



УДК: 591.473.3: 577.17

## ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНОГО АНАБОЛІКА ІНОЗИНУ НА ПРОЯВ ЕФЕКТІВ ДЕКСАМЕТАЗОНУ НА СКЕЛЕТНИЙ М'ЯЗ БІЛИХ ЩУРІВ

**В. В. Труш**

*Донецький національний університет, вул. Щорса, 46, Донецьк 83050, Україна  
e-mail: ver.trush@yandex.ru*

В експериментах на молодих щурах-самках встановлено, що нестероїдний анаболік інозин у випадку комплексного з дексаметазоном застосування після 1,5–2-х місяців уведення обумовив збільшення питомої частки повільних або проміжного типу волокон у змішаному передньому великогомілковому м'язі. Це призвело до зменшення максимально досяжної амплітуди скорочення м'яза на тлі подовження періоду максимальної стійкої його працездатності. Крім того, інозин запобіг зниженню м'язової маси і стійкості м'яза до розвитку стомлення, котрі спостерігалися у разі ізольованого хронічного введення дексаметазону.

**Ключові слова:** дексаметазон, інозин, скелетний м'яз, одиночне скорочення м'яза.

### ВСТУП

Широке застосування глюкокортикоїдів і їх синтетичних аналогів у сучасній медицині визначило збільшення частоти ятрогенного гіперкортицизму серед людей [1, 3]. Відомо, що, поряд із лімфоїдною, кровотворною та кістковою тканинами, виражених змін при гіперкортицизмі зазнають і скелетні м'язи, у яких глюкокортикоїдні гормони стимулюють катаболічні процеси [3, 15]. Незважаючи на наявність у літературі великого експериментального матеріалу щодо метаболічних розладів і структурних порушень у скелетній мускулатурі, викликаних надлишком глюкокортикоїдів, вивчення ефективності антиглюкокортикоїдних засобів, спроможних згладити катаболічні ефекти глюкокортикоїдів на скелетну мускулатуру, потребує подальшого продовження. Як такі засоби деякі автори [7, 11, 13, 14] розглядають стероїдні та нестероїдні анаболічні препарати. Проте хронічне застосування стероїдних анаболіків для згладжування катаболічних ефектів глюкокортикоїдів часто є небажаним або неможливим у зв'язку з великою кількістю побічних ефектів, тоді як більшість нестероїдних анаболіків відносно безпечні для організму людини [3].

Одним із добре досліджених нестероїдних анаболіків субстратного типу дії є нуклеозид рибози інозин (або рибоксин). Він синтезується у клітинах тваринного організму в результаті природних метаболічних реакцій, бере участь в утворенні пуринового нуклеотиду аденозину, завдяки малим розмірам, порівняно

з АТФ, здатен проникати усередину клітин і виступає як універсальний анаболічний стимулятор, підсилюючий процеси регенерації та репарації в будь-яких периферичних тканинах [5, 9].

У зв'язку з відзначеним **метою даного дослідження** стало вивчення впливу нестероїдного анаболіка інозину на прояв ефектів дексаметазону на скелетний м'яз змішаного типу в динаміці введення терапевтичних доз дексаметазону. Як експериментальні тварини були обрані особини жіночої статі у зв'язку з більшою чутливістю їхніх скелетних м'язів до катаболічної дії глюкокортикоїдів, порівняно з особинами чоловічої статі [7, 14]. Як об'єкт дослідження було обрано передній великогомілковий м'яз, котрий належить, як і більшість м'язів ссавців, до змішаного типу, але з перевагою швидких м'язових волокон [6], які характеризуються більш високою, порівняно з повільними, чутливістю до глюкокортикоїдів [10, 15].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проводилися на 130 молодих (3–4-місячних) білих щурах, спочатку розділених на 3 групи. Тварини першої групи (n=10) слугували контролем. У тварин другої групи (n=60) відтворювали гіперкортицизм різної тривалості шляхом хронічного введення дексаметазону (розчин для ін'єкцій фірми KRKA, Словенія) у дозі, еквівалентній терапевтичній для людини (0,25 мг/кг, внутрішньочеревно, через день), терміном від 10-ти до 60-ти днів. Тварини третьої групи (n=60) піддавалися комбінованому застосуванню еквівалентних терапевтичним для людини доз дексаметазону (0,25 мг/кг, внутрішньочеревно, через день) та інозину (розчин для ін'єкцій фірми ARTERIUM, Україна, у дозі 6 мг/кг, у вигляді водяного розчину, щодня, внутрішньочеревно) терміном від 10-ти до 60-ти днів. Таким чином, у межах другої і третьої груп тварин надалі було виділено по 6 підгруп (n=10 у кожній підгрупі), кожна з яких одержала різну кількість ін'єкцій дексаметазону (5, 10 і т.д. аж до 30-ти ін'єкцій), застосовуваних ізольовано (для другої групи) або в комплексі з інозином (від 10-ти до 60-ти ін'єкцій, для третьої групи).

