. Kaasik, A. Pehme [et al.] // *Balt. J. Lab. Anim. Sci.* – 2003. – № 10. – P. 112-120.
821. Seene, T. The effect of glucocorticoids on the myosin heavy chain isoforms' turnover in skeletal muscle / T. Seene, P. Kaasik, A. Pehme [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2003a. – V. 86, № 2. – P. 201-206.
822. Seidel, U. Taurine: A Regulator of Cellular Redox Homeostasis and Skeletal Muscle Function / U. Seidel, P. Huebbe, G. Rimbach // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2019. – V. 63, № 16. – P. e1800569.
823. Senoglu, M. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve / M. Senoglu, V. Nacitarhan, E. B. Kurutas [et al.] // *J. Brachial. Plex. Peripher. Nerve Inj.* – 2014. – V. 4, № 1. – P. e109-e114.
824. Seo, J. S. NADPH Oxidase Mediates Depressive Behavior Induced by Chronic Stress in Mice / J. S. Seo, J. Y. Park, J. Choi [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2012. – V. 32, № 28. – P. 9690-9699.
825. Seok, Y. M. Mountain ginseng inhibits skeletal muscle atrophy by decreasing muscle RING finger protein-1 and atrogin1 through forkhead box O3 in L6 myotubes / Y. M. Seok, J. M. Yoo, Y. Nam [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2021. – V. 270. – P. 113557.
826. Seradge, H. Clostridial myonecrosis following intra-articular steroid injection / H. Seradge, M. G. Anderson // *Clin. Orthop.* – 1980. – V. 147. – P. 207-209.
827. Serrano, A. L. Early and long-term changes of equine skeletal muscle in response to endurance training and detraining / A. L. Serrano, E. Quiroz-Rothe, J. L. Rivero // *Pflugers Arch.* – 2000. – V. 441, № 2-3. – P. 263-274.
828. Shaker, J. L. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids / J. L. Shaker, B. P. Lukert // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2005. – V. 34, № 2. – P. 341-356.
829. Shen, C. L. Green tea polyphenols and 1- α -OH-vitamin D₃ attenuate chronic inflammation-induced myocardial fibrosis in female rats / C. L. Shen, C. Samathanam, S. Graham [et al.] // *J. Med. Food.* – 2012. – V. 15, № 3. – P. 269-277.
830. Shen, Q. W. Effect of dietary alpha-lipoic acid on growth, body composition, muscle pH, and AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice / Q. W. Shen, C. S. Jones, N. Kalchayanand [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2005. – V. 83, № 11. – P. 2611-2617.
831. Shen, S. Myricanol rescues dexamethasone-induced muscle dysfunction via a sirtuin 1-dependent mechanism / S. Shen, Q. Liao, J. Liu [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2019. – V. 10, № 2. – P. 429-444.
832. Shi, S. S. Acute stress and chronic stress change brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase-coupled receptor (TrkB) expression in both young and aged rat hippocampus / S. S. Shi, S. H. Shao, B. P. Yuan [et al.] // *Yonsei. Med. J.* – 2010. – V. 51, № 5. – P. 661-671.
833. Shimamoto, S. β 1- and β 2-adrenergic receptor stimulation differ in their effects on PGC-1 α and atrogin-1/MAFbx gene expression in chick skeletal muscle / S. Shimamoto, D. Ijiri, M. Kawaguchi [et al.] // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* – 2017. – V. 211 (Sep). – P. 1-6.
834. Shimamoto, S. Clenbuterol changes phosphorylated FOXO1 localization and decreases protein degradation in the sartorius muscle of neonatal chicks / S. Shimamoto, D. Ijiri, K. Nakashima [et al.] // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2016. – V. 80, № 8. – P. 1499-14504.
835. Shimizu, K. Three-Dimensional Culture Model of Skeletal Muscle Tissue with Atrophy Induced by Dexamethasone / K. Shimizu, R. Genma, Y. Gotou [et al.] // *Bioengineering (Basel)*. – 2017. –

- V. 4, № 2. – P. E56.
836. Shimohata, T. Reevaluation of validity of percent creatinuria for diagnosing steroid myopathy / T. Shimohata, M. Umeda, K. Tanaka [et al.] // *No To Shinkei*. – 2006. – V. 58, № 1. – P. 39-42.
837. Shin, K. Fbxw7 β is an inducing mediator of dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy in vivo with the axis of Fbxw7 β -myogenin-atrogenes / K. Shin, Y. G. Ko, J. Jeong [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2018. – V. 45, № 4. – P. 625-631.
838. Shin, Y. S. Prednisolone-induced muscle dysfunction is caused more by atrophy than by altered acetylcholine receptor expression / Y. S. Shin, H. Fink, R. Khiroya // *Anesth. Analg.* – 2000. – V. 91, № 2. – P. 322-328.
839. Shindoh, C. Inhalation of budesonide/formoterol increases diaphragm muscle contractility / C. Shindoh, R. Shishido, N. Narumi [et al.] // *Allergol. Int.* – 2012. – V. 61, № 3. – P. 439-449.
