



Ю.В. В'ялих

## ВПЛИВ ДЕКСАМЕТАЗОНУ, ВВЕДЕНОГО ХРОНІЧНО, НА СТАН СИНАПТИЧНОЇ ПЕРЕДАЧІ В СКЕЛЕТНОМУ М'ЯЗІ БІЛИХ ЩУРІВ

Донецький національний університет

**Ключові слова:** дексаметазон, гіперкортицизм, нервово-м'язова передача, латентний період збудження м'яза.

**Ключевые слова:** дексаметазон, гиперкортицизм, нервно-мышечная передача, латентный период возбуждения мышцы.

**Key words:** dexamethasone, hypercortisolism, neuromuscular transmission, latent period of muscular excitement.

В експериментах на білих щурах показано фазний характер зміни стану синаптичної передачі в передньому великогомілковому м'язі в динаміці хронічного введення дексаметазону: після 5 ін'єкцій дексаметазону латентний період збудження м'яза коротшав, після 10 ін'єкцій повертався до рівня контролю, після 15–25 ін'єкцій подовжувався, після 30 ін'єкцій гормону знову нормалізувався. Разом з тим, надійність нервово-м'язової передачі знижувалась після 10 ін'єкцій дексаметазону й залишалась зниженою протягом усього періоду подальшого його введення в організм.

В експериментах на белых крысах показан фазный характер изменения состояния синаптической передачи в передней большеберцовой мышце в динамике хронического введения дексаметазона: спустя 5 инъекций дексаметазона латентный период возбуждения мышцы укорачивался, спустя 10 инъекций возвращался к уровню контроля, спустя 15–25 инъекций удлинялся, а после 30 инъекций гормона вновь нормализовался. Вместе с тем, надежность нервно-мышечной передачи снижалась спустя 10 инъекций дексаметазона и сохранялась сниженной на всем протяжении периода его дальнейшего введения в организм.

In experiments on white rats it has been shown the phase character of change of the condition of synaptic transmission in the forward tibial muscle in dynamics of chronic injection of dexamethasone: after 5 injections of dexamethasone the latent period of muscle's excitation has been shortened, whereas after 10 injections – has come back to control level, after 15–25 injections – has been extended, and after 30 injections of a hormone – has been again normalized. At the same time, reliability of a neuromuscular transmission has been decreased after 10 injections of dexamethasone and has been remained lowered on all extent of the period of its further injection in organism.

Глюкокортикоїди та їх синтетичні аналоги знайшли широке застосування в клінічній практиці у зв'язку з вираженим протизапальним, антиалергічним та імуносупресивним ефектом [1]. Однак поряд з позитивними для лікування запальних захворювань властивостями глюкокортикоїдних гормонів, вони мають ряд шкідливих побічних ефектів на організм, у тому числі на нервово-м'язову систему [4–6,8]. Найбільш виражений побічний негативний вплив здійснюють активніші й тривало діючі синтетичні аналоги глюкокортикоїдів, що містять фтор, зокрема дексаметазон [6]. Питання щодо впливу природних і синтетичних глюкокортикоїдів на стан нервово-м'язових синапсів, від якого залежить реалізація скорочувальної функції скелетних м'язів, має дискусійний характер. Так, одні автори [2,7] вказують на полегшуючий ефект на нервово-м'язову передачу одноразово введених надфізіологічних доз гідрокортизону, інші [6] свідчать на користь погіршення синаптичної функції за умов хронічного введення глюкокортикоїдів або природного гіперкортицизму.

### МЕТА РОБОТИ

Дослідження динаміки змін нервово-м'язової передачі в скелетному м'язі білих щурів за умов тривалого введення терапевтичних доз дексаметазону.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експерименти проводили на 70 статевозрілих молодих щурах-самках з вихідною масою 180–200 г, спочатку розподілених на 2 групи: контрольну (n=10) й дослідну (n=60), тварин якої піддавали хронічному введенню дексаме-

тазону в терапевтичній дозі (0,25 мг/кг, внутрішньочервно, через день) протягом від 10 до 60 днів. У межах дослідної групи сформовано 6 підгруп тварин, кожна з яких отримала різну кількість ін'єкцій дексаметазону: 5, 10, 15, 20, 25 і 30. Такий підхід дозволив досліджувати характер функціональних змін у скелетному м'язі зі збільшенням ступеня насичення організму тварин дексаметазоном, а також відтворити модель його хронічного застосування, аналогічну до такої в клінічній практиці.

Після закінчення терміну введення дексаметазону на тваринах проводили гострий дослід, у якому на основі електроміограми визначали тривалість латентного періоду викликаного збудження переднього великогомілкового м'яза до його роботи (вихідну) та після ритмічної роботи в діапазоні частот від 8 до 100 Гц із зовнішнім навантаженням 20 г. При кожній частоті електричного подразнення нерва м'яз працював протягом 7 секунд, після чого наступали 1-хвилинний відпочинок і подальша робота м'яза при наступній частоті подразнення нерва. Електричну відповідь м'яза викликали шляхом електричного подразнення малоогомілкового нерва граничними імпульсами тривалістю 0,15 мс з частотою 4 Гц. Для посилення біопотенціалів м'яза застосовували диференціальний електрометричний підсилювач з режекторним гіраторним фільтром (50 Гц), з'єднаний з цифровим інтерфейсом і комп'ютером.

Експериментальні дані обробляли з використанням непараметричного критерія Манна-Уїтні. На всіх етапах експерименту дотримувались вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах».



## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Латентний період викликаного збудження м'яза до його роботи (вихідний) і після тривалої роботи, індукованої електричним подразненням малогомілкового нерва в діапазоні різних частот (від 8 до 100 Гц), зазнавав неоднозначних змін зі збільшенням кількості ін'єкцій дексаметазону (табл. 1). Зокрема, після 5 ін'єкцій синтетичного глюкокортикоїду вихідний латентний період викликаного збудження м'яза скорочувався порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), а після тривалої роботи м'яза, подібно до такого у інтактних тварин, – не змінювався відносно до вихідного значення, у зв'язку з чим залишався скороченим порівняно з відповідним значенням контролю ( $p < 0,05$ ).

Після 10 ін'єкцій дексаметазону, введених протягом 20 днів, вихідний латентний період збудження м'яза повертався до контрольного рівня, але при цьому після тривалої роботи м'яза він подовжувався і перевищував значення контролю ( $p < 0,05$ , табл. 1). Після 15–25 ін'єкцій дексаметазону вихідний латентний період викликаного збудження м'яза перевищував рівень контролю ( $p < 0,05$ ) і подовжувався після тривалої роботи м'яза ( $p < 0,05$ ). Після 30 ін'єкцій дексаметазону вихідний латентний період збудження м'яза повертався до контрольного рівня, але після тривалої роботи подовжувався відносно до вихідного значення ( $p < 0,05$ ) і перевищував латентний період збудження м'яза інтактних тварин ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1  
Середні значення ( $\bar{X} \pm m$ ) латентного періоду викликаного збудження переднього великогомілкового м'яза інтактних щурів і тварин, які отримали від 5 до 30 ін'єкцій дексаметазону

Група тварин	Латентний період збудження м'яза, мс	
	вихідний	після роботи м'яза
Контроль	2,3±0,10	2,3±0,11
5 ін'єкцій дексаметазону	1,9±0,10*	1,9±0,11*
10 ін'єкцій дексаметазону	2,2±0,12	2,7±0,12 <sup>θ</sup>
15 ін'єкцій дексаметазону	2,7±0,11*	3,1±0,13 <sup>θ</sup>
20 ін'єкцій дексаметазону	2,7±0,11*	3,1±0,15 <sup>θ</sup>
25 ін'єкцій дексаметазону	2,6±0,10*	3,2±0,18 <sup>θ</sup>
30 ін'єкцій дексаметазону	2,3±0,07	2,7±0,08 <sup>θ</sup>

Примітки: \* – різниця статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ) порівняно з рівнем контролю;  $\theta$  – різниця статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідним значенням латентного збудження м'яза відповідної групи.

Початкове скорочення латентного періоду збудження переднього великогомілкового м'яза, що мало місце після 5 ін'єкцій дексаметазону, свідчить на користь полегшення нервово-м'язової передачі. Можливими причинами полегшення синаптичної передачі під впливом природних або синтетичних глюкокортикоїдів можуть бути описані в дослідженнях інших авторів факти посилення виділення ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень нервово-м'язових синапсів, що виникає в результаті ослаблення пресинаптичної гальмівної дії АТФ [2], поліпшення умов ресинтезу медіатора через посилення зворотного захо-

плення холіну терміналами рухових нервових волокон [7] або можливого збільшення амплітуди мініатюрних потенціалів кінцевої пластинки [2] в умовах *in vitro*. Проте полегшуючий ефект дексаметазону на синаптичну передачу в нервово-м'язових синапсах проявлявся тільки після перших 5 ін'єкцій гормону, тоді як після 10 ін'єкцій вихідний латентний період збудження м'яза нормалізувався, а латентний період його збудження після роботи подовжувався відносно до вихідного рівня. Подовження латентного періоду збудження м'яза після тривалої роботи не характерне для інтактних тварин, м'яз яких виконував роботу такої ж тривалості, і свідчить на користь зниження надійності нервово-м'язової передачі, яке виявлялось вже після 10 ін'єкцій дексаметазону і зберігалось протягом усього періоду введення гормону (до 30 ін'єкцій, табл. 1).

Погіршення надійності нервово-м'язової передачі після тривалої роботи м'яза може бути пов'язано зі зменшенням запасів готового до вивільнення ацетилхоліну або зниженням чутливості холінорецепторів до ацетилхоліну і є наслідком поступово розвиненого стомлення синапсу [3]. У зв'язку з тим, що у контрольних щурів робота м'яза такої ж тривалості, що й у тварин, які отримали від 10 до 30 ін'єкцій дексаметазону, не викликала подовження латентного періоду збудження м'яза відносно вихідного рівня, можна констатувати, що головним чинником, який зумовив зменшення надійності синаптичної передачі після роботи синапсу, а отже й більш ранній у порівнянні з контрольними тваринами розвиток процесів стомлення в ньому, служить хронічне введення дексаметазону. У науковій літературі є повідомлення [2,6], що дексаметазон або природні глюкокортикоїди у разі тривалого введення призводять до порушення умов синтезу і ресинтезу медіатора в мотонейронах, викликають десенситизацію холінорецепторів або зниження збудливості позасинаптичної мембрани м'язових волокон. Разом з тим, усі зазначені ефекти тривало введених глюкокортикоїдів мають позначатись не тільки на латентному періоді збудження м'яза після тривалої роботи синапсу (тобто зумовлювати не тільки більш ранні процеси його стомлення), але й впливати на вихідні швидкості синаптичної передачі. Як показали результати здійснених досліджень, після 10 ін'єкцій дексаметазону перше полегшення нервово-м'язової передачі, що мало місце після 5 ін'єкцій гормону, проходить, і вихідний латентний період збудження м'яза нормалізується, але при цьому вже спостерігається зменшення надійності нервово-м'язової передачі (подовження латентного періоду збудження після тривалої роботи м'яза). Після 15–25 ін'єкцій дексаметазону відзначаються вже не тільки ознаки зниження надійності синаптичної передачі після роботи м'яза, але й подовження вихідного латентного періоду збудження м'яза, що свідчить на користь посилення змін у синапсі, викликаних тривалим введенням дексаметазону. Разом з тим, після 30 ін'єкцій дексаметазону, незважаючи на те, що надійність нервово-м'язової передачі залишається зниженою, вихідний латентний період збудження м'яза повертається до контрольного рівня. Можливою причиною нормалізації вихідного латентного



періоду збудження м'яза після 30 ін'єкцій дексаметазону, введених протягом 2-місячного періоду, може бути поступова адаптація організму тварини загалом і нервово-м'язового апарату зокрема до хронічного введення глюкокортикоїдів, зумовлена їх поступовим посиленням метаболізму в печінці і периферичних тканинах і десенситизації глюкокортикоїдних рецепторів в органах-мішенях.

### ВИСНОВКИ

Хронічне введення дексаметазону в організм тварини супроводжувалось неоднозначними змінами стану синаптичної передачі зі збільшенням кількості ін'єкцій гормону: після 5 ін'єкцій дексаметазону латентний період збудження м'яза коротшав, після 10 ін'єкцій повертався до рівня контролю, після 15–25 ін'єкцій подовжувався, а після 30 ін'єкцій гормону знову нормалізувався. Разом з тим, надійність нервово-м'язової передачі знижувалась після 10 ін'єкцій дексаметазону й зберігалась зниженою протягом усього періоду подальшого його введення в організм.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Борисова Е.О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикоидов [Текст] / Е.О. Борисова // Лечебное дело. – 2007. – №3. – С. 17–24.
2. Гиниатуллин А.Р. Влияние гидрокортизона на модулирующие эффекты пуринов в нервно-мышечном соединении / А.Р. Гиниатуллин, С.Н. Гришин, Р.А. Гиниатуллин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, №10. – С. 1293–1299.
3. Матюшкин Д.П. Функциональные клеточные взаимодействия в нервно-мышечном аппарате / Д.П. Матюшкин. – Л.: Наука, 1980. – 184 с.
4. Резников А.Г. Эндокринологические аспекты стресса: Обзор / А.Г. Резников // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – №4. – С. 103–112.
5. Сергеев П.В. Влияние глюкокортикоидов на поперечно-полосатые мышцы / П.В. Сергеев, М.В. Неженцев // Фармакология и токсикология. – 1981. – №6. – С. 737–742.
6. Темин П.А. Стероидные миопатии: Обзор [Текст] / П.А. Темин, О.И. Герасимова // Журн. невропат. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 1980. – №11. – С. 1734–1737.
7. Bouzat C. Assigning function to residues in the acetylcholine receptor channel region / C. Bouzat, F.J. Barrantes // Mol. Membr. Biol. – 1997. – №14. – P. 167–177.
8. Savary I. Effect of glucocorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in adult and old rats / I. Savary, E. Debras, D. Dardevet [et al.] // Brit. J. Nutr. – 1998. – №3. – P. 297–304.

### Відомості про автора:

В'ялих Ю.В., студентка ДНУ.

### Адреса для листування:

В'ялих Юлія Вікторівна. 86114, м. Макіївка, вул. Чубаря, д. 8, кв. 48.

Тел.: (066) 911 30 40.

E-mail: vjalyh@mail.ru

Поступила в редакцію 27.03.2012 г.