

УДК 591.473.3: 577.12

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СТЕРОИДНОГО И НЕСТЕРОИДНОГО АНАБОЛИКОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ БЕЛЫХ КРЫС*В. В. Труш*

В экспериментах на молодых белых крысах-самках с помощью методов электромиографии и эргографии установлено, что хроническое введение тестостерон-пропионата оказывало первоначальный (спустя 5-15 инъекций) облегчающий эффект на синаптическую передачу и приводило (спустя 5 инъекций) к увеличению максимально достижимой амплитуды сокращения и улучшения скоростных характеристик передней большеберцовой мышцы, которые сохранялись по мере дальнейшего введения тестостерона в организм (вплоть до 30-ти инъекций) и косвенно свидетельствовали в пользу возможного изменения метаболического профиля мышцы в сторону увеличения удельной доли быстрых мышечных волокон. Хроническое введение нестероидного анаболика инозина на начальных этапах его применения (спустя 10-20 инъекций) обусловило улучшение силовых характеристик мышцы без изменения ее массы, тогда как в дальнейшем – сопровождалось появлением признаков увеличения удельной доли медленных или промежуточного типа волокон в мышце (спустя 30-60 инъекций) и увеличением ее массы (спустя 60 инъекций).

Ключевые слова: анаболики, тестостерон, инозин, скелетная мышца, одиночное сокращение мышцы, латентный период возбуждения мышцы.

Введение. Естественные и синтетические анаболики стероидной и нестероидной природы нашли широкое применение в клинической практике и спортивной медицине в связи с выраженным анаболическим эффектом на многие органы организма: скелетные мышцы, сердце, почки, печень, лимфоидные органы, костную ткань и ряд других структур. Анаболическое действие андрогенов и нестероидных анаболиков проявляется как в нормальных физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях, сопровождающихся усиленным катаболизмом белков: хронических инфекциях, тяжелых травмах, хирургических вмешательствах, наследственно обусловленных миодистрофиях и при других патологиях [1, 2]. В литературе существует мнение [3, 4], согласно которому стероидные и нестероидные анаболические препараты могут даже частично компенсировать недостаток других анаболических гормонов в организме, например, инсулина при инсулинзависимом сахарном диабете, и кроме того, замедлить дегенерацию β -клеток островков Лангерганса. Некоторые авторы [5 – 7] высказывают предположение относительно способности стероидных анаболиков замедлять катаболизм белков в тканях, индуцированный избытком других гормонов (например, глюкокортикоидов) или определенными нарушениями обмена веществ.

Несмотря на широкое применение естественных или синтетических анаболических препаратов стероидной и нестероидной природы в современной медицине, характер их влияния на скелетные мышцы изучен недостаточно. В частности, в литературе существует мнение [8], согласно которому анаболический эффект андрогенных препаратов на скелетные мышцы является индивидуальным и зависит от исходного метаболического профиля мышцы, характера нейтрофического ее контроля, режима работы при мышечной деятельности и многих других обстоятельств.

Одним из хорошо изученных нестероидных анаболиков в плане влияния на миокард сердца является нуклеозид рибозы – инозин (или рибоксин), который синтезируется в клетках животного организма в результате естественных метаболических реакций, принимает участие в образовании пуринового нуклеотида аденозина, благодаря малым размерам, по сравнению с АТФ, способен проникать внутрь клеток и выступает в качестве универсального анаболического стимулятора, усиливающего процессы регенерации и репарации в любых периферических тканях [9 – 11].

В многочисленных экспериментах на животных и клинических исследованиях на людях установлено его иммуностимулирующее, радиопротекторное, антиоксидантное и анаболическое действие [9, 10, 12, 13]. Учитывая же универсальность анаболического действия инозина на периферические ткани [9, 10], а также тот факт, что после введения в организм рибоксин преимущественно накапливается в миокарде, почках, печени и скелетных мышечных волокнах [14], можно предположить, что он должен определенным образом влиять не только на миокард, но и на функциональное состояние скелетных мышц при хроническом его введении, тем более в связи с тем, что экспериментально подтверждено [9, 14, 15] его анаболическое и инотропное действие на миокард сердца, являющийся, подобно скелетным мышцам, разновидностью исчерченной мышечной ткани. В литературе имеются сообщения [16], согласно которым инозин обладает способностью стимулировать потребление глюкозы и синтез гликогена в мышцах, увеличивать концентрацию АТФ в мышечных волокнах, тем самым улучшая условия снабжения им миофибрилл. Вместе с тем, литературные данные относительно характера влияния инозина на скелетную мышечную ткань при длительном его введении в организм весьма ограничены.

Целью работы является изучение влияния хронически вводимых тестостерона и рибоксина в терапевтических дозах на функциональное состояние передней большеберцовой мышцы белых крыс, относящейся к

категории локомоторных мышц смешанного типа с преобладанием быстрых мышечных волокон [17].

Материалы и методы исследований. Эксперименты проводились на 130 половозрелых молодых (2-4 месячных) крысах-самках с исходной массой 220-240 г, первоначально разделенных на 3 группы: контрольную (n=10) и две опытных (n=60 в каждой), животные первой из которых подвергались хроническому введению тестостерон-пропионата, а второй – инозина в терапевтических дозах (0,6 мг/кг, подкожно, через день для тестостерона и 6 мг/кг, внутривенно, ежедневно для инозина) на протяжении от 10 до 60 дней. Таким образом, в пределах каждой из опытных групп в последующем было выделено по 6 подгрупп животных, получивших разное количество инъекций стероидного или нестероидного анаболиков (5, 10, 15 и т.д. вплоть до 30 инъекций для тестостерона и 10, 20, 30 и т.д. вплоть до 60 инъекций для инозина).

По окончании срока введения тестостерон-пропионата или инозина на животных проводили острый опыт, в котором с помощью электромиографии и эргографии исследовали некоторые параметры функционального состояния передней большеберцовой мышцы крыс при вызванном ее сокращении. Сокращение мышцы индуцировали путем раздражения сверхпороговым электрическим током (напряжение 200 мВ) малоберцового нерва. Частота электрической стимуляции нерва варьировала в диапазоне от 8 до 100 Гц, а внешняя нагрузка составляла 20 г. При каждой частоте электрического раздражения нерва мышца работала в течение 7 секунд, после чего следовал 1-минутный отдых и дальнейшая работа мышцы при следующей частоте раздражения нерва. Степень укорочения мышцы измерялась с помощью потенциометрического датчика ПТП-1, включенного в мост постоянного тока МОД-61. Напряжение разбаланса моста через аналогово-цифровой преобразователь подавалось на вход компьютера и регистрировалось с помощью специально разработанной программы.

Перед работой мышцы и по окончании ее работы проводилась регистрация электромиограммы, на основании которой оценивали продолжительность латентного периода вызванного возбуждения мышцы. Электрический ответ мышцы вызывали путем электрического раздражения малоберцового нерва пороговыми импульсами длительностью в 0,15 мс с частотой 4 Гц. Для усиления биопотенциалов мышцы применялся дифференциальный электрометрический усилитель с режекторным гираторным фильтром (50 Гц), соединенный с цифровым интерфейсом и компьютером.

Экспериментальные данные обрабатывались с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. На всех этапах эксперимента придерживались требований "Общих этических принципов экспериментов на животных". Эвтаназию животных по окончании острого опыта проводили путем введения летальной дозы тиопентала натрия.

Результаты исследований. Сравнительный анализ влияния стероидного и нестероидного анаболика на функциональное состояние передней большеберцовой мышцы показал следующее.

Инъектирование тестостерон-пропионата в животный организм сопровождалось первоначальным (спустя 5-15 инъекций) облегчающим его эффектом на синаптическую передачу, в пользу чего свидетельствует укорочение латентного периода вызванного возбуждения передней большеберцовой мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля), тогда как в дальнейшем, несмотря на введение гормона, продолжительность латентного периода вызванного возбуждения мышцы нормализовывалась (табл. 1). Рибоксин не

Таблица 1

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) латентного периода вызванного возбуждения передней большеберцовой мышцы, продолжительности достижения ею максимальной амплитуды сокращения и удержания амплитуды сокращения на максимальном уровне у интактных крыс, животных, получивших от 10-ти до 60-ти инъекций инозина (И), и крыс, получивших от 5-ти до 30-ти инъекций тестостерон-пропионата (Т)

Группа животных	Латентный период возбуждения мышцы, мс		Продолжительность периодов, с	
	исходный	после работы мышцы	достижения максимальной амплитуды сокращения	удержания максимальной амплитуды сокращения
Контроль	2,3±0,10	2,3±0,11	1,2±0,18	5,1±0,38
10 инъекций И	2,3±0,08	2,4±0,11	0,9±0,12	4,8±0,28
20 инъекций И	2,0±0,10	2,1±0,10	1,1±0,17	4,6±0,27
30 инъекций И	2,1±0,11	2,2±0,12	0,4±0,08*	6,7±0,15*
40 инъекций И	2,0±0,11	2,3±0,12	0,3±0,07*	6,9±0,21*
50 инъекций И	2,2±0,14	2,4±0,17	0,1±0,06*	6,9±0,26*
60 инъекций И	2,1±0,09	2,2±0,10	0,1±0,08*	6,9±0,23*
5 инъекций Т	2,0±0,04*	2,0±0,05*	2,7±0,28*	0,9±0,07*
10 инъекций Т	2,0±0,05*	2,0±0,04*	2,8±0,27*	0,6±0,04*
15 инъекций Т	2,0±0,05*	2,1±0,05*	3,2±0,34*	0,5±0,03*
20 инъекций Т	2,1±0,05	2,2±0,08	3,7±0,39*	0,6±0,05*
25 инъекций Т	2,1±0,07	2,2±0,10	3,7±0,41*	0,6±0,05*
30 инъекций Т	2,2±0,11	2,5±0,13	3,4±0,36*	0,7±0,06*

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

оказал влияния на исходную скорость синаптической передачи и не вызвал удлинения латентного периода возбуждения мышцы после ее длительной работы (табл. 1), что было характерно и для интактных животных и свидетельствует в пользу отсутствия развития утомления в синапсе, а, следовательно, нормальной надежности нервно-мышечной передачи.

Укорочение латентного периода возбуждения передней большеберцовой мышцы, имевшее место спустя 5-15 инъекций стероидного анаболика, свидетельствует в пользу ускорения нервно-мышечной передачи. Отсутствие же изменений длительности латентного периода возбуждения мышцы после ее работы относительно исходного уровня, имевшее место у интактных животных, а также крыс, получивших 5-30 инъекций тестостерона, указывает на то, что хроническое введение андрогена не оказало влияния на надежность нервно-мышечной передачи.

Возможными причинами ускорения нервно-мышечной передачи под действием мужских половых гормонов могут служить повышение чувствительности постсинаптической мембраны к ацетилхолину или некоторое облегчение возбуждения внесинаптической мембраны мышечного волокна под влиянием постсинаптического потенциала. Так, в исследованиях некоторых авторов [18] получен факт повышения чувствительности под действием тестостерона постсинаптической мембраны нервно-мышечных синапсов к миорелаксантам. Отмеченный факт свидетельствует в пользу повышения чувствительности холинорецепторов под действием половых стероидов не только к блокаторам, но и к естественному их стимулятору – ацетилхолину, происходящему, очевидно, по типу аллостерического облегчения взаимодействия холинорецепторов с ацетилхолином или холинолитиками. Кроме того, установлено, что тестостерон способен повышать натриевую проницаемость мембран мышечных волокон путем влияния на синтез белков натриевых каналов [19]. Повышение же проницаемости мембран мышечных волокон для натрия должно сопровождаться некоторой исходной их деполяризацией, которая может обусловить временное умеренное повышение возбудимости мембран, а, значит, и облегчение передачи возбуждающего сигнала от постсинаптической мембраны на внесинаптическую.

Вместе с тем, как показали результаты наших исследований, облегчающий эффект анаболического стероида на синаптическую передачу наблюдался только в первый месяц его введения в организм (спустя 5-15 инъекций, табл. 1), тогда как в дальнейшем, несмотря на введение гормона, продолжительность латентного периода вызванного возбуждения мышцы нормализовывалась. В основе нормализации латентного периода возбуждения мышцы после первоначального облегчающего влияния тестостерона на синаптическую передачу, по всей видимости, могут лежать два механизма. Первый механизм заключается в постепенной нормализации первоначально повышенной чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину в результате их частичной десенситизации. Вторым механизмом нормализации первоначально укороченного под действием тестостерона латентного периода возбуждения мышцы, возникающего, несмотря на продолжающееся введение гормона, могут служить адаптивные процессы в самой внесинаптической мембране мышечных волокон, направленные на компенсацию их частичной деполяризации, вызванной тестостероном. Такая адаптивная нормализация поляризации мембран мышечных волокон, возникающая в ответ на де- или гиперполяризацию мембраны, является закономерной реакцией независимо от причин, вызвавших отклонение мембранного потенциала и показана в многочисленных исследованиях на различных возбудимых тканях при длительных изменениях исходной нормальной поляризации их мембраны, вызванных самыми различными факторами [20]. Постепенно развивающаяся нормализация мембранного потенциала мышечных волокон обуславливает нормализацию их первоначально повышенной возбудимости, что может послужить одной из причин нормализации первоначально ускоренной синаптической передачи, несмотря на продолжающееся введение тестостерона в организм.

Хроническое введение стероидного и нестероидного анаболиков по-разному влияло на силовые и скоростные характеристики передней большеберцовой мышцы. Тестостерон-пропионат вызывал улучшение силовых и скоростных характеристик исследуемой мышцы, тогда как хроническое введение инозина неоднозначно сказывалось на силовых и скоростных характеристиках мышцы в динамике его введения в организм.

Так, уже спустя 5 инъекций стероидного анаболика максимально достижимая абсолютная амплитуда сокращения мышцы превышала уровень контроля ($p < 0,05$, табл. 2) и сохранялась увеличенной по мере дальнейшего введения тестостерона в организм (вплоть до 30 инъекций гормона). Причем наибольшее увеличение абсолютной максимально достижимой амплитуды сокращения передней большеберцовой мышцы наблюдалось у крыс, получивших 30 инъекций стероидного анаболика. Вместе с тем, масса передней большеберцовой мышцы начинала увеличиваться относительно контроля только спустя 15 инъекций тестостерон-пропионата ($p < 0,05$), и наибольшее ее увеличение, подобно максимально достижимой абсолютной амплитуде сокращения мышцы, наблюдалось спустя 30 инъекций стероидного анаболика (табл. 2).

При сопоставлении характера изменения максимально достижимой абсолютной амплитуды сокращения мышцы с изменением ее массы по мере увеличения количества инъекций тестостерона наблюдается следующая закономерность, предопределившая определенные особенности изменения удельной максимально достижимой амплитуды сокращения мышцы и отчасти позволившая высказать предположе-

Таблиця 2

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) максимально достижимой амплитуды сокращения и массы передней большеберцовой мышцы интактных крыс, животных, получивших от 10-ти до 60-ти инъекций инозина (И), и крыс, получивших от 5-ти до 30-ти инъекций тестостерон-пропионата (Т)

Группа животных	Масса мышцы, мг	Максимально достижимая амплитуда сокращения, мм	Максимально достижимая удельная амплитуда сокращения, мм/ 1 г массы мышцы
Контроль	430,5±13,25	3,2±0,28	7,4±0,43
10 инъекций И	426,6±10,43	4,5±0,38*	10,5±0,83*
20 инъекций И	429,8±10,01	5,6±0,49*	13,1±1,07*
30 инъекций И	425,3±13,52	2,9±0,20	6,9±0,43
40 инъекций И	433,5±14,00	2,1±0,18*	4,8±0,47*
50 инъекций И	468,5±11,46	1,5±0,09*	3,3±0,20*
60 инъекций И	494,8±14,43*	3,7±0,24	7,6±0,42
5 инъекций Т	429,7±14,19	4,2±0,32*	9,7±0,62*
10 инъекций Т	464,8±16,46	4,3±0,35*	9,2±0,64*
15 инъекций Т	514,8±6,85*	5,0±0,53*	9,6±0,72*
20 инъекций Т	515,0±8,37*	4,9±0,53*	9,8±0,78*
25 инъекций Т	557,5±19,79*	5,5±0,52*	9,7±0,78*
30 инъекций Т	610,3±25,56*	5,7±0,51*	9,4±0,69*

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

ние относительно возможных причин увеличения мышечной силы при хроническом введении андрогенного гормона. В частности, как было отмечено ранее, спустя 5-15 инъекций тестостерона абсолютная максимально достижимая амплитуда сокращения передней большеберцовой мышцы увеличивалась относительно контроля ($p < 0,05$), тогда как масса мышцы не претерпевала значимых изменений, что обусловило увеличение удельной максимальной достижимой амплитуды сокращения мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля, табл. 2). Увеличение максимально достижимой амплитуды сокращения мышцы на фоне отсутствия значимых изменений ее массы свидетельствует в пользу того, что улучшение силовых характеристик мышцы спустя 5-15 инъекций тестостерона не было вызвано ее гипертрофией. Наиболее вероятной же причиной увеличения максимально достижимой амплитуды сокращения мышцы, регистрируемой при вызванном ее сокращении, индуцированном раздражением сверхпороговым электрическим током иннервирующего мышцу нерва, что имело место в условиях нашего опыта, является улучшение силовых характеристик мышечных волокон, которое может быть связано с частичной переквалификацией медленных или промежуточного типа волокон в быстрые.

Спустя 15-30 инъекций тестостерона максимально достижимая абсолютная амплитуда сокращения мышцы превышала уровень контроля ($p < 0,05$), но при этом увеличивалась и масса мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля, табл. 2). Вместе с тем, несмотря на сочетанное увеличение максимально достижимой амплитуды сокращения передней большеберцовой мышцы и ее массы, удельная амплитуда сокращения мышцы превышала уровень контроля ($p < 0,05$, табл. 2). Отмеченный факт свидетельствует в пользу того, что и спустя 15-30 инъекций анаболического стероида, несмотря на увеличение массы передней большеберцовой мышцы под его влиянием, улучшение силовых характеристик мышцы нельзя объяснить только лишь ее гипертрофией, поскольку удельная амплитуда сокращения, подобно тому, что имело место спустя 5-10 инъекций тестостерона, остается увеличенной относительно контроля. И в данном случае, одной из возможных причин улучшения силовых характеристик передней большеберцовой мышцы спустя 15-30 инъекций тестостерона, наряду с некоторой гипертрофией мышцы, может служить и сдвиг ее метаболического профиля в сторону увеличения доли быстрых мышечных волокон в ее составе.

Хроническое введение инозина сопровождалось неоднозначным изменением силовых характеристик передней большеберцовой мышцы. Так, спустя 10-20 инъекций нестероидного анаболика максимально достижимая амплитуда сокращения мышцы увеличивалась относительно контроля ($p < 0,05$), тогда как масса мышцы не претерпевала значимых изменений (табл. 2). Повышение амплитуды сокращения мышцы на фоне неизменной ее массы спустя 10-20 инъекций инозина обусловило увеличение и удельной амплитуды мышечного сокращения ($p < 0,05$ относительно контроля, табл. 2) и свидетельствовало в пользу первоначального улучшения силовых характеристик мышцы. Спустя 30 инъекций инозина, масса мышцы, подобно животным, получившим 10-20 инъекций нестероидного анаболика, не претерпевала значимых изменений, а максимально достижимая амплитуда сокращения возвращалась к контрольному уровню (табл. 2), что указывало в пользу нормализации первоначально повышенных силовых характеристик мышцы. Вместе с тем, спустя 40-50 инъекций инозина наблюдалось даже снижение максимально достижимой амплитуды сокращения мышцы ($p < 0,05$ относительно контроля) на фоне неизменной ее массы, что обусловило снижение и удельной амплитуды мышечного сокращения ($p < 0,05$ относительно контроля, табл. 2). Спустя 60 инъекций

инозина масса м'язи збільшувалась відносно контролю ($p < 0,05$, табл. 2), що свідчить про її гіпертрофію, розвиваючись під впливом нестероїдного анаболіка к цьому експериментальному строку. Между тем, максимально досяжима амплітуда скорочення м'язи після 60 ін'єкцій инозина не змінювалась відносно контролю, незважаючи на збільшення її маси (табл. 2).

Таким образом, хроническое введение инозина сопровождалось неоднозначным изменением силовых характеристик передней большеберцовой мышцы: на начальных этапах введения нестероидного анаболіка (после 10-20 ін'єкцій) максимально досяжима амплітуда скорочення м'язи збільшувалась на фоні відсутності зміни її маси, згодом (спустя 30 ін'єкцій) вона нормалізувалась, тоді як по мірі подальшого введення препарату (спустя 40-50 його ін'єкцій) зменшувалась, а к закінченню 2-х місячного періоду введення инозина поверталась к рівню контролю, незважаючи на збільшення маси м'язи. Неоднозначний характер зміни силових характеристик досліджуваної м'язи в динаміці введення нестероїдного анаболіка, а також відсутність покращення силових характеристик м'язи на фоні збільшення її маси, імавшего місце по закінченню 60-денного періоду введення инозина, може бути вызвано окремими змінами метаболічного профіля м'язи, для косвенної оцінки якого необхідно проаналізувати характер зміни деяких швидкісних параметрів досліджуваної м'язи.

С целью проверки допустимости выдвинутого нами предположения относительно влияния стероидного и нестероидного анаболіков на гистохимический профиль передней большеберцовой мышцы мы сочли необходимым проаналізувати зміну ряду швидкісних характеристик по мірі збільшення кількості ін'єкцій тестостерона і инозина. Аналіз характеру зміни тривалості фаз одиночного скорочення м'язи тварин, отримавших від 5 до 30 ін'єкцій тестостерон-пропіонату і від 10 до 60 ін'єкцій инозина, показав наступне.

Уже спустя 5 ін'єкцій стероїдного анаболіка спостерігається укорочення відносно контролю ($p < 0,05$) як загальної тривалості одиночного скорочення м'язи, так і тривалості всіх його фаз: латентного періоду скорочення, фази укорочення, плато і розслаблення (табл. 3), яке зберігається і по мірі подальшого введення тестостерона в організм (вплоть до 30 ін'єкцій) і свідчить про покращення швидкісних характеристик передньої большеберцовой м'язи.

Таблица 3

Средние значения ($\bar{X} \pm m$) продолжительности периодов одиночного сокращения передней большеберцовой м'язи інтактных крыс, тварин, отримавших від 10-ти до 60-ти ін'єкцій инозина (И), і крыс, отримавших від 5-ти до 30-ти ін'єкцій тестостерон-пропіонату (Т)

Группа животных	Продолжительность периодов, мс				
	латентный период сокращения	фаза укорочения	фаза плато	фаза расслабления	продолжительность одиночного сокращения
Контроль	12,8±0,51	32,2±1,82	13,3±0,92	32,1±1,28	89,5±4,05
10 ін'єкцій И	10,5±0,45*	28,9±1,33	12,3±0,72	33,4±1,22	85,4±3,86
20 ін'єкцій И	9,1±0,29*	32,1±0,83	11,0±0,74	34,9±1,41	87,0±3,60
30 ін'єкцій И	11,8±0,31	37,5±0,94*	15,8±0,95	38,4±1,38*	102,4±3,42*
40 ін'єкцій И	14,3±0,56	38,9±1,37*	15,6±0,98	38,3±1,37*	107,2±2,37*
50 ін'єкцій И	14,4±0,49	38,2±1,46*	16,1±1,02	39,8±1,96*	108,5±2,50*
60 ін'єкцій И	13,9±0,32	37,8±1,54*	15,1±1,03	40,7±1,77*	107,6±2,15*
5 ін'єкцій Т	9,5±0,41*	24,1±1,36*	9,6±0,78*	27,2±1,05*	70,4±2,28*
10 ін'єкцій Т	9,1±0,38*	23,5±1,33*	9,2±0,67*	28,1±1,12*	69,9±2,15*
15 ін'єкцій Т	9,0±0,32*	26,8±1,32*	10,5±0,82*	28,0±1,17*	74,4±3,21*
20 ін'єкцій Т	10,1±0,42*	24,2±1,21*	10,4±0,85*	27,7±1,16*	72,4±3,68*
25 ін'єкцій Т	10,1±0,42*	26,2±1,21*	10,5±0,82*	28,2±1,16*	75,0±2,63*
30 ін'єкцій Т	9,9±0,38*	27,2±0,96*	10,6±0,77*	27,5±1,10*	75,0±2,10*

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

Укорочення тривалості фаз одиночного скорочення і особливо фази укорочення повинно обусловити зсув частоти електричного подразнення м'язи, при якій здійснюється її перехід к гладкому тетанусу в сторону більш високих частот. Аналіз частот електричного подразнення малоберцевого нерва, при яких передня большеберцовая м'язя контрольних крыс, і тварин, отримавших від 5 до 30 ін'єкцій тестостерона, переходить к гладкому тетанусу, показав наступне. У тварин контрольної групи досліджувана м'язя починає розвивати гладкий тетанус при частотах електричної стимуляції малоберцевого нерва 26-28 Гц, тоді як у більшості тварин, отримавших 5-30 ін'єкцій тестостерона – в діапазоні частот 30-35 Гц. Вместе с тем, среди тварин, отримавших 5-10 ін'єкцій анаболічного стероїда, зустрічаються такі особи (по 1 из 10 в каждой из этих групп), м'язя яких переходить к гладкому тетанусу, при частоті 29 Гц, що все же превышает частоту тетанізації м'язи у інтактних крыс. Збільшення частоти тетанізації передньої большеберцовой м'язи спустя 5-

30 ін'єкцій тестостерон-пропіоната, наряду с укороченням тривалості фаз одиночного скорочення, служить свідченням в користь удосконалення швидкісних характеристик м'язу, обумовлених можливими зсувами її метаболічного профілю, викликаними дією анаболічного стероїда.

Між тим, збільшення частки швидких м'язових волокон в складі м'язу, виникаюче внаслідок перетворення частки повільних або проміжних типів волокон в швидкі, наряду з підвищенням силових і швидкісних характеристик м'язу, повинно супроводжуватися зниженням її стійкості до втоми [21]. І дійсно, як показали результати наших досліджень, тривалість періоду утримання амплітуди скорочення м'язу на максимально можливому рівні вже після 5-ти ін'єкцій тестостерон-пропіоната зменшується відносно контролю ($p < 0,05$, табл. 1) і залишається зменшеною по мірі подальшого введення андрогенного анаболіка в організм (вплоть до 30-ти ін'єкцій).

Звертає на себе увагу і той факт, що наряду з укороченням періоду максимальної стійкої працездатності м'язу, у тварин, отриманих від 5-ти до 30-ти ін'єкцій тестостерона, має місце і подовження відносно контролю періоду впрацювання м'язу ($p < 0,05$, табл. 1). Подовження періоду впрацювання м'язу, поєднане з укороченням періоду максимальної стійкої працездатності у крыс, отриманих від 5-ти до 30-ти ін'єкцій стероїдного анаболіка, служить косвенним підтвердженням в користь висунутого нами припущення відносно здатності тестостерон-пропіоната впливати на гістохімічний профіль м'язу і, зокрема, сприяти збільшенню частки швидких м'язових волокон в досліджуваній нами передній більшеберцовій м'язі, що належить до змішаного типу.

Аналіз часових параметрів одиночного скорочення передньої більшеберцової м'язу крыс, отриманих від 10-ти до 60-ти ін'єкцій инозину, показав наступне. Тривалість одиночного скорочення м'язу і його фаз претерпівала певні зміни відносно контролю тільки після 30-ти ін'єкцій нестероїдного анаболіка, тоді як у тварин, отриманих від 10-20 ін'єкцій инозину, загальна тривалість одиночного скорочення, тривалість фаз укорочення, плато і розслаблення значимо не відрізнялися від відповідних контрольних значень (табл. 3). Аналогічно тривалості скорочення м'язу, частота її тетанізації також претерпівала певні зміни відносно контролю тільки після 30-ти ін'єкцій нестероїдного анаболіка, тоді як м'яз тварин, отриманих від 10-20 ін'єкцій инозину, переходила до гладкого тетанусу в тому ж діапазоні частот електростимуляції малоберцового нерва (26-29 Гц), що і м'яз контрольних тварин (26-28 Гц). Разом з тим, латентний період скорочення м'язу вже після 10-ти ін'єкцій нестероїдного анаболіка зменшувався відносно контролю ($p < 0,05$) і залишався зменшеним і після 20-ти його ін'єкцій (табл. 3), що свідчить в користь удосконалення ступеня синхронізації електромеханічного зв'язування в м'язових волокнах, очевидно, обумовленого удосконаленням енергетичного метаболізму в них під дією инозину.

Відсутність змін тривалості одиночного скорочення і частоти тетанізації м'язу крыс, отриманих від 10-20 ін'єкцій нестероїдного анаболіка, косвенно свідчить в користь відсутності якихось зсувів гістохімічного профілю м'язу. Між тим, як було відомо раніше, у тварин, отриманих від 10-20 ін'єкцій инозину, силові характеристики досліджуваного м'язу покращувалися, тоді як її маса не змінювалася (табл. 2).