840. Shinto, L. A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial of Omega-3 Fatty Acids and Alpha Lipoic Acid in Alzheimer's Disease / L. Shinto, J. Quinn, T. Montine // *J. Alzheimer's Dis.* – 2014. – V. 38, № 1. – P. 111-120.
841. Shiraishi, A. Calcium supplementation does not reproduce the pharmacological efficacy of alfacalcidol for the treatment of osteoporosis in rats / A. Shiraishi, M. Ito, N. Hayakawa [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2006. – V. 78, № 3. – P. 152-161.
842. Shishkina, G. T. Behavioral effects of glucocorticoids during the first exposures to the forced swim stress / G. T. Shishkina, V. V. Bulygina, N. N. Dygalo // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2015. – V. 232. – P. 851-860.
843. Siamak, M.-K. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects / M.-K. Siamak, P. W. Victoria // *Int. J. Dermatol.* – 2010. – V. 49, №3. – P. 239-248.
844. Siciliano, G. Functional diagnostics in mitochondrial diseases / G. Siciliano, L. Volpi, S. Piazza [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2007. – V. 27, № 1-3. – P. 53-67.
845. Silva, L. A. Taurine supplementation decreases oxidative stress in skeletal muscle after eccentric exercise / L. A. Silva, P. C. Silveira, M. M. Ronsani [et al.] // *Cell Biochem. Funct.* – 2011. – V. 29, № 1. – P. 43-49.
846. Simons, S.S.Jr. Glucocorticoid receptor cofactors as therapeutic targets / S. S. Jr. Simons // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2010. – V. 10. – P. 613-619.
847. Simpson, P. Norepinephrin – stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response / P. Simpson // *J. Clin. Invest.* – 1983. – V. 72. – P. 732-738.
848. Sinkiewicz, A. Estimation larynx function after inhaled corticosteroids in the mangment of asthma / A. Sinkiewicz, B. Ludwikowska, M. Drela // *Otolaryngol. Pol.* – 2000. – V. 54, № 3. – P. 311-313.
849. Sirvent, P. Effects of chronic administration of clenbuterol on contractile properties and calcium homeostasis in rat extensor digitorum longus muscle / P. Sirvent, A. Douillard, O. Galbes [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – V. 9, № 6. – P. e100281.
850. Smith, U. Adrenergic control of metabolic functions / U. Smith // *Acta Med. Scand.* – 1983. – № 5 (Suppl.). – P. 671-676.
851. Smith, W. N. Alteration of contractile force and mass in the senescent diaphragm with beta(2)-agonist treatment / W. N. Smith, A. Dirks, T. Sugiura [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2002. – V. 92, № 3. – P. 941-948.
852. Sokolova, E. M. Distinct receptors and different transduction mechanisms for ATP and adenosine at the frog motor nerve endings / E. M. Sokolova, S. N. Grishin, A. V. Shakirzyanova [et al.] // *Eur. J. Neuroscience*. – 2003. – V. 18. – P. 1254-1264.
853. Solito, E. Modulation of phospholipase A2 activity in human fibroblasts / E. Solito, L. Parente // *Br.J. Pharmacol.* – 1989. – V. 96, № 3. – P. 656-660.
854. Song, I. H. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments / I. H. Song, F. Buttgerit // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – V. 246, № 1-2. – P. 142-146.
855. Song, K. H. Anti-obesity effects of Alpha-Lipoic acid in OLEFT rats / K. H. Song, J. Y. Youn, C. Nam Koong [et al.] // *Korean. Diabetes. Assoc.* – 2002. – V. 26, № 6. – P. 464-473.
856. Song, S. E. Epac2a-knockout mice are resistant to dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy and short-term cold stress / S. E. Song, S. K. Shin, S. Y. Park [et al.] // *BMB Rep.* – 2018. – V. 51, № 1. – P. 39-44.
857. Son, Y. H. Sulforaphane prevents dexamethasone-induced muscle atrophy via regulation of the Akt/Foxo1 axis in C2C12 myotubes / Y. H. Son, E. J. Jang, Y. W. Kim [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – V. 95. – P. 1486-1492.
858. Song, Y. Methionine-Induced Hyperhomocysteinemia Promotes Superoxide Anion Generation and NF κ B Activation in Peritoneal Macrophages of C57BL/6 Mice / Y. Song, M. Rosenfeld // *J. Med. Food.* – 2004. – V. 7, № 2. – P. 229-234.

859. Spriet, L. L. Taurine and skeletal muscle function / L. L. Spriet, J. Whitfield // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2015. – V. 18, № 1. – P. 96-101.
860. Stacchiotti, A. Taurine rescues cisplatin-induced muscle atrophy in vitro: a morphological study / A. Stacchiotti, F. Rovetta, M. Ferroni [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2014. – V. 2014. – P. 840951.
861. Stahn, C. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids / C. Stahn, F. Buttgerit // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2008. – V. 4. – P. 525-533.
