



УДК 612.44 + 612.741

ТИРЕОЇДНИЙ КОНТРОЛЬ ЗБУДЛИВОСТІ СКЕЛЕТНОГО М'ЯЗА У БІЛИХ ЩУРІВ (дослідження *in situ*)

Т. І. Станішевська, В. І. Соболев

Донецький національний університет, вул. Щорса, 46, Донецьк 83050, Україна
e-mail: v.sobolev@mail.ru

У досліджах *in situ* показано, що за експериментального гіпертиреозу незначного ступеня вираження латентний період генерації М-відповіді великогомілкового м'яза білих щурів коротшає на 35%. За стану експериментального тиреотоксикозу, навпаки, – подовжується на 46%. У межах фізіологічних концентрацій вільного трийодтироніну (2,4–7,3 пмоль/л) характер залежності між рівнем гормону і тривалістю латентного періоду генерації М-відповіді у щурів еутиреоїдної групи має лінійний характер при негативних значеннях коефіцієнтів регресії та кореляції. За експериментального гіпертиреозу і тиреотоксикозу в діапазоні концентрацій гормону від 8 до 19 пмоль/л лінійна залежність інвертується і набуває зворотного характеру. Висловлене припущення, що в ділянці концентрації вільного трийодтироніну в діапазоні 10,0–10,5 пмоль/л лежить точка перемикання фізіологічного механізму регуляції збудливості скелетного м'яза на патофізіологічний.

Ключові слова: скелетний м'яз, М-відповідь, гіпертиреоз, тиреотоксикоз.

ВСТУП

Вивчення механізмів нейрогуморальної регуляції функціонального стану нервово-м'язової системи, як і раніше, залишається предметом інтенсивних досліджень [1; 7; 14; 16]. Серед гормональних чинників, які беруть участь у регуляції функції скелетного м'яза, важливе місце відводиться гормонам щитоподібної залози [4; 5; 8]. Вважається, що активні йодтироніни негативно впливають на основні фізіологічні параметри, які характеризують ерготропну функцію скелетного м'яза, зокрема на силу скорочення м'яза і його працездатність [4]. Однак подібні висновки були зроблені переважно на підставі клінічних спостережень у хворих із різними порушеннями функціонального стану щитоподібної залози, зокрема за тиреотоксикозу [3], і *a priori* розглядаються як єдиний фізіологічний механізм дії тиреоїдних гормонів у скелетному м'язі.

У нечисленних експериментальних дослідженнях фізіологічного характеру, переважно вітчизняних фізіологів [4; 7; 9], встановлено, що за експериментального гіпертиреозу в нервово-м'язовій системі розвиваються певні патофізіологічні механізми, які визначають основні функціональні характеристики скелетного м'яза.

Так, у роботах П. О. Неруша, Э. А. Макія і О. Г. Родинського [2; 4] з'ясовані особливості впливу експериментального гіпертиреозу на біоелектричні властивості нерво-во-м'язової системи, проведення збудження по еферентних і аферентних нервових волокнах, а також впливу гіпертиреозу на властивості окремих нейронів спинного мозку тощо. У дослідженнях інших авторів [5; 9] в умовах *in situ* та *in vitro* встановлені факти модуляції тиреоїдними гормонами теплової вартості скорочення м'яза, мобільних і силових параметрів скоротливого акту. Не залишилася осторонь і патобіохімія скелетного м'яза, зокрема дослідження у сфері механізмів моделюючої дії гіпертиреозу на іонні насоси в м'язових волокнах [10; 11], а також різні аспекти енергетичного обміну скелетного м'яза у разі порушення тиреоїдного статусу [12; 13; 15; 17].

Проте низка аспектів проблеми тиреоїдного контролю функціонального стану скелетного м'яза залишилася поза увагою дослідників. Перш за все це стосується ефектів впливу фізіологічних (ендогенних) концентрацій тиреоїдних гормонів на базові параметри скорочення м'яза. Недостатньо зрозумілим залишається принципове питання про співвідношення фізіологічних і патофізіологічних ефектів гормонів щитоподібної залози щодо основних параметрів м'язового скорочення.