Підвищення амплітуди скорочення передньої більшеберцової м'язу на фоні відсутності змін її швидкісних параметрів і маси свідчить в користь того, що покращення силових характеристик м'язу не могло бути викликане збільшенням частки швидких м'язових волокон в ній або її гіпертрофією і, ймовірно, пов'язано з покращенням умов енергетичного обміну або певними функціональними зсувами в м'язових волокнах під дією инозину. І, дійсно, в літературі існують повідомлення [9, 10], згідно з якими инозин, як нестероїдний анаболік субстратного типу дії, стимулює анаеробний гликоліз в м'язових волокнах, що, в першу чергу, повинно покращити силові характеристики і працездатність м'язових волокон гликолітичного типу (швидких), розвиваючих при скороченні велику силу порівняно з повільними. Враховуючи той факт, що в передній більшеберцовій м'язі крыс переважають швидкі волокна (складають 88% і більше від загальної кількості волокон) [17], можна припустити, що покращення енергообміну в них повинно суттєво сказатися на силових характеристиках м'язу. Крім того, инозин є попередником пуринових нуклеотидів, в тому числі АТФ, і, виступаючи як донор рибози, активує синтез НАДН⁺ в мітохондріях [9, 10, 22], в зв'язі з чим його введення повинно сприяти покращенню умов синтезу і ресинтезу АТФ в м'язовій тканині, а, відповідно, і певних параметрів працездатності м'язових волокон. В літературі існують повідомлення [23], згідно з якими инозин здатний підвищувати активність АТФазы міозину, що також повинно позитивно сказатися на силових характеристиках м'язової тканини. Нарешті, деякі автори [10] вказують в користь підвищення під впливом инозину вмісту цАМФ в м'язових волокнах в зв'язі з здатністю його метаболіту – инозинмонофосфату – інгібувати фосфодіестеразу, розщеплюючу цАМФ. Підвищення ж вмісту цАМФ в цитоплазмі м'язового волокна призводить, з однієї сторони, к

цАМФзависимой активации ряда ферментов энергетического обмена, а также миозиновой АТФазы, вызванной их фосфорилированием, а с другой – обуславливает увеличение выхода кальция из внутриклеточных депо, что должно приводить как к улучшению электромеханического сопряжения в мышечных волокнах, так и к повышению их силовых характеристик.

Вместе с тем, как было отмечено ранее, после 30-ти инъекций инозина, несмотря на его стимулирующее влияние на энергетический обмен в мышечной ткани, силовые характеристики передней большеберцовой мышцы после первоначального улучшения возвращаются к уровню контроля, а после 40-50-ти инъекций даже несколько ухудшаются (табл. 2). К окончанию 2-х месячного периода введения инозина максимально достижимая амплитуда сокращения мышцы нормализуется, тогда как масса мышцы увеличивается. Нормализация силовых характеристик мышцы после первоначального их улучшения по окончании 30-дневного периода введения инозина, и даже некоторое их снижение, имевшее место после 40-50-ти инъекций нестероидного анаболика, а также отсутствие прироста амплитуды сокращения мышцы на фоне увеличения ее массы у животных, получивших 60 инъекций инозина, может быть вызвано определенными сдвигами метаболического профиля мышцы. В пользу этих сдвигов свидетельствуют наблюдаемые нами изменения некоторых скоростных параметров исследуемой мышцы. Так, уже после 30-ти инъекций инозина отмечались некоторые косвенные признаки увеличения удельной доли медленных или промежуточного типа волокон в ней, возникающего за счет перепрограммирования синтеза миозина в быстрых волокнах. В частности, общая продолжительность одиночного сокращения мышцы, а также длительность фаз укорочения и расслабления оказались увеличенными относительно контроля ($p < 0,05$), а латентный период сокращения мышцы не отличался от такового контроля, тогда как после 10-20-ти инъекций инозина он укорачивался (табл. 3). Отмеченные сдвиги продолжительности одиночного сокращения и его фаз сохранялись и у животных, получивших 40-60 инъекций инозина. Кроме того, после 40 инъекций нестероидного анаболика к отмеченным косвенным признакам сдвига гистохимического профиля исследуемой мышцы в сторону увеличения удельной доли волокон медленного или промежуточного типа прибавляется и изменение частоты тетанизации мышцы. Так, уже после 30-ти инъекций инозина у части животных (2-х из 10) мышца переходила к гладкому тетанусу при частоте электрической стимуляции малоберцового нерва в 23 Гц, тогда как у остальных 8-ми животных – в том же диапазоне частот (26-28 Гц), что и мышца контрольных крыс. У животных, получивших 40-60 инъекций инозина, наблюдался сдвиг частоты тетанизации мышцы в сторону меньших значений по сравнению с контролем. Так, у крыс, получивших 40 инъекций инозина, передняя большеберцовая мышца переходила к полной суммации сокращений при частоте электрической стимуляции 15-24 Гц, у животных, получивших 50 инъекций инозина, – при частоте 15-20 Гц, а у большинства животных, получивших 60 инъекций нестероидного анаболика (8 из 10 особей), – при частоте 18-24 Гц и только у 2-х из 10 крыс – при частоте электрической стимуляции – 26 Гц.

Наблюдаемое после 30-60-ти инъекций инозина удлинение продолжительности одиночного сокращения передней большеберцовой мышцы и его фаз, а также уменьшение частоты тетанизации мышцы (имевшее место спустя 40-60 инъекций нестероидного анаболика), снижение ее силовых характеристик (спустя 30-50 инъекций инозина) после первоначального (после 10-20-ти инъекций инозина) их повышения косвенно свидетельствует в пользу увеличения удельной доли мышечных волокон медленного или промежуточного типа в мышце, возникающего по причине перепрограммирования синтеза миозина в быстрых.

Между тем, улучшение условий энергетического обмена в мышечных волокнах под влиянием инозина и последующий сдвиг гистохимического профиля мышцы, по мере дальнейшего его введения в организм (спустя 30-60 инъекций) в сторону увеличения удельной доли медленных или промежуточного типа волокон, должны отражаться не только на силовых и скоростных ее характеристиках, но и на параметрах работоспособности. Как показали результаты наших исследований, введение 10-20-ти инъекций инозина привело к увеличению амплитуды мышечного сокращения (табл. 2), но при этом период максимальной устойчивой работоспособности мышцы не претерпевал значимых изменений относительно контроля (табл. 1). Увеличение амплитуды мышечного сокращения на фоне сохраненной способности мышцы удерживать амплитуду сокращения на максимальном уровне на протяжении того же периода, что и мышца контрольных крыс, развивающих при сокращении меньшую силу, свидетельствует в пользу повышенной работоспособности мышцы крыс, получивших 10-20-ти инъекций инозина.

Спустя 30-60 инъекций нестероидного анаболика продолжительность максимальной устойчивой работоспособности мышцы удлинялась относительно контрольного уровня ($p < 0,05$), что указывает в пользу повышения устойчивости мышцы к развитию утомления и может быть обусловлено как улучшением условий энергетического обеспечения мышечных волокон, так и возможным повышением удельной доли медленных или промежуточного типа волокон в ней, которые при сокращении развивают меньшую силу по сравнению с гликолитическими, но при этом проявляют гораздо более высокую устойчивость к развитию утомления.

Наконец, еще одним свидетельством в пользу возможного увеличения удельной доли медленных или промежуточного типа волокон в мышце под влиянием длительно вводимого инозина служит значимое укорочение продолжительности вработывания мышцы, имевшее место спустя 30 инъекций нестеро-

идного анаболика ($p < 0,05$ относительно контрольного уровня) и сохранявшееся вплоть до окончания 2-х месячного периода его введения в животный организм (табл. 1).

Подводя итог изложенному необходимо заключить, что хроническое введение тестостерон-пропионата в организм белых крыс сопровождалось изменением силовых, скоростных характеристик и параметров работоспособности передней большеберцовой мышцы, которое наблюдалось уже после 5-ти инъекций стероидного анаболика, сохранялось на протяжении всего периода его введения (вплоть до 30-ти инъекций) и косвенно свидетельствовало в пользу увеличения удельной доли быстрых мышечных волокон в исследуемой мышце, относящейся к смешанному типу. Так, уже спустя 5 инъекций андрогена имело место увеличение максимально достижимой амплитуды мышечного сокращения (несмотря на то, что мышечная масса к данному сроку еще не изменялась относительно контроля), укорочение длительности фаз одиночного сокращения в начале периода работы мышцы, увеличение частоты тетанизации мышцы, продолжительности периода ее вработывания, но при этом укорочение продолжительности максимальной устойчивой работоспособности мышцы, свидетельствующее в пользу возросшей утомляемости мышцы. Все эти изменения косвенно отражают возможные сдвиги исходного гистохимического профиля в передней большеберцовой мышце в сторону увеличения доли быстрых мышечных волокон в ней.

Хроническое введение нестероидного анаболика инозина обуславливало на начальных этапах его применения (спустя 10-20 инъекций) улучшение силовых характеристик мышцы без изменения ее массы, а также укорочение латентного периода сокращения мышцы, отражающее улучшение условий электромеханического сопряжения в ее волокнах, что может быть обусловлено улучшением условий энергетического обмена или функциональных параметров сократительного аппарата в мышечной ткани. Дальнейшее введение рибокина (спустя 30-60 инъекций) сопровождалось появлением признаков увеличения удельной доли медленных или промежуточного типа волокон в мышце, обусловивших некоторое снижение максимально достижимой амплитуды ее сокращения, но при этом удлинение периода максимальной устойчивой работоспособности мышцы. Кроме того, по окончании 60-дневного периода введения инозина отмечалось увеличение массы передней большеберцовой мышцы, свидетельствующее в пользу развития некоторой ее гипертрофии, обусловленной способностью инозина стимулировать анаболизм в мышечной ткани как косвенно (путем улучшения энергообмена), так и непосредственно, усиливая биосинтез тРНК.

Перспективы дальнейших исследований. Исходя из полученных нами данных относительно влияния тестостерона и инозина на переднюю большеберцовую мышцу, относящуюся к смешанному типу с преобладанием быстрых мышечных волокон, можно заключить, что хроническое введение тестостерон-пропионата в терапевтических дозах, очевидно, способствовало увеличению удельной доли быстрых мышечных волокон в мышце, а инозина – напротив, волокон промежуточного или оксидативного типа; кроме того, оба анаболика вызвали развитие некоторой гипертрофии мышцы. Учитывая катаболическое действие хронически вводимых глюкокортикоидов на скелетные мышцы, можно допустить, что стероидные и нестероидные анаболики должны ограничивать катаболическое действие глюкокортикоидов на мышцы. С целью проверки возможности высказанного предположения перспективами наших дальнейших исследований является изучение влияния тестостерон-пропионата и инозина на проявление эффектов хронически вводимого дексаметазона на переднюю большеберцовую мышцу.

РЕЗЮМЕ

В експериментах на молодих білих щурах-самках за допомогою методів електроміографії і ергографії встановлено, що хронічне введення тестостерон-пропіонату здійснювало первісний (після 5-15-ти ін'єкцій) полегшуючий ефект на синаптичну передачу і призводило (після 5-ти ін'єкцій) до збільшення максимально досяжної амплітуди скорочення та поліпшення швидкісних характеристик переднього великогомілкового м'яза, які зберігалися в міру подальшого введення тестостерону в організм (аж до 30-ти ін'єкцій) і побічно свідчили на користь можливої зміни метаболічного профілю м'яза у бік збільшення питомої частки швидких м'язових волокон. Хронічне введення нестероїдного анаболіка инозину на початкових етапах його застосування (після 10-20-ти ін'єкцій) обумовило поліпшення силових характеристик м'яза без зміни його маси, тоді як надалі – супроводжувалося появою ознак збільшення питомої частки повільних або проміжного типу волокон у м'язі (після 30-60-ти ін'єкцій) і збільшенням його маси (після 60-ти ін'єкцій).

Ключові слова: анаболіки, тестостерон, инозин, скелетний м'яз, одиночне скорочення м'яза, латентний період збудження м'яза.

SUMMARY

In experiments on young white rats-females by means of methods of electromyography and ergography it has been shown, that chronic introduction of a testosterone-propionate has been accompanied by initial (later 5-15 injections) facilitating effect on synaptic transfer and also (later 5 injections) increasing of maximal achievement amplitude of muscular contraction and improvement of high-speed characteristics of the forward tibial muscle, which have been remained in process of the further introduction of testosterone in an organism (up to 30 injections) and have been indirectly testified in favor of possible change of a metabolic profile of a muscle towards increase of a part of fast muscular fibres. Chronic introduction of nonsteroid anabolic inosine has been caused at the initial stages of its application (later 10-20 injections) the improvement of power characteristics of a muscle without changing of its weight, whereas in the further – it has been accompanied by occurrence of signs of an increase of a specific fraction of slow or intermediate type of fibres in a muscle (later 30-60 injections) and an increase of its weight (later 60 injections).

Keywords: anabolics, testosterone, inosine, skeletal muscle, solitary muscle's contraction, the latent period of muscle's excitement.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вебер В.Р. Клиническая фармакология / В. Р. Вебер. – 2009. – М.: Медицина, 448 с.
2. Pharmacology / Ed. by H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, P.K. Moore – 5th ed. – London, Churchill, Livingstone. – 2003. – P. 411-419.
3. Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология / Д. Гарднер, Д. Шобек. – М.: Бином, 2011. – Кн. 2. – 590 с.
4. Гриффин Дж. Физиология эндокринной системы / Дж. Гриффин, С. Охеда. – 2008. – М.: Бином. – 496 с.
5. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: пер. с англ. / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
6. Sinha-Nikim I. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men / I. Sinha-Nikim, S.M. Roth // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 285. – P. E197-E205.
7. Tamaki T. Anabolic-androgenic steroid does not enhance compensatory muscle hypertrophy but significantly diminish muscle damages in the rat surgical ablation model / T. Tamaki, Y. Uchiyama, Y. Okada // Histochem. Cell Biol. – 2009. – Vol. 132. – P. 71-81.
8. Дзамуков Р.А. Ответ скелетных мышц на анаболический стероид индивидуален и не зависит от режима двигательной активности / Р.А. Дзамуков, В.В. Валиуллин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – № 8. – С. 406-408.
9. Застосування рибоксину в умовах критичних станів (літературний огляд з результатами власних спостережень) / А.А. Хижняк, В.В. Ніконов, С.В. Курсов та ін. // Медицина неотложных состояний. – 2010. – Т. 29, № 4. – С. 28-34.
10. Григорьева М.Б. Влияние инозина на обмен веществ / М.Б. Григорьева // Химико-фармацевтический журнал. – 1982. – Т. 16, № 4. – С. 14-22.
11. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Ю.І. Губський. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
12. Вартамян Л.П. и др. Радиобиологические основы и перспективы применения рибоксина при лучевой терапии новообразований / Л.П. Вартамян, Л.И. Корытова, С.Ф. Вершинина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2003. – Т. 48, № 5. – С. 62-66.
13. Inosine reduces inflammation and improves survival in a murine model of colitis / J.G. Mabley, P. Packer, L. Liaudet et al. // American Journal of Physiology: Gastrointestinal & Liver Physiology. – 2003. – Vol. 284, No1. – P. 138-144.
14. Фармакодинамика рибоксина (инозина) / С.Б. Французова, В.Я. Кривелевич, В.П. Пархонюк и др. // Фармакология и токсикология, 1989. – №1. – С. 115-118.
15. Positive inotropic response to inosine in the situ canine heart / C. Jones, J. Thomas, M. Devoux et al. // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 233. – P. 1438-1443.
16. Адаптогенный эффект рибоксина / И.К. Соколов, Е.Я. Каплан, Г.М. Айрапетян и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 1980. – № 1. – С. 40-45.
17. Яковлев Н.Н. Обзор: функциональная и метаболическая дифференциация волокон скелетных мышц / Н.Н. Яковлев, Т.Н. Макарова // Физиологический журнал СССР им И.М. Сеченова. – 1980. – № 8. – С. 1129-1144.
18. Долженко А.Т. Реактивность нервно-мышечных синапсов к курареподобным веществам в условиях измененного гормонального баланса / А.Т. Долженко / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Донецк, 1966. – 15 с.
19. Физиология гормональной рецепции / В.Г. Шаляпина, Н.А. Аругян, В.Н. Бабичев и др. / Под ред. В.Г. Шаляпиной – Л.: Наука, 1986. – 231 с.
20. Giniatullin R. Desensitization of nicotinic ach receptors: shaping cholinergic signaling / R. Giniatullin, A. Nistri, J.L. Yakel // Trends in Neurosciences. – 2005. – Vol. 28, No 7. – P. 371-378.
21. Биохимия мышечной деятельности / Н.И. Волков, Э.Н. Нессен, А.А. Осипенко, С.Н. Корсун. – К.: Олимпийская литература, 2000. – 503 с.
22. Effects of inosine on reperfusion injury after heart transplantation / C. Szabo, N. Stumpf, T. Radovits et al. // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2006. – Vol. 30. – P. 96-102.
23. Григорьева М.Б. Влияние рибоксина на АТФазную активность и содержание адениловых нуклеотидов в сердечной мышце при экспериментальном инфаркте миокарде / М.Б. Григорьева // Фармакология и токсикология. – 1983. – № 4. – С. 41-43.

Поступила в редакцию 30.01.2012 г.