862. Stewart, A. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study / A. Stewart, V. Kumar, D. M. Reid // *J. Bone Miner. Res.* – 2006. – V. 21. – P. 413-418.
863. Stipanuk, M. H. Role of the liver in regulation of body cysteine and taurine levels: a brief review / M. H. Stipanuk // *Neurochem. Res.* – 2004. – V. 29. – P. 105-110.
864. Stitt, T. N. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors / T. N. Stitt, D. Drujan, B. A. Clarke [et al.] // *Mol. Cell.* – 2004. – V. 14, № 3. – P. 395-403.
865. Stevenson, K. T. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) can accurately and nondestructively measure the body composition of small, free-living rodents / K. T. Stevenson, I. G. van Tets // *Physiol. Biochem. Zool.* – 2008. – V. 81, № 3. – P. 373-382.
866. Stockton, K. A. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis / K. A. Stockton, K. Mengersen, J. D. Paratz [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2011. – Vol. 22. – P. 859-871.
867. Sugiura, H. Protection by taurine against INOS-dependent DNA damage in heavily exercised skeletal muscle by inhibition of the NF- κ B signaling pathway / H. Sugiura, S. Okita, T. Kato [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2013. – V. 775. – P. 237-246.
868. Sun, H. W. Rapid inhibitory effect of glucocorticoids on airway smooth muscle contractions in guinea pigs / H. W. Sun, C. Y. Miao, L. Liu // *Steroids.* – 2006. – V. 71, № 2. – P. 154-159.
869. Sun, L. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose / L. Sun, Y. Chen, X. Wang [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – V. 84, № 7. – P. 961-973.
870. Sun, L.-Y. Acute myopathy following intra-muscular injection of compound betamethasone: A case report / L.-Y. Sun, X.-L. Chu // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – V. 96, № 34. – P. e7474.
871. Sun, M. Mitochondrial nutrients stimulate performance and mitochondrial biogenesis in exhaustively exercised rats / M. Sun, F. Qian, W. Shen [et al.] // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2012. – V. 22, № 6. – P. 764-775.
872. Surmachevska, N. Corticosteroid Induced Myopathy / N. Surmachevska, V. Tiwari // In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020 Jan.*
873. Sutter-Dub, M. T. Rapid non-genomic and genomic responses to progestogens, estrogens, and glucocorticoids in the endocrine pancreatic B cell, the adipocyte and other cell types / M. T. Sutter-Dub // *Steroids.* – 2002. – V. 67, № 2. – P. 77-93.
874. Suzuki, J. L-arginine supplementation causes additional effects on exercise-induced angiogenesis and VEGF expression in the heart and hind-leg muscles of middle-aged rats / J. Suzuki // *J. Physiol. Sci.* – 2006. – V. 56, № 1. – P. 39-44.
875. Suzuki, J. Microvascular angioadaptation after endurance training with L-arginine supplementation in rat heart and hindleg muscles / J. Suzuki // *Exp. Physiol.* – 2005. – V. 90, № 5. – P. 763-771.
876. Swarbrick, M. Mechanisms in endocrinology: Local and systemic effects of glucocorticoids on metabolism: new lessons from animal models / M. Swarbrick, H. Zhou, M. Seibel // *Eur. J. Endocrinol.* – 2021. – V. 185, № 5. – P. R113-R129.
877. Szappanos, A. BclII polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with decreased bone mineral density in patients with endogenous hypercortisolism / A. Szappanos, A. Patócs, J. Tőke [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2009. – V. 71. – P. 636-643.
878. Takács, O. Changes in the sarcoplasmic proteins of skeletal muscles induced by experimental steroid myopathy / O. Takács, L. Heiner, F. Guba // *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* – 1980. – V. 55, № 2. – P. 121-128.
879. Takahashi, N. Vitamin D endocrine system and osteoclasts / N. Takahashi, N. Udagawa, T. Suda // *Bonekey Rep.* – 2014. – V. 3. – P. 495.
880. Takahashi, Y. Effects of Taurine Administration on Carbohydrate Metabolism in Skeletal Muscle during the Post-Exercise Phase / Y. Takahashi, Y. Tamura, Y. Matsunaga [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* – 2016. – V. 62, № 4. – P. 257-264.

881. Takatani, T. Taurine inhibits apoptosis by preventing formation of the Apaf-1/caspase9-apoptosome / T. Takatani, K. Takahashi, Y. Uozumi [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2004. – V. 287, № 4. – P. 949-953.
882. Tallis, J. Does a physiological concentration of taurine increase acute muscle power output, time to fatigue, and recovery in isolated mouse soleus (slow) muscle with or without the presence of caffeine? / J. Tallis, M. F. Higgins, V. M. Cox [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – V. 92, № 1. – P. 42-49.
883. Tamilselvan, J. Age-dependent upregulation of p53 and cytochrome c release and susceptibility to apoptosis in skeletal muscle fiber of aged rats: role of carnitine and lipoic acid / J. Tamilselvan, G. Jayaraman, K. Sivarajan [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2007. – V. 43, № 12. – P. 1656-1669.