Метою роботи було виявити характер зв'язку між рівнем циркулюючого трийодтироніну і латентним періодом генерації М-відповіді скелетного м'яза білих щурів за еутиреїдного статусу, а також експериментального гіпер- і тиреотоксикозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди були проведені на 3-ох групах дорослих білих щурів-самців віком 3 місяці масою 289 ± 1 г. У тварин першої групи ($n=16$) формувалася експериментальний гіпертиреоз шляхом підшкірного введення протягом 4-х днів трийодтироніну в дозі 15 мкг/кг ($1T_3$ -група). Тваринам другої групи ($n=15$) трийодтиронін вводили в дозі 25 мкг/кг протягом 10–12 днів ($2T_3$ -група – експериментальний тиреотоксикоз). Третя група ($n=43$) була контрольною (стан еутиреозу). Показником ступеня розвитку експериментального гіпер- і тиреотоксикозу слугували ректальна температура, швидкість споживання кисню, частота серцевих скорочень і маса тіла (табл. 1). Так, у тварин з експериментальним гіпертиреозом ректальна температура підвищувалася до $38,5 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (у контролю $37,8 \pm 0,1^\circ\text{C}$), споживання кисню збільшувалося на $3,7 \pm 0,58$ мл/кг \times хв, а тахікардія була поміркованою і становила 448 ± 5 скор/хв, або на 46 ± 6 більше ($p < 0,01$), ніж у контролю. Таким чином, експериментальний гіпертиреоз, що був використаний у нашій роботі, може бути оцінений як гіпертиреоз незначного ступеня вираження [7; 8].

Друга модель зміненого тиреоїдного статусу – модель експериментального тиреотоксикозу – характеризувалася розвитком значної гіпертермії ($39,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$), підвищеним споживанням кисню і виразною тахікардією (498 ± 9 скор/хв). Істотні відмінності відзначено і з боку маси тіла. Усе це дає підстави говорити про те, що у тварин $2T_3$ -групи був сформований експериментальний тиреотоксикоз значного ступеня вираження [7; 9].

Після підготовчого періоду у тварин усіх груп вимірювали латентний період збудження нейромоторної одиниці переднього великогомілкового м'яза (*m. tibialis anterior*) шляхом реєстрації М-відповіді під час поодиноких подразнень малогомілкового нерва прямокутними електричними імпульсами тривалістю 100 мкс із частотою 4 імпл/с при амплітуді 300 мВ. Використовували генератор Г5-82 із додатковим

атенуатором і гальванічною оптронною розв'язкою. Для підсилення сумарного електричного потенціалу м'яза (рис. 1) застосовувався диференціальний підсилувач із режекторним гіраторним фільтром (50 Гц), сполучений з цифровим осцилографом TDS 2004C фірми Tektronix із пам'яттю і комп'ютером.