По закінченню строку введення дексаметазону, застосовуваного ізольовано або в комбінації з інозином, на наркотизованих тваринах (тіопентал натрію, 100 мг/кг) проводили гострий дослід, у якому за допомогою ергографії досліджували такі параметри функціонального стану переднього великогомілкового м'яза: максимально досягну амплітуду скорочення м'яза при ритмічній 7-секундній його роботі в режимі одиночних скорочень, час її досягнення (тобто тривалість впрацювання м'яза) та тривалість утримання на максимальному рівні (тобто тривалість максимальної стійкої працездатності м'яза), тривалість періодів одиночного скорочення м'яза (латентного періоду скорочення, фази вкорочення та розслаблення), а також частоту електричного подразнення м'яза, за якої він переходив до гладкого тетанусу (тобто частоту тетанізації м'яза).

Скорочення м'яза індукували шляхом подразнення надграничним електричним струмом (напруга 200 мВ) малоомілкового нерва. Частота електричної стимуляції нерва варіювала в діапазоні від 8 до 100 імпульсів/с, а зовнішнє навантаження становило 20 г. При кожній частоті електричного подразнення нерва м'яз працював протягом 7 секунд, після чого відбувався 1-хвилинний відпочинок і подальша робота м'яза при наступній частоті подразнення нерва. Ступінь укорочення м'яза вимірювався за допомогою потенціометричного датчика ПТП-1, включеного в міст постійного струму МОД-61. Напруга розбалансу моста через аналогово-цифровий

перетворювач подавалася на вхід комп'ютера і реєструвалася за допомогою спеціально розробленої програми.

Під час аналізу отриманих даних з метою виявлення дії інозину на прояв ефектів дексаметазону на скелетний м'яз білих щурів оцінювали вірогідність різниці між контрольною групою та кожною з дослідних груп, а також між дослідними групами, які одержали однакову кількість ін'єкцій дексаметазону, застосовуваного ізольовано та у комплексі з інозином. При цьому для оцінки вірогідності різниці між порівнюваними групами використовували *t*-критерій Стьюдента для незв'язаних вибірок, що було зумовлено нормальним характером розподілу варіант у вибірках (тест Шапіро-Вілка, Statistica 7.0). На всіх етапах експерименту дотримувалися вимог „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”. Евтаназію тварин по закінченню гострого досліді проводили шляхом уведення смертельної дози тіопенталу натрію.

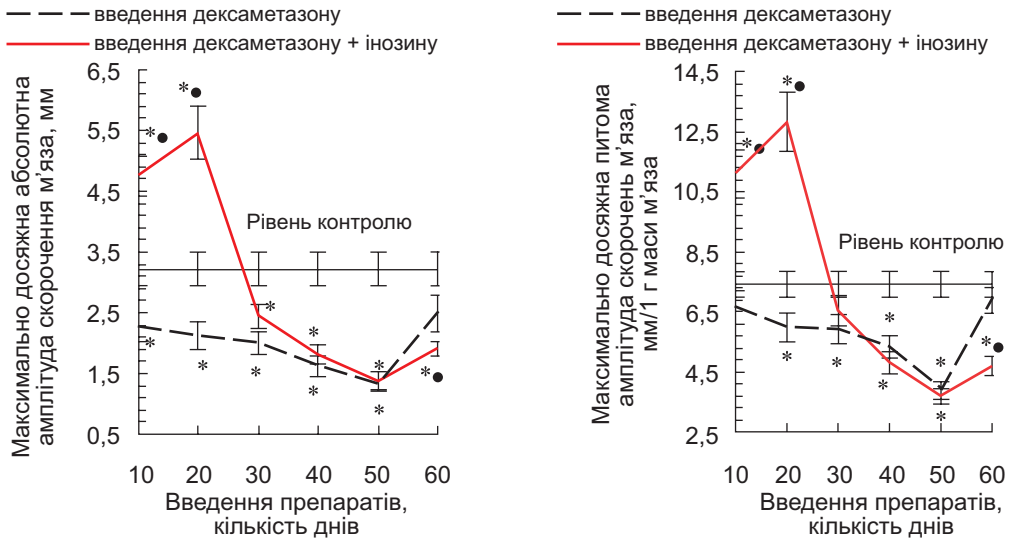
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Хронічне ізольоване застосування дексаметазону супроводжувалося певними змінами силових, швидкісних характеристик і параметрів працездатності переднього великогомілкового м'яза, які носили фазний характер у динаміці введення синтетичного глюкокортикоїду. Інозин же, застосовуваний у комплексі з дексаметазоном, модулював деякі ефекти синтетичного аналога глюкокортикоїдів на скелетний м'яз.

*Вплив інозину на прояв ефектів дексаметазону на силові характеристики переднього великогомілкового м'яза.* У разі ізольованого застосування дексаметазону максимально досяжна амплітуда скорочення м'яза знижувалася вже після перших 10-ти днів його введення ( $p < 0,05$  щодо контролю) і нормалізувалася тільки по закінченню 2-місячного періоду введення синтетичного глюкокортикоїду (рис. 1). При цьому маса м'яза також знижувалася після перших 10-ти днів введення дексаметазону ( $p < 0,05$  щодо контролю) і залишалася зниженою протягом усього періоду введення синтетичного глюкокортикоїду в організм із деякою тенденцією до нормалізації тільки по закінченню 2-х місяців введення (рис. 2). Максимально досяжна питома амплітуда скорочення м'яза зменшувалася щодо контролю ( $p < 0,05$ ) після 20-ти днів введення дексаметазону і відновлювалася, подібно до максимально досяжної абсолютної амплітуди скорочення, по закінченню 2-місячного періоду введення дексаметазону в організм (див. рис. 1).