884. Tanaka, Y. Analysis of bone metabolism during early stage and clinical benefits of early intervention with alendronate in patients with systemic rheumatic diseases treated with high-dose glucocorticoid: Early Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Japan (EDITOR-J) study / Y. Tanaka, H. Mori, T. Aoki [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2016. – V. 34, № 6. – P. 646-654.
885. Tappaz, M. L. Taurine biosynthetic enzymes and taurine transporter: molecular identification and regulations / M. L. Tappaz // *Neurochem. Res.* – 2004. – V. 29. – P. 83-96.
886. Tavi, P. Cardiac mechanotransduction: From sensing to disease and treatment / P. Tavi, M. Laine, M. Weckstrom [et al.] // *Trends Pharm. Sci.* – 2001. – V. 22. – P. 254-260.
887. Taylor, A. D. Dexamethasone inhibits the release of TSH from the rat anterior pituitary gland in vitro by mechanisms dependent on de novo protein synthesis and lipocortin 1 / A. D. Taylor, R. J. Flower, J. C. Buckingham // *J. Endocrinol.* – 1995. – V. 147, № 3. – P. 533-544.
888. Terrill, J. R. Increasing taurine intake and taurine synthesis improves skeletal muscle function in the mdx mouse model for Duchenne muscular dystrophy / J. R. Terrill, G. J. Pinniger, J. A. Graves [et al.] // *J. Physiol.* – 2016. – V. 594, № 11. – P. 3095-3110.
889. Testerink, J. Effects of alfacalcidol on circulating cytokines and growth factors in rat skeletal muscle / J. Testerink, R. T. Jaspers, J. Rittweger [et al.] // *J. Physiol. Sci.* – 2011. – V. 61, № 6. – P. 525-535.
890. Testerink, J. Effects of alfacalcidol on the contractile properties of the gastrocnemius medialis muscle in adult and old rats / J. Testerink, H. Degen, J. Rittweger [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2011a. – V. 62, № 1. – P. 111-118.
891. Thirupathi, A. Effects of reactive oxygen species and interplay of antioxidants during physical exercise in skeletal muscles / A. Thirupathi, R. A. Pinho // *J. Physiol. Biochem.* – 2018. – V. 74, № 3. – P. 359-367.
892. Tian, X. Y. Greater efficacy of alfacalcidol in the red than in the yellow marrow skeletal sites in adult female rats / X. Y. Tian, X. Q. Liu, H. Y. Chen [et al.] // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* – 2008. – V. 8, № 3. – P. 257-266.
893. Tiley, H. A. Effects of dexamethasone administration on insulin resistance and components of insulin signaling and glucose metabolism in equine skeletal muscle / H. A. Tiley, R. J. Geor, L. J. McCutcheon // *Am. J. Vet. Res.* – 2008. – V. 69, № 1. – P. 51-58.
894. Timothy, K. J. Nitric oxide inhibits calpain-mediated proteolysis of talin in skeletal muscle cells / K. J. Timothy, J. G. Tidball // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2000. – V. 279. – P. C806-C812.
895. Toledo, M. Formoterol in the treatment of experimental cancer cachexia: effects on heart function / M. Toledo, J. Springer, S. Busquets [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2014. – V. 5, № 4. – P. 315-320.
896. Toledo, M. Sirtuin 1 in skeletal muscle of cachectic tumour-bearing rats: a role in impaired regeneration? / M. Toledo, S. Busquets, E. Ametller [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2011. – V. 2, № 1. – P. 57-62.
897. Troncoso, R. Dexamethasone-induced autophagy mediates muscle atrophy through mitochondrial clearance / R. Troncoso, F. Paredes, V. Parra [et al.] // *Cell Cycle.* – 2014. – V. 13, № 14. – P. 2281-2295.
898. Tschakovsky, M. E. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise / M. E. Tschakovsky, M. J. Joyner // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2008. – V. 33, № 1. – P. 151-160.
899. Tsuchida, W. Heat Stress Modulates Both Anabolic and Catabolic Signaling Pathways Preventing Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy In Vitro / W. Tsuchida, M. Iwata, T. Akimoto [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2017. – V. 232, № 3. – P. 650-664.
900. Uchida, S. Molecular cloning of the cDNA for an MDCK cell Na(+)- and Cl(-)-dependent taurine transporter that is regulated by hypertonicity / S. Uchida, H. M. Kwon, A. Yamauchi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – V. 89, № 17. – P. 8230-8234.
901. Uchikawa, K. Strenuous exercise-induced alterations of muscle fiber cross-sectional area and fiber-type distribution in steroid myopathy rats / K. Uchikawa, H. Takahashi, K. Hase [et al.] // *Am. J. Phys. Med.*

- Rehabil. – 2008. – V. 87, № 2. – P. 126-133.
902. Uchoa, E. T. Novel aspects of glucocorticoid actions / E. T. Uchoa, G. Aguilera, J. P. Herman [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2014. – V. 26, № 9. – P. 557-572.