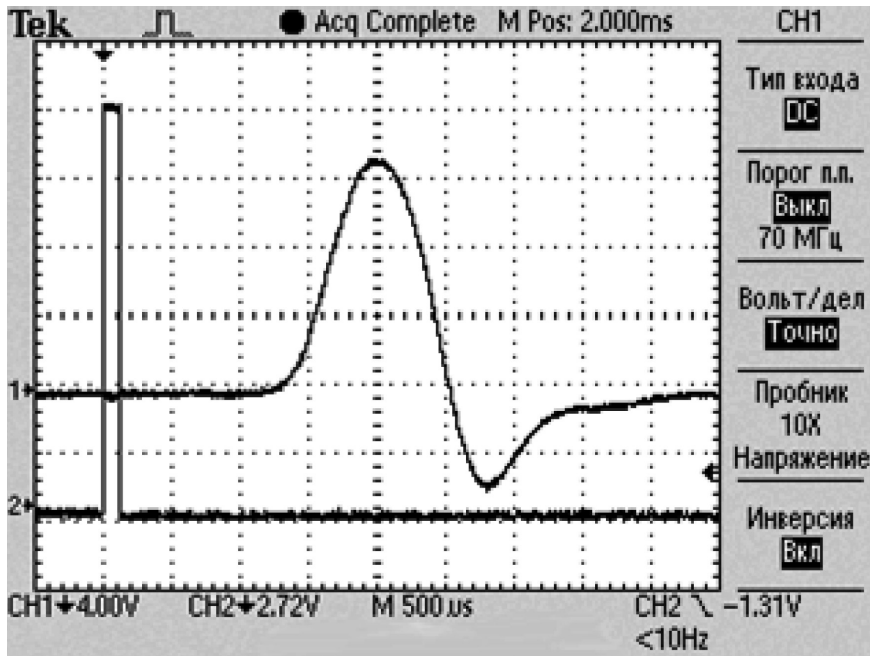


Рис. 1. Зразок запису „М-відповіді” у щура з експериментальним гіпертиреозом (запис проводили за допомогою цифрового осцилографа з пам'яттю TDS2004C; обчислений латентний період генерації М-відповіді становив 1,8 мс)

Fig. 1. Standard of record of skeletal muscle M-response for a rat with experimental hyperthyroidism (a record was conducted by the digital oscilloscope of TDS2004C; the calculated latent period of generation of M-response is equal 1.8 ms)

Хід досліджу. У ненаркотизованих тварин вимірювали ректальну температуру (ртутний термометр), кількість споживання кисню (електронний газоаналізатор „Radiometer”, Данія) і частоту серцевих скорочень (кардіограф ЕК1К-01). Далі після наркотизації тварини (етамінал натрію в дозі 75 мг/кг) препарували малоомілковий нерв, який іннервує передній великогомілковий м'яз. Потім до м'яза з метою реєстрації М-відповіді вводили два сталеві голчасті електроди з міжелектродною відстанню 1 мм. Використовували тип електродів, описаних раніше [8; 9]. Після вимірювання латентного періоду М-відповіді тварину декапітували, у крові визначали концентрацію вільного трийодтироніну. Визначення концентрації гормону проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу з використанням системи фірми „ThermoLabsystems” (Фінляндія) і наборів реагентів „ТироїдіФА-трийодтиронін вільний” виробництва Росії.

Статистичну обробку проводили з використанням пакетів аналізу Statistica 7.0 і Excel. Обчислювали показники підсумкової статистики, оцінювали характер розподілу варіант у сукупностях (W-тест Шапіро-Вілکا), а також розраховували рівняння

регресії та коефіцієнт кореляції Пірсона. Для порівняльного аналізу ступеня варіабельності досліджуваних рядів використовували двовибірковий F-тест для дисперсій.

Усі маніпуляції з тваринами проводили згідно з Міжнародною конвенцією роботи з тваринами та Законом України „Про захист тварин від жорстокого поводження”. Піддослідних тварин утримували в умовах стаціонарного віварію, а проведення експериментів було узгоджене з Комісією з біоетики при Донецькому національному університеті.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Попереднє введення екзогенного трийодтироніну супроводжувалося формуванням як стандартних симптомів гіпертиреоїдного стану (гіпертермії, гіперметаболізму і тахікардії, табл. 1), так і, природно, підвищенням рівня гормону в крові відповідно на 208% у щурів з експериментальним гіпертиреозом і на 545% у тварин із експериментальним тиреотоксикозом (табл. 2). Характер розподілу варіант у досліджуваних сукупностях відповідав нормальному закону (W-тест Шапіро-Вілка), що дало змогу надалі використовувати параметричні методи статистичного аналізу.