Спостережуване нами після перших 10-ти днів введення дексаметазону зниження абсолютної максимально досяжної амплітуди скорочення м'яза на тлі зменшення його маси, але при цьому і відсутності значимих змін з боку питомої амплітуди скорочення, свідчить на користь того, що зниження силових характеристик м'яза було адекватним зменшенню його маси. Разом із тим, зниження і абсолютної, і питомої амплітуди скорочення м'яза на тлі зменшеної його маси, відзначене після 20-50-ти днів введення дексаметазону, вказує на неадекватність зниження силових характеристик м'яза ступеню його атрофії. Таке зменшення амплітуди скорочення м'яза може бути пов'язане або зі зміною метаболічного профілю м'яза, або зі зниженням сили, що розвивається окремими його волокнами.

По закінченню 2-місячного періоду введення дексаметазону у разі ізольованого його застосування абсолютна і питома амплітуда скорочення м'яза нормалізувалася, а маса м'яза мала тенденцію до нормалізації, що свідчить на користь нормалізації силових характеристик досліджуваного м'яза.



**Рис. 1.** Динамічні закономірності зміни максимально досяжної амплітуди скорочення переднього великогомілкового м'язу в міру збільшення кількості ін'єкцій дексаметазону, застосованого ізольовано та в комплексі з інозином

**Примітка:** \* – різниця статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ) щодо відповідних значень контрольної групи; • – різниця статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ) між значеннями відповідних параметрів дослідних груп, що отримали однакову кількість ін'єкцій дексаметазону та дексаметазону в комплексі з інозином; кожна точка на кривій відображає середнє значення з 10 окремих варіант

**Fig. 1.** Dynamic regularities of change of the most achievement amplitude of contraction of a forward tibial muscle in process of increase in quantity of the dexamethasone injections, applied separately and in complex with the inosine

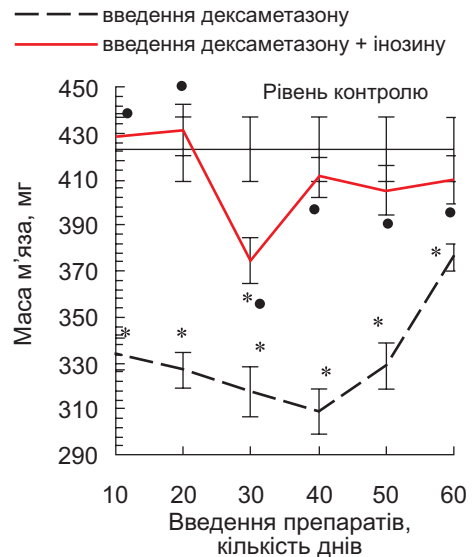
**Comments:** \* – distinctions are statistically significant ( $P < 0.05$ ) rather corresponding values of control group; • – distinctions are statistically significant ( $P < 0.05$ ) between values of the corresponding parameters of experimental groups, which received identical quantity of the dexamethasone injections, applied separately and in a complex with the inosine; each point on a curve displays average value of 10 separate variants

У разі комплексного застосування дексаметазону і рибоксину маса переднього великогомілкового м'язу зменшувалася щодо контролю ( $p < 0,05$ ) тільки після 30-ти днів уведення препаратів ( $p < 0,05$ ), тоді як у подальшому (після 40–60-ти днів уведення дексаметазону з рибоксином) поверталася до рівня контролю (див. рис. 2). Отже, нестероїдний анаболік рибоксин сповільнив розвиток м'язової атрофії, викликаній уведенням синтетичного глюкокортикоїду, й обумовив відновлення маси м'язу до контрольного рівня вже після 40 днів уведення препаратів.

Максимально досяжна абсолютна амплітуда скорочення м'язу на початкових етапах уведення дексаметазону в комплексі з рибоксином (після 10–20-ти днів) не тільки не зменшувалася, як у випадку ізольованого застосування дексаметазону, а навіть збільшувалася порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), тоді як маса м'язу не зазнавала значимих змін, що обумовило збільшення питомої амплітуди скорочення м'язу ( $p < 0,05$  щодо контролю, див. рис. 1, 2). Відзначене первісне поліпшення силових характеристик переднього великогомілкового м'язу може бути наслідком двох причин: або збільшення сили скорочення, що розвивається окремими м'язовими волокнами, або зсуву гістохімічного профілю м'язу у бік збільшення питомої частки швидких м'язових волокон.

**Рис. 2.** Динамічні закономірності зміни маси переднього великогомілкового м'яза в міру збільшення кількості ін'єкцій дексаметазону, застосованого ізольовано та в комплексі з інозином  
**Примітка:** \* – різниця статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ) щодо відповідних значень контрольної групи; • – різниця статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ) між значеннями відповідних параметрів дослідних груп, що отримали однакову кількість ін'єкцій дексаметазону та дексаметазону в комплексі з інозином; кожна точка на кривій відображає середнє значення з 10 окремих варіант

**Fig. 2.** Dynamic regularities of change of a weight of a forward tibial muscle in the process of increase in quantity of the dexamethasone injections, applied separately and in complex with the inosine  
**Comments:** \* – distinctions are statistically significant ( $P < 0.05$ ) rather corresponding values of control group; • – distinctions are statistically significant ( $P < 0.05$ ) between values of the corresponding parameters of experimental groups, which received identical quantity of the dexamethasone injections, applied separately and in a complex with the inosine; each point on a curve displays average value of 10 separate variants



Проте у літературі існують повідомлення [9], згідно з якими інозин як нестероїдний анаболік субстратного типу дії стимулює анаеробний гліколіз у м'язових волокнах, що, у першу чергу, має поліпшити силові характеристики і працездатність м'язових волокон гліколітичного типу (швидких), котрі розвивають при скороченні більшу силу порівняно з повільними. Враховуючи той факт, що в передньому великогомілковому м'язі щурів переважають швидкі волокна (становлять 88% і більше від загальної кількості волокон) [6], можна припустити, що поліпшення енергообміну в них має суттєво позначитися на силових характеристиках м'яза.