903. Ulla, A. Morin attenuates dexamethasone-mediated oxidative stress and atrophy in mouse C2C12 skeletal myotubes / A. Ulla, T. Uchida, Y. Miki [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2021. – V. 704. – P. 108873.
904. Umeki, D. Protective Effects of Clenbuterol against Dexamethasone-Induced Masseter Muscle Atrophy and Myosin Heavy Chain Transition / D. Umeki, Y. Ohnuki, Y. Mototani [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – V. 10, № 6. – P. e0128263.
905. Uozumi, Y. Myogenic differentiation induces taurine transporter in association with taurine-mediated cytoprotection in skeletal muscles / Y. Uozumi, T. Ito, Y. Hoshino [et al.] // *Biochem. J.* – 2006. – V. 394, Pt 3. – P. 699-706.
906. Urbach, V. Rapid non-genomic inhibition of ATP-induced Cl⁻ secretion by dexamethasone in human bronchial epithelium / V. Urbach, D. E. Walsh, B. Mainprice [et al.] // *J. Physiol.* – 2002. – V. 545, Pt 3. – P. 869-878.
907. Urschel, K. TNF α in the cardiology system: From physiology to therapy. *International Journal of Interferon / K. Urschel, I. Cicha // Cytokine and Mediator Research.* – 2015. – V. 7. – P. 9-25.
908. Vaidya, A. Vitamin D and insulin sensitivity: Can gene association and pharmacogenetic studies of the vitamin D receptor provide clarity? / A. Vaidya, J. S. Williams // *Metabolism.* – 2012. – V. 61, № 6. – P. 759-761.
909. Vallelian, F. Glucocorticoid treatment skews human monocyte differentiation into a hemoglobin-clearance phenotype with enhanced heme-iron recycling and antioxidant capacity / F. Vallelian, C. A. Schaer, T. Kaempfer [et al.] // *Blood.* – 2010. – V. 116, № 24. – P. 5347-5356.
910. Vanasco, V. The oxidative stress and the mitochondrial dysfunction caused by endotoxemia are prevented by alpha-lipoic acid / V. Vanasco, M. C. Cimolai, P. Evelson [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2008. – V. 42, № 9. – P. 815-823.
911. van Buul-Offers, S. C. Thyroid hormone, but not parathyroid hormone, partially restores glucocorticoid-induced growth retardation / S. C. van Buul-Offers, J. J. Smink, R. Gresnigt [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2005. – V. 20, № 3. – P. 335-341.
912. van der Hoeven, J. H. Decline of muscle fiber conduction velocity during short-term high-dose methylprednisolone therapy / J. H. van der Hoeven // *Muscle and Nerve.* – 1996. – V. 19. – P. 100-102.
913. Vandewalle, J. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids / Vandewalle J., Luybaert A., De Bosscher K. [et al.] // *Trends Endocrinol Metab.* – 2018. – V. 29, № 1. – P. 42-54.
914. van Marle W., Woods K.L. Acute hydrocortisone myopathy / W. van Marle, K. L. Woods // *Br. Med. J.* – 1980. – V. 281, № 6235. – P. 271-272.
915. van Pelt, D. W. Cold shock protein RBM3 attenuates atrophy and induces hypertrophy in skeletal muscle / D. W. Van Pelt, A. L. Confides, A. R. Judge [et al.] // *J. Muscle Res. Cell Motil.* – 2018. – V. 39, № 1-2. – P. 35-40.
916. van Wilgenburg, H. Effects of corticosteroids on the myoneural junction. A morphometric and electrophysiological study / H. van Wilgenburg, K. D. Njio, G. A. Belling [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1982. – V. 84, № 3-4. – P. 129-137.
917. van Wilgenburg, H. The effect of prednisolone on neuromuscular transmission in rat diaphragm / H. van Wilgenburg // *Europ. J. Pharm.* – 1979. – V. 55, №4. – P. 335-361.
918. Vasilaki, A. Adaptive responses of mouse skeletal muscle to contractile activity: the effect of age / A. Vasilaki, F. McArdle, L. M. Iwanejko [et al.] // *Mech Ageing Dev.* – 2006. – V. 127. – P. 830-839.
919. Vazquez, G. Involvement of calmodulin in 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulation of store-operated Ca²⁺ influx in skeletal muscle cells / G. Vazquez, A. R. de Boland, R. Boland // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275, № 21. – P. 16134 – 16138.
920. Verdier, L. Glucocorticoids but not sex steroids stimulate glutamine synthetase in skeletal muscle from aged and adult rats: Abstr. / L. Verdier, M. Mignon, S. Van Driesche [et al.] // *20th Congr. Eur. Soc. Parenter. and Enter. Nutr.* – Nice, 1998. – V. 17, Suppl. 1. – P. 11-12.
921. Verhaar, H. J. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women / H. J. Verhaar, M. M. Samson, P. A. Jansen [et al.] // *Aging (Milano).* – 2000. – V. 12, № 6. – P. 455-460.
922. Vervloet, M. Clinical uses of 1-alpha-hydroxycholecalciferol / M. Vervloet // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2014. – V. 12, № 2. – P. 300-305.
923. Vizi, S. Evidence that catecholamines increase acetylcholine release from neuromuscular junction through stimulation of alpha-1 adrenoreceptors / S. Vizi // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.*

- Pharmacol. – 1991. – V. 343. – P. 435-438.
924. Voltarelli, F. F. Minimum blood lactate and muscle protein of rats during swimming exercise / F. F. Voltarelli, C. A. Gobatto, M. A. R. de Mello // *Biol. Sport.* – 2008. – V. 25, № 1. – P. 23-24.
925. Wahrmann, J. P. Altered myosin isoform expression in rat skeletal muscles induced by a changed thyroid state / J. P. Wahrmann, Y. Fulla, M. Rieu [et al.] // *Acta Physiol. Scand.* – 2002. – V. 176, № 3. – P. 233-243.
926. Wajchenberg, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome / B. L. Wajchenberg // *Endocr. Rev.* – 2000. – V. 21, № 6. – P. 697-738.
927. Wang, H. Dexamethasone represses signaling through the mammalian target of rapamycin in muscle cells by enhancing expression of REDD1 / H. Wang, N. Kubica, L. W. Ellisen [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – V. 281, № 51. – P. 39128-39134.
928. Wang, W. P. Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons / W. P. Wang, A. H. Iyo, J. Miguel-Hidalgo [et al.] // *Brain Res.* – 2006. – V. 1084. – P. 210-216.
929. Wang, X. Glucocorticoids retard skeletal muscle development and myoblast protein synthesis through a mechanistic target of rapamycin (mTOR)-signaling pathway in broilers (*Gallus gallus domesticus*) / X. Wang, Q. Jia, J. Xiao [et al.] // *Stress.* – 2015. – V. 18, № 6. – P. 686-698.
930. Wang, X. J. Skeletal muscle fatty acids shift from oxidation to storage upon dexamethasone treatment in chickens / X. J. Wang, Z. G. Song, H. C. Jiao [et al.] // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2012. – V. 179, № 3. – P. 319-330.
931. Wannenes, F. In vitro effects of Beta-2 agonists on skeletal muscle differentiation, hypertrophy, and atrophy / F. Wannenes, L. Magni, M. Bonini [et al.] // *World Allergy Organ. J.* – 2012. – V. 5, № 6. – P. 66-72.
932. Warskulat, U. Taurine transporter knockout depletes muscle taurine levels and results in severe skeletal muscle impairment but leaves cardiac function uncompromised / U. Warskulat, U. Floegel, C. Jacoby [et al.] // *FASEB J.* – 2004. – V. 18, № 3. – P. 577-579.
933. Watson, M. L. A cell-autonomous role for the glucocorticoid receptor in skeletal muscle atrophy induced by systemic glucocorticoid exposure / M. L. Watson, L. M. Baehr, H. M. Reichardt [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – V. 302, № 10. – P. E1210-E1220.
934. Watt, M. J. Effects of plasma adrenaline on hormone-sensitive lipase at rest and during moderate exercise in human skeletal muscle / M. J. Watt, T. Stellingwerff, G. J. F. Heigenhauser [et al.] // *J. Physiol.* – 2003. – V. 550, № 1. – P. 325-332.
935. Wei, L. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease / L. Wei, T. M. MacDonald, B. R. Walker // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – V. 141, № 10. – P. 764-770.
936. Weinstein, S. P. Dexamethasone inhibits the activation of glucose transport in rat skeletal muscle by both insulin and non-insulin-related stimuli / S. P. Weinstein, T. Paquin, A. Pritsker [et al.] // *Diabetes.* – 1995. – № 4. – P. 441-445.
937. Weiss, H. R. Nitric oxide reduces myocardial contractility in isoproterenol-stimulated rat hearts by a mechanism independent of cyclic GMP or cyclic AMP / H. R. Weiss, J. D. Sadoff, P. M. Scholz [et al.] // *Pharmacology.* – 1997. – V. 55, № 4. – P. 202-210.
938. Wen, C. Taurine is Involved in Energy Metabolism in Muscles, Adipose Tissue, and the Liver / C. Wen, F. Li, L. Zhang [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2019. – V. 63, № 2. – P. e1800536.
939. Wessler, J. Beta-adrenoreceptor stimulation enhances transmitter output from the rat phrenic nerve / J. Wessler, S. Anschuetz // *Brit. J. Pharmacol.* – 1988. – V. 94, № 3. – P. 669-674.
940. West, I. C. Radicals and oxidative stress in diabetes / I. C. West // *Diabet Med.* – 2000. – V. 17. – P. 171-180.
941. West, S. G. Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma-homocysteine in hypercholesterolemic men / S. G. West, A. Likos-Krick, P. Brown [et al.] // *J. Nutr.* – 2005. – V. 135, № 2. – P. 212-217.
942. Whittom, F. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease / F. Whittom, J. Jobin, P. M. Simard [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1998. – V. 30. – P. 1467-1474.
943. Wilcox, P. G. Pathologic changes and contractile properties of the diaphragm in corticosteroid myopathy in hamsters: comparison to peripheral muscle / P. G. Wilcox, J. M. Hards, K. Bockhold [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 1989. – V. 1, № 3. – P. 191-199.
944. Wilson, A. M. Asthma and Cushing's syndrome / A. M. Wilson, A. Blumsohn // *Chest.* – 2000. – V. 117, № 2. – P. 593-594.

945. Wilson, R. W. Corticosteroids: a direct effect at the neurovascular function / R. W. Wilson, M. D. Word, T. R. Johns // *Neurobiology*. – 1974. – V. 24, №11. – P. 1091-1095.
946. Wink, D. A. Nitric oxide (no) protects against cellular damage by reactive oxygen species / D. A. Wink, J. A. Cook, R. Pacelli [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 1995. – V.82-83. – P. 221-226.
947. Wolkowitz, O. M. Antiglucocorticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole / O. M. Wolkowitz, V. I. Reus, T. Chan [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 1999. – V. 45, № 8. – P. 1070-1074.
948. Woodall, B. P. Skeletal Muscle-specific G Protein-coupled Receptor Kinase 2 Ablation Alters Isolated Skeletal Muscle Mechanics and Enhances Clenbuterol-stimulated Hypertrophy / B. P. Woodall, M. C. Woodall, T. S. Luongo [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2016. – V. 291, № 42. – P. 21913-21924.
949. Wray, D. W. Antioxidants and aging: NMR-based evidence of improved skeletal muscle perfusion and energetics / D. W. Wray, S. K. Nishiyama, A. Monnet [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – V. 297, № 5. – P. H1870-H1875.
950. Wright, C. R. G-CSF treatment can attenuate dexamethasone-induced reduction in C2C12 myotube protein synthesis / C. R. Wright, E. L. Brown, A. C. Ward [et al.] // *Cytokine*. – 2015. – V. 73, № 1. – P. 1-7.
951. Wu, G. Arginine metabolism in mammals / G. Wu, S. M. Jr. Morris // *Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition* / Ed. by L. A. Cynober. – Boca Raton, FL: CRC Press, 2004. – P. 153-167.
952. Wu, G. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / G. Wu, S. M. Jr. Morris // *Biochem. J.* – 1998. – V. 336, Pt. 1. – P. 1-17.
953. Wu, Y. REDD1 is a major target of testosterone action in preventing dexamethasone-induced muscle loss / Y. Wu, W. Zhao, J. Zhao [et al.] // *Endocrinology*. – 2010. – V. 151, № 3. – P. 1050-1059.
954. Wuchter, C. In vitro susceptibility to dexamethasone- and doxorubicin-induced apoptotic cell death in context of maturation stage, responsiveness to interleukin 7, and early cyto reduction in vivo in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia / C. Wuchter, V. Ruppert, M. Schrappe [et al.] // *Blood*. – 2002. – V. 99. – P. 4109-4115.
955. Xiao, L. Glucocorticoid rapidly enhances NMDA-evoked neurotoxicity by attenuating the NR2A-containing NMDA-receptor-mediated ERK1/2 activation / L. Xiao, C. Feng, Y. Chen // *Mol. Endocrinol.* – 2010. – V. 24. – P. 497-510.
956. Xue, N. miRNA-125b Regulates Osteogenic Differentiation of Periodontal Ligament Cells Through NKIRAS2/NF- κ B Pathway / N. Xue, L. Qi, G. Zhang [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2018. – V. 48, № 4. – P. 1771-1781.
957. Yamada, T. Electrical Stimulation Prevents Preferential Skeletal Muscle Myosin Loss in Steroid-Denervation Rats / T. Yamada, K. Himori, D. Tatebayashi [et al.] // *Front. Physiol.* – 2018. – V. 9. – P. 1111.
958. Yamamoto, D. Branched-chain amino acids protect against dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats / D. Yamamoto, T. Maki, E. H. Hemingtyas [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2010. – V. 41, № 6. – P. 819-827.
959. Yamate, S. Effects of glucocorticoid on brain acetylcholinesterase of developing chick embryos / S. Yamate, H. Nishigori, S. Kishimoto [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2010. – V. 36, № 1. – P. 11-18.
960. Yang, L. Taurine protects against arsenic trioxide-induced insulin resistance via ROS-Autophagy pathway in skeletal muscle / L. Yang, T. Qiu, X. Yao [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2019. – V. 112. – P. 50-60.
961. Yatabe, Y. Effects of taurine administration on exercise / Y. Yatabe, S. Miyakawa, H. Ohmori [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2009. – V. 643. – P. 245-252.
962. Yatabe, Y. Effects of taurine administration in rat skeletal muscles on exercise / Y. Yatabe, S. Miyakawa, T. Miyazaki [et al.] // *J. Orthop. Sci.* – 2003. – V. 8. – P. 415-419.
963. Yawo, H. Noradrenaline modulates transmitter release by enhancing the Ca²⁺ sensitivity of exocytosis in the chick ciliary presynaptic terminal / H. Yawo // *J. Physiol.* – 1996. – V. 493. – P. 387-391.
964. Yi, X. Reversal of obesity-induced hypertriglyceridemia by (R)- α -lipoic acid in ZDF (fa/fa) rats / X. Yi, A. Pashaj, M. Xia [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – V. 439, № 3. – P. 390-395.
965. Yin, H. N. Regulation of signaling pathways downstream of IGF-I/insulin by androgen in skeletal muscle of glucocorticoid-treated rats / H. N. Yin, J. K. Chai, Y. M. Yu [et al.] // *J. Trauma*. – 2009. – V. 66, № 4. – P. 1083-1090.
966. Yoshikawa, M. Effects of Fucoxanthin on the Inhibition of Dexamethasone-Induced Skeletal Muscle Loss in

- Mice / M. Yoshikawa, M. Hosokawa, K. Miyashita [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – V. 13, № 4. – P. 1079.
967. Yoshioka, Y. Glabridin inhibits dexamethasone-induced muscle atrophy / Y. Yoshioka, Y. Kubota, Y. Samukawa [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2019. – V. 664. – P. 157-166.
968. Zeman, R. J. Slow to fast alterations in skeletal muscle fibers caused by clenbuterol and beta2-receptor agonist / R. J. Zeman, R. Ludemann, T. G. Easton [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1988. – V. 254. – P. E726-E732.
969. Zembron-Lacny, A. Physical activity and alpha-lipoic acid modulate inflammatory response through changes in thiol redox status / A. Zembron-Lacny, M. Gajewski, M. Naczek [et al.] // *J. Physiol. Biochem.* – 2013. – V. 69, № 3. – P. 397-404.
970. Zembron-Lacny, A. Assessment of the antioxidant effectiveness of alpha-lipoic acid in healthy men exposed to muscle-damaging exercise / A. Zembron-Lacny, M. Slowinska-Lisowska, Z. Szygula [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – V. 60, № 2. – P. 139-143.
971. Zhao, D. Taurine Improves Lipid Metabolism and Skeletal Muscle Sensitivity to Insulin in Rats Fed with High Sugar and High Fat Diet / D. Zhao, Q. Lv, J. Yang [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019. – V. 1155. – P. 133-146.
972. Zhao, W. Dependence of dexamethasone-induced Akt/FOXO1 signaling, upregulation of MAFbx, and protein catabolism upon the glucocorticoid receptor / W. Zhao, W. Qin, J. Pan [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009. – V. 378, № 3. – P. 668-672.
973. Zhao, W. Testosterone protects against dexamethasone-induced muscle atrophy, protein degradation and MAFbx upregulation / W. Zhao, J. Pan, Z. Zhao [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2008. – V. 110, № 1-2. – P. 125-129.
974. Zhao, Y. The varying effects of short-term and long-term corticosterone injections on depression-like behavior in mice / Y. Zhao, W. Xie, J. Dai [et al.] // *Brain. Res.* – 2009. – V. 1261. – P. 82-90.
975. Zheng, J. S. Circulating 25-Hydroxyvitamin D, IRS1 variant rs2943641, and insulin resistance: replication of a gene-nutrient interaction in 4 populations of different ancestries / J. S. Zheng, L. D. Parnell, C. E. Smith [et al.] // *Clin. Chem.* – 2014. – V. 60, № 1. – P. 186-196.
976. Zhiyin, L. Fucoxanthin rescues dexamethasone induced C2C12 myotubes atrophy / L. Zhiyin, C. Jinliang, C. Qiunan [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2021. – V. 139. – P. 111590.
977. Zhu, M. Y. Neuroprotective effects of agmatine against cell damage caused by glucocorticoids in cultured rat hippocampal neurons / M. Y. Zhu, W. P. Wang, G. Bisette // *Neurosci.* – 2006. – V. 141. – P. 2019-2027.
978. Ziganshin, A. U. Interaction of hydrocortisone with ATP and adenosine on nerve-mediated contractions of frog skeletal muscle / A. U. Ziganshin, R. R. Kamaliev, S. N. Grishin [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – V. 607. – P. 54-59.
979. Zittermann, A. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers / A. Zittermann, S. Frisch, H. K. Berthold [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – V. 89. – P. 1321-1327.
980. Zor, U. A novel mechanism of glucocorticosteroid (GC) action in suppression of phospholipase A2 (PLA2) activity stimulated by Ca²⁺ ionophore A23187: induction of protein phosphatases / U. Zor, E. Her, P. Braquet [et al.] // *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res.* – 1991. – V. 21. – P. 265-271.
981. Zulli, A. High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery / A. Zulli, E. Lau, B. P. P. Wijaya [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – V. 53. – P. 1017-1022.