Таблиця 1. Характеристика використаних моделей експериментального гіпертиреозу і тиреотоксикозу

Table 1. Characteristic of experimental models of hyperthyroidism and thyrotoxicosis of white rats

Група	Фізіологічний показник			Маса тіла, г
	Ректальна температура, °C	Споживання кисню, мл/кг хв	Частота серцевих скорочень, скор./хв	
Гіпертиреоз (1T ₃ -група) n=16	38,5±0,1 (+0,7±0,1) p<0,01	27,4±0,6 (+3,7±0,6) p<0,01	445±5 (+46±6) p<0,01	267±4 (-14±5) p<0,05
Тиреотоксикоз (2T ₃ -група) n=15	39,8±0,2 (+2,0±0,2) p<0,01	33,8±0,9 (+10,1±1,0) p<0,01	498±9 (+99±10) p<0,01	247±6 (-34±7) p<0,01
Контроль (К-група) n=43	37,8±0,1	23,7±0,2	399±4	281±3

Примітка. У круглих дужках наведена різниця щодо аналогічних даних для щурів контрольної групи

Привертає до себе увагу факт високої наростаючої варіабельності значень T₃ у тварин 1T₃- і 2T₃-групи, про що свідчить значення дисперсії в досліджуваних варіаційних рядах (відповідно, 10,7 і 64,2, табл. 2). У той же час значення варіації (дисперсії) у щурів контрольної групи було низьким (1,6), що може пояснюватися достатньо високою точністю процесу підтримки рівня циркулюючого вільного трийодтироніну за стану еутиреозу, тобто норми. Двовибірковий F-тест для дисперсій підтверджує наявність статистично достовірних відмінностей між множинами значень T₃ у щурів контрольної й гіпертиреоїдної групи, з одного боку (p=5,5×10⁻⁷), і між множинами рівня T₃ у щурів контрольної й тиреотоксикозної групи, з іншого (p=1,7×10⁻⁹).

Таблиця 2. Концентрація трийодтироніну у щурів за різного тиреоїдного статусу
Table 2. Triiodothyronine concentration in white rats at different thyroid status

Статистичний показник	Рівень вільного трийодтироніну, пмоль/л		
	Контроль	Гіпертиреоз	Тиреотоксикоз
Середнє значення	4,46	13,76 (+208%) p<0,05	28,80 (+545%) p<0,05
Стандартна похибка	0,19	0,82	2,07
Стандартне відхилення	1,28	3,27	8,01
Дисперсія вибірки	1,6	10,7	64,2
W-тест Шапіро-Вілка	p=0,067	p=0,206	p=0,666
Кількість тварин	43	16	15

Примітка. У круглих дужках наведена різниця рівня трийодтироніну щодо значень у тварин контрольної групи

Результати вимірювання латентного періоду збудження м'яза показали, що останній істотним чином залежав від тиреоїдного статусу (табл. 3, рис. 2). Так, у тварин контрольної групи він становив $2,80 \pm 0,08$ мс; при експериментальному гіпертиреозі латентний період генерації М-відповіді коротшав до $1,81 \pm 0,21$ мс, що було на 35% менше ніж у контролю. За стану експериментального тиреотоксикозу спрямованість змін з боку тривалості латентного періоду збудження великогомілкового м'яза ставала прямо протилежною. Так, у тварин $2T_3$ -групи латентний період тривав до $3,64 \pm 0,12$ мс, що було на 46% більше (p<0,01) від значень, зареєстрованих у контрольних тварин. Слід зазначити факт особливо високої варіабельності значень латентного періоду М-відповіді в цілісній сукупності у щурів з експериментальним гіпертиреозом (величина дисперсії) і порівняно невисоку варіабельність порівняно з контролем у тварин $2T_3$ -групи.