Крім того, інозин є попередником пуринових нуклеотидів, у тому числі АТФ, і, виступаючи як донор рибози, активує синтез НАДН<sup>+</sup> у мітохондріях [5, 9, 16]. У зв'язку з цим хронічне введення рибоксину має сприяти поліпшенню умов синтезу й ресинтезу АТФ у м'язовій тканині, а отже, і деяких параметрів працездатності м'язових волокон, зокрема, максимально можливої сили їх скорочення. Згідно з результатами деяких досліджень [4], інозин здатний підвищувати активність АТФ-ази міозину, що також має позитивно впливати на силові характеристики м'язової тканини. Нарешті, у літературі є повідомлення [2] на користь спроможності інозину підвищувати вміст цАМФ у м'язових волокнах завдяки здатності його метаболіту – інозинмонофосфату – інгібувати фосфодіестеразу, котра розщеплює цАМФ. Підвищення ж вмісту цАМФ у цитоплазмі м'язового волокна призводить до цАМФ-залежної активації ряду ферментів енергетичного обміну, а також міозинової АТФ-ази, що має обумовлювати підвищення сили м'язових скорочень [6]. Крім того, цАМФ-залежна активація певних внутрішньоклітинних білків зумовлює посилення виходу кальцію із внутрішньоклітинних депо, що має сприяти як поліпшенню електромеханічного сполучення у м'язових волокнах, так і підвищенню їх силових характеристик [12].

Таким чином, виходячи з наявних літературних даних щодо механізмів впливу інозину на м'язові волокна, найбільш імовірною причиною підвищення амплітуди скорочення переднього великогомілкового м'яза після перших 10–20-ти днів уведення дексаметазону в комплексі з інозином слугує поліпшення силових характеристик м'язових волокон.

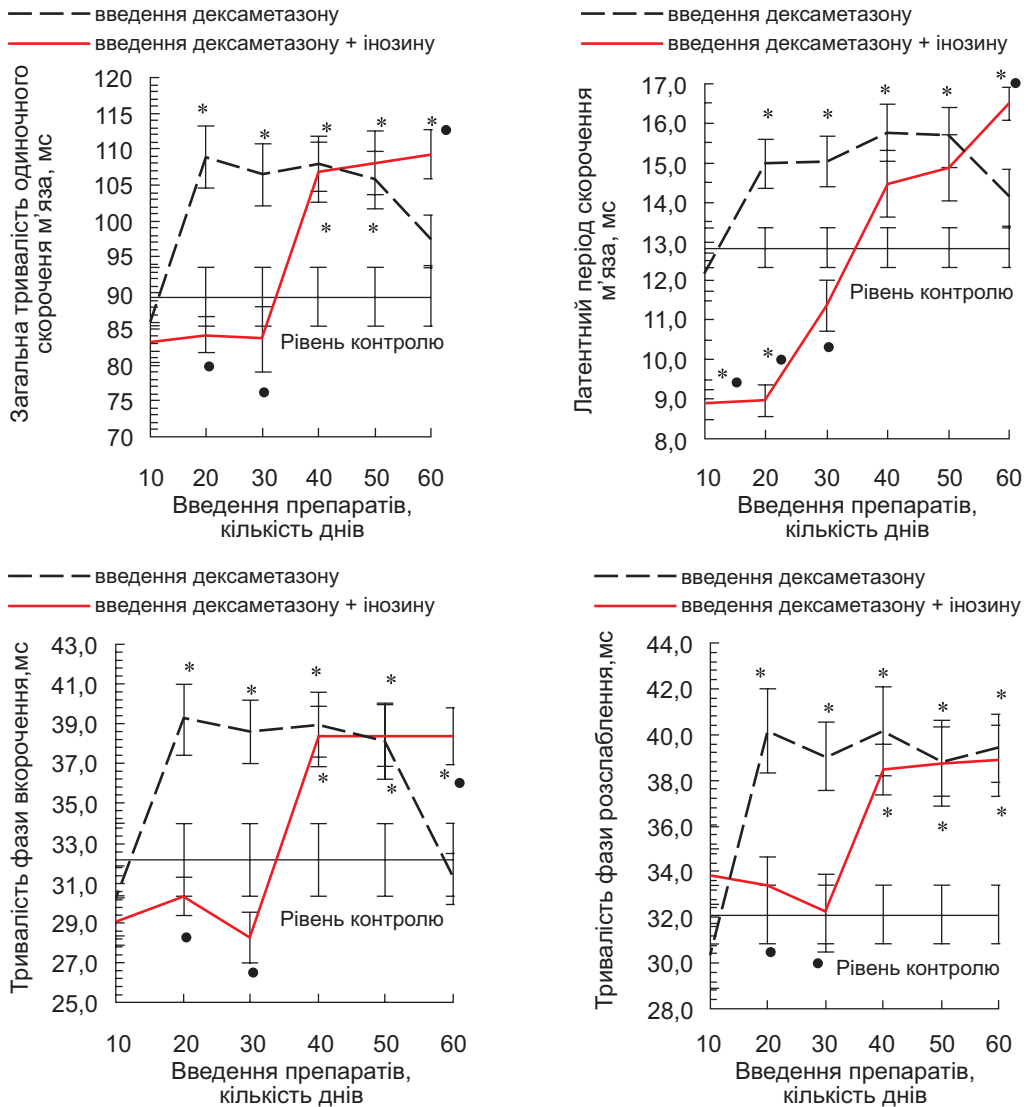
Подальше введення дексаметазону в комбінації з рибоксином (після 30–60-ти днів) приводило до зниження абсолютної амплітуди скорочення м'яза ( $p < 0,05$  щодо контролю). Проте значиме щодо контролю ( $p < 0,05$ ) зниження маси м'яза було відзначене тільки після 30-ти днів уведення препаратів (див. рис. 1, 2). Причому після 30-ти днів уведення дексаметазону в комплексі з рибоксином зниження силових характеристик м'яза було адекватним зменшенню його маси, на користь чого свідчить відсутність значимих змін питомої амплітуди скорочення м'яза (див. рис. 1). Після 40–60-ти днів уведення дексаметазону в комбінації з рибоксином мало місце зменшення щодо контролю ( $p < 0,05$ ) як абсолютної, так і питомої амплітуди скорочення м'яза на тлі нормальної його маси (див. рис. 1, 2), що свідчить на користь зниження силових характеристик м'яза, не викликаних його атрофією.

Відзначене зниження амплітуди скорочення переднього великогомілкового м'яза після 40–60-ти днів уведення дексаметазону в комбінації з рибоксином може бути обумовлене двома обставинами: зниженням сили, що розвивається окремими м'язовими волокнами, і зміною гістохімічного профілю м'яза у бік збільшення питомої частки повільних або проміжного типу волокон у ньому.

Для того, щоб з'ясувати причину первісного поліпшення силових характеристик м'яза (після перших 10–20-ти днів уведення дексаметазону в комплексі з рибоксином) і подальшого їхнього зниження (після 30–60-ти днів уведення препаратів), яке мало місце на тлі нормалізації м'язової маси (після 40–60-ти днів уведення препаратів), необхідно оцінити характер зміни швидкісних параметрів досліджуваного м'яза.

*Вплив інозину на прояв ефектів дексаметазону на швидкісні характеристики і стійкість до стомлення переднього великогомілкового м'яза.* У разі ізольованого застосування дексаметазону, після 20–50-ти днів уведення спостерігалось подовження тривалості одиночного скорочення м'яза, латентного періоду скорочення, фази вкорочення і розслаблення ( $p < 0,05$  щодо контролю, рис. 3), що побічно свідчить на користь зміни гістохімічного профілю м'яза у бік зменшення частки швидких (гліколітичного типу) волокон, задіяних у скороченні. На користь такого припущення свідчить і спостережуване нами зменшення абсолютної та питомої максимально досяжної амплітуди скорочення м'яза саме після 20–50-ти днів уведення дексаметазону (див. рис. 1). Крім того, після 20–50-ти днів уведення синтетичного глюкокортикоїду, застосовуваного ізольовано, спостерігалось зменшення частоти тетанізації м'яза (до 15–25 імп/с), порівняно з такою для м'яза контрольних тварин (26–28 імп/с), і вкорочення періоду впрацювання м'яза ( $p < 0,05$  щодо контролю, див. рис. 4). Обидва ці факти також побічно свідчать на користь зменшення питомої частки швидких і відповідно збільшення питомої частки повільних м'язових волокон, задіяних у скороченні.

Разом із тим, збільшення питомої частки повільних м'язових волокон, задіяних у скороченні м'яза, має обумовлювати збільшення тривалості максимальної стійкої працездатності м'яза, оскільки повільні та проміжного типу волокна, на відміну від гліколітичних, характеризуються більшою стійкістю до розвитку стомлення [6].

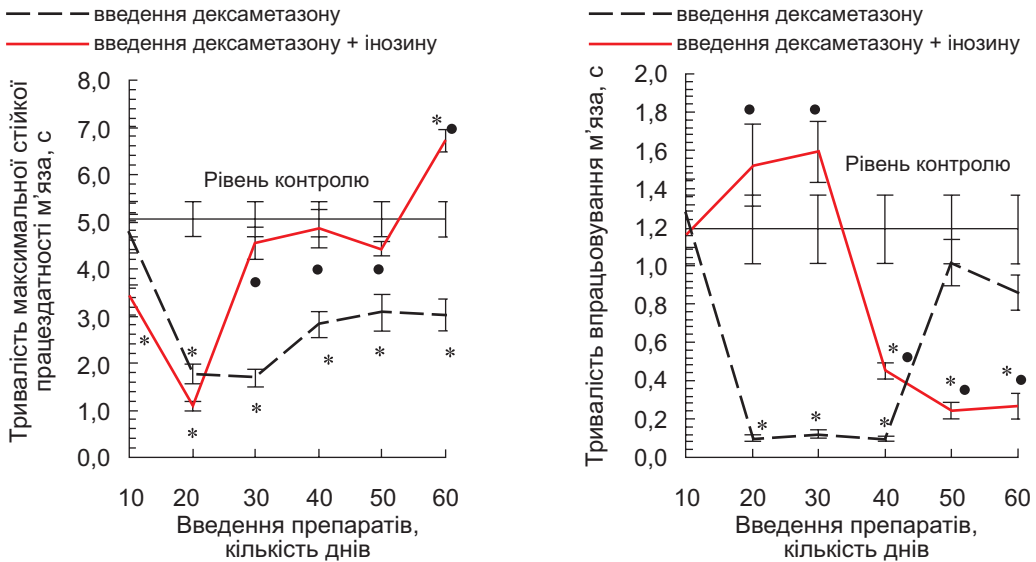


**Рис. 3.** Динамічні закономірності зміни тривалості періодів одиночного скорочення переднього великогомілкового м'яза в міру збільшення кількості ін'єкцій дексаметазону, застосованого ізолювано та в комплексі з інозином

**Примітка:** \* – різниця статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ) щодо відповідних значень контрольної групи; • – різниця статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ) між значеннями відповідних параметрів дослідних груп, що отримали однакову кількість ін'єкцій дексаметазону та дексаметазону в комплексі з інозином; кожна точка на кривій відображає середнє значення з 10 окремих варіант

**Fig. 3.** Dynamic regularities of change of the duration of periods of solitary contraction of a forward tibial muscle in process of increase in quantity of the dexamethasone injections, applied separately and in complex with the inosine

**Comments:** \* – distinctions are statistically significant ( $P < 0.05$ ) rather corresponding values of control group; • – distinctions are statistically significant ( $P < 0.05$ ) between values of the corresponding parameters of experimental groups, which received identical quantity of the dexamethasone injections, applied separately and in a complex with the inosine; each point on a curve displays average value of 10 separate variants



**Рис. 4.** Динамічні закономірності зміни тривалості періодів утримання амплітуди скорочення м'яза на максимальному рівні та досягнення м'язом максимальної амплітуди скорочення (впрацьовування м'яза) у міру збільшення кількості ін'єкцій дексаметазону, застосованого ізольовано та в комплексі з інозином

**Примітка:** \* – різниця статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ) щодо відповідних значень контрольної групи; • – різниця статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ) між значеннями відповідних параметрів дослідних груп, що отримали однакову кількість ін'єкцій дексаметазону та дексаметазону в комплексі з інозином; кожна точка на кривій відображає середню величину з 10 окремих варіант

**Fig. 4.** Dynamic regularities of change of the duration of periods of holding the amplitude of the muscle's contraction on maximal level and the achievement by the muscle of the maximal amplitude of contraction (muscle's inworking) in process of increase in quantity of the dexamethasone injections, applied separately and in complex with the inosine

**Comments:** \* – distinctions are statistically significant ( $P < 0.05$ ) rather corresponding values of control group; • – distinctions are statistically significant ( $P < 0.05$ ) between values of the corresponding parameters of experimental groups, which received identical quantity of the dexamethasone injections, applied separately and in a complex with the inosine; each point on a curve displays average value of 10 separate variants

Як показали результати наших досліджень, уже після 20-ти днів введення дексаметазону у випадку ізольованого його застосування спостерігалася скорочення тривалості періоду максимальної стійкої працездатності м'яза ( $p < 0,05$  щодо контролю), яке зберігалася протягом усього строку введення гормону (рис. 4) і свідчило на користь погіршення енергетичного забезпечення скорочувального акту.

По закінченні двомісячного терміну введення дексаметазону тривалість фаз одиночного скорочення м'яза і періоду його впрацьовування поверталися до рівня контролю (див. рис. 3, 4). Нормалізувалася і частота тетанізації м'яза: вона досягала 24–27 імп/с і не відрізнялася від такої у контрольної групи (26–28 імп/с). Усе це вказує на користь нормалізації стану швидких рухових одиниць. Разом із тим, тривалість періоду максимальної стійкої працездатності м'яза залишалася скороченою щодо контролю ( $p < 0,05$ , див. рис. 4). Це слугує одним зі свідчень на користь схоронності енергетичних розладів у м'язових волокнах.



Інозин, застосований у комплексі з дексаметазоном, трохи модулював вплив синтетичного глюкокортикоїду на швидкісні параметри і максимальну стійку працездатність переднього великогомілкового м'яза щурів. Так, на початкових етапах (після 10–20-ти днів уведення препаратів) тривалість періоду максимальної стійкої працездатності м'яза скорочувалась ( $p < 0,05$  щодо контролю, див. рис. 4), що почасти може бути пов'язане зі збільшенням максимально досяжної амплітуди скорочення м'яза до даного експериментального терміну ( $p < 0,05$  щодо контролю, див. рис. 1). Таким чином, після перших 10–20-ти днів уведення дексаметазону в комплексі з інозином спостерігалось деяке підвищення стомлюваності м'язових волокон на тлі їхніх поліпшених силових характеристик.

Латентний період скорочення м'яза після 10–20 днів уведення дексаметазону в комплексі з інозином трохи скорочувався щодо контролю ( $p < 0,05$ , див. рис. 3), тоді як тривалість інших фаз одиночного скорочення (фази скорочення і розслаблення), а також тривалість впрацьовування та частота тетанізації м'яза (становила 26–30 імп/с) не зазнавали значимих змін (див. рис. 3, 4). Скорочення латентного періоду скорочення м'яза на тлі незмінних інших швидкісних його параметрів, спостережуване нами після 10–20-ти днів уведення дексаметазону в комбінації з інозином, очевидно, обумовлене поліпшенням під дією інозину електромеханічного сполучення в м'язових волокнах.

Після 30-ти днів уведення дексаметазону в комплексі з рибоксином швидкісні параметри м'яза – частота його тетанізації (26–28 імп/с), тривалість фаз одиночного скорочення і тривалість впрацьовування м'яза – не зазнавали значимих змін щодо контролю (див. рис. 3, 4), а тривалість максимальної стійкої працездатності м'яза нормалізувалася (див. рис. 4). Проте, як уже обговорювалося раніше, максимально досяжна амплітуда скорочення м'яза зменшувалася (див. рис. 1). Усе це свідчить на користь того, що по закінченню першого місяця введення дексаметазону в комплексі з інозином спостерігалось деяке погіршення силових характеристик м'яза, але при цьому і нормалізація стійкості м'яза до розвитку стомлення.

Таким чином, у разі комплексного застосування дексаметазону з рибоксином по закінченню 1-го місяця введення препаратів тривалість одиночного скорочення м'яза і його фаз, а також частота тетанізації м'яза і тривалість його впрацьовування не зазнавали значимих змін щодо контролю, а зниження силових характеристик м'яза було адекватним зменшенню його маси, що свідчило на користь участі у скорочувальному акті швидких (гліколітичного типу) м'язових волокон. Крім того, тривалість періоду максимальної стійкої працездатності м'яза нормалізувалася, що почасти може бути викликане зниженням максимально досяжної амплітуди його скорочення. Отже, інозин трохи згладжував негативний вплив дексаметазону на м'язові волокна гліколітичного типу, хоча й не запобігав повністю розвиткові дистрофічних змін у м'язі, на користь чого свідчить деяке зниження м'язової маси, яке мало місце по закінченню 1-го місяця введення дексаметазону в комплексі з рибоксином (див. рис. 2).

Після 40–60-ти днів уведення дексаметазону в комбінації з рибоксином спостерігались ознаки зсуву гістохімічного профілю м'яза у бік збільшення питомої частки повільних волокон: збільшення тривалості одиночного скорочення м'яза та його фаз (скорочення та розслаблення), зменшення частоти тетанізації м'яза (до 15–24 імп/с замість 26–28 імп/с у контролі), укорочення тривалості його впрацьовування ( $p < 0,05$  щодо контролю, див. рис. 3, 4).

Разом із тим, якщо після 40–50-ти днів введення дексаметазону в комплексі з інозином тривалість максимальної стійкої працездатності м'яза значимо не відрізнялася від контрольної, то по закінченню 2-місячного періоду введення препаратів вона подовжувалася ( $p < 0,05$  щодо контролю, див. рис. 4). Отже, рибоксин запобігав скороченню періоду максимальної стійкої працездатності м'яза, яке спостерігалось після 1–2-х місяців ізольованого застосування дексаметазону, і навіть обумовив збільшення даного показника по закінченню 2-місячного періоду введення препаратів.

Зміна швидкісних параметрів і нормалізація максимальної стійкої працездатності переднього великогомілкового м'яза, а також зниження його силових характеристик на тлі нормалізації маси, відзначені після 40–50-ти днів введення дексаметазону в комбінації з рибоксином, побічно відображають збільшення питомої частки повільних або проміжного типу волокон у м'язі. Здатність інозину в разі тривалого ізольованого його введення у тваринний організм збільшувати питому частку повільних м'язових волокон у змішаному передньому великогомілковому м'язі щурів була встановлена в попередніх наших дослідженнях [8].

Як показали результати досліджень, нестероїдний анаболік інозин у разі комплексного з дексаметазоном застосування після 1,5–2-х місяців введення обумовив збільшення питомої частки повільних або проміжного типу волокон у м'язі, що призвело до зменшення максимально досяжної амплітуди скорочення м'яза на тлі подовження періоду його максимальної стійкої працездатності, а також запобіг зниженню м'язової маси і стійкості м'яза до розвитку стомлення.

## ВИСНОВКИ

1. Хронічне ізольоване застосування дексаметазону супроводжувалося змінами силових і швидкісних характеристик переднього великогомілкового м'яза, які побічно свідчили на користь зменшення частки швидких м'язових волокон, задіяних у його викликаному скороченні, та мали тенденцію до нормалізації по закінченню 2-місячного періоду введення дексаметазону, що відображає розвиток адаптації організму щурів узагалі та нервово-м'язової системи зокрема до тривалого введення синтетичного глюкокортикоїду в постійній дозі.
2. Нестероїдний анаболік інозин, застосовуваний у комплексі з дексаметазоном, обумовив після 1,5–2-х місяців введення збільшення питомої частки повільних або проміжного типу волокон у змішаному передньому великогомілковому м'язі, що зумовило зменшення максимально досяжної амплітуди його скорочення на тлі подовження періоду максимальної стійкої працездатності, а також запобіг зниженню м'язової маси та стійкості м'яза до розвитку стомлення, котрі спостерігалися у разі ізольованого хронічного введення дексаметазону.

1. *Борисова Е.О.* Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикоидов. **Лечебное дело**, 2007; 3: 17–24.
2. *Вартанян Л.П., Корытова Л.И., Вершинина С.Ф.* Радиобиологические основы и перспективы применения рибоксина при лучевой терапии новообразований. **Медицинская радиология и радиационная безопасность**, 2003; 48(5): 62–66.
3. *Вебер В. Р.* **Клиническая фармакология**. Москва: Медицина, 2009. 448 с.

4. Григорьева М.Б. Влияние рибоксина на АТФазную активность и содержание адениловых нуклеотидов в сердечной мышце при экспериментальном инфаркте миокарда. **Фармакология и токсикология**, 1983; 4: 41–43.
5. Губський Ю.І. **Біологічна хімія**. Київ; Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. 508 с.
6. Мак-Комас А.Дж. **Скелетные мышцы: строение и функции**. Киев: Олимпийская литература, 2001. 406 с.
7. Теппермен Дж., Теппермен Х. **Физиология обмена веществ и эндокринной системы**. Москва: Мир, 1989. 656 с.
8. Труш В.В. Влияние хронического введения инозина на функциональное состояние скелетной мышцы белых крыс. **Проблемы экологии и охраны природы техногенного региона**: Межвед. сборник науч. работ. Отв. ред. С.В. Беспалова. Донецк: ДонНУ, 2011; 11: 348–356.
9. Хижняк А.А., Ніконов В.В., Курсов С.В. та ін. Застосування рибоксину в умовах критичних станів (літературний огляд з результатами власних спостережень). **Медицина неотложных состояний**, 2010; 29(4): 28–34.
10. Bowes S.B., Jackson N.C., Papachristodoulou D. et al. Effect of corticosterone on protein degradation in isolated rat soleus and extensor digitorum longus muscles. **Endocrinology**, 1996; 3: 501–507.
11. Cheema I.R., Wadley A.M., Prospere V. Comparison of the effect of acute and chronic glucocorticoid excess on protein synthesis in rat skeletal muscles of different fibre composition. **Biomed. Lett**, 1994; 196: 303–310.
12. Hofmann E., Flockerzi V., Nastainczyk I.V. et al. The molecular structure and regulation of muscular calcium channels. **Current Topics in Cellular Regulation**, 1990; 31: 223–239.
13. Kaasik P., Seene T., Umnova M. The mechanism of action of glucocorticoids in the rat skeletal muscle. **Balt. J. Lab. Anim. Sci**, 2000; 3–4: 185–193.
14. Riso E.M. The effect of glucocorticoid myopathy, unloading and reloading on the skeletal muscle contractile apparatus and extracellular matrix. **Dis. PhD of Exercise and Sport Sci.**: 10.12.07. Tartu, Estonia, 2007. 114 p.
15. Savary I., Debras E., Dardevet D. et al. Effect of glucocorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in adult and old rats. **British Journ. of Nutrition**, 1998; 3: 297–304.
16. Szabo C., Stumpf N., Radovits T. et al. Effects of inosine on reperfusion injury after heart transplantation. **European Journ. of Cardio-Thoracic Surgery**, 2006; 30: 96–102.

## INFLUENCE OF NONSTEROID ANABOLIC INOSINE ON MANIFESTATION OF THE EFFECTS OF DEXAMETHASONE ON SKELETAL MUSCLE OF WHITE RATS

V. V. Trush

Donetsk National University, 46, Shchors St., Donetsk 83050, Ukraine  
e-mail: ver.trush@yandex.ru

In experiments on young rat females, it has been established, that the nonsteroid anabolic inosine caused in the case of complex application with dexamethasone the increasing of a specific fraction of slow or intermediate type of fibers in initially mixed forward tibial muscle upon termination of the 1.5–2 months of introduction. That results to a decrease of the most achievement amplitude of muscle's contraction against lengthening of the period of its maximum steady working capacity. Moreover, inosine prevented a decrease of muscular weight and the stability of muscle to fatigue development, which were observed in case of the isolated chronic introduction of dexamethasone.

**Keywords:** dexamethasone, inosine, skeletal muscle, solitary muscle's contraction.

## ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНОГО АНАБОЛИКА ИНОЗИНА НА ПРОЯВЛЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА СКЕЛЕТНУЮ МЫШЦУ БЕЛЫХ КРЫС

**В. В. Труш**

*Донецкий национальный университет, ул. Щорса, 46, Донецк 83050, Украина  
e-mail: ver.trush@yandex.ru*

В экспериментах на молодых крысах-самках установлено, что нестероидный анаболик инозин в случае комплексного с дексаметазоном применения по окончании 1,5–2-х месяцев введения обусловил увеличение удельной доли медленных или промежуточного типа волокон в исходно смешанной передней большеберцовой мышце. Это привело к уменьшению максимально достижимой амплитуды сокращения мышцы на фоне удлинения периода максимальной устойчивой ее работоспособности. Кроме того, инозин предотвратил снижение мышечной массы и устойчивости мышцы к развитию утомления, наблюдавшиеся при изолированном хроническом введении дексаметазона.

**Ключевые слова:** дексаметазон, инозин, скелетная мышца, одиночное сокращение мышцы.

Одержано: 23.06.2012