Таблиця 3. Значення латентного періоду М-відповіді великогомілкового м'яза у щурів за різного тиреоїдного статусу
Table 3. Indicator of latent period of M-response of the skeletal muscle of the white rats at different thyroid status

Статистичний показник	Латентний період генерації М-відповіді, мс		
	Контроль	Гіпертиреоз	Тиреотоксикоз
Середнє значення	2,80	1,81	3,64
Стандартна похибка	0,08	0,21	0,12
Стандартне відхилення	0,51	0,87	0,47
Дисперсія вибірки	0,26	0,75	0,22
W-тест Шапіро-Вілка	p=0,215	p=0,129	p=0,996
Кількість тварин	43	16	15

Викликає інтерес характер залежності між тривалістю латентного періоду М-відповіді та рівнем циркулюючого трийодтироніну залежно від тиреоїдного статусу. Так, характер кожної окремої залежності у тварин контрольної та дослідних груп описували рівнянням прямої лінії, проте спрямованість їх була різною

і визначалася тиреоїдним статусом тварин. Підтвердженням цього можуть слугувати результати регресійного аналізу (рис. 3, табл. 4) з використанням стандартної процедури оцінки статистичної значущості коефіцієнтів регресії (Statistica, 7). Так, у білих щурів з еутиреоїдним статусом разом із підвищенням рівня трийодтироніну крові латентний період генерації М-відповіді коротшав, а коефіцієнти регресії та кореляції мали негативний знак. Значення коефіцієнтів кореляції Пірсона вказують на значну силу зв'язку між рівнем трийодтироніну і тривалістю латентного періоду у щурів усіх груп. Отже, за еутиреоїдного статусу в рамках фізіологічних коливань рівня циркулюючого вільного трийодтироніну збудливість скелетного м'яза прогресивно наростає.

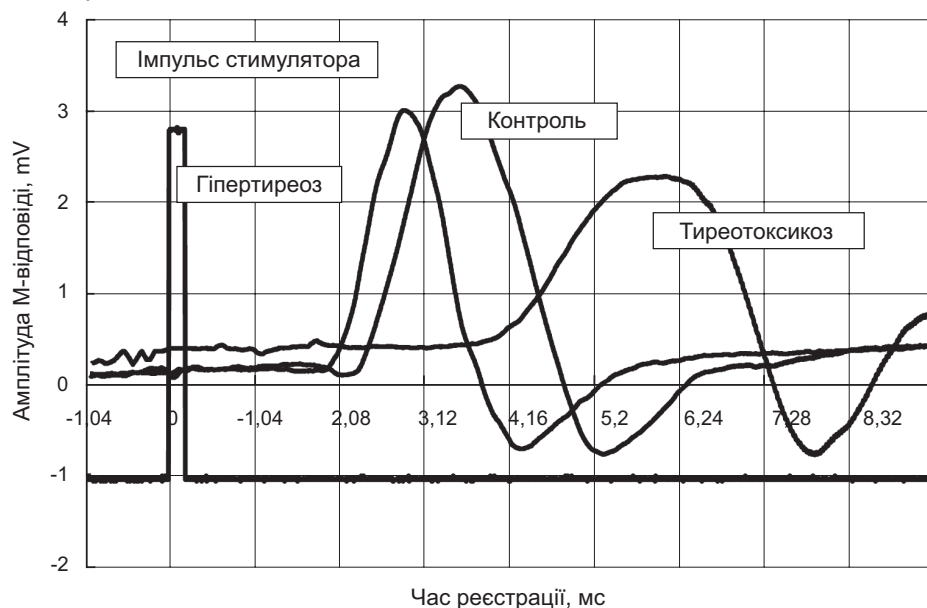


Рис. 2. Характеристика „М-відповіді” моторної одиниці великогомілкового м'яза білих щурів із різним тиреоїдним статусом (на графіку представлені об'єднані записи трьох „М-відповідей”, імпортованих до програми Excel; кожна крива побудована на основі 2 500 точок із квантуванням 4 мкс)

Fig. 2. Description of M-response of skeletal muscle of white rats at different thyroid status (on graphic arts the incorporated records of three M-responses which are imported in the program Excel are presented; every curve is built on the basis of 2 500 points with a quantum 4 μ s)

Важливе значення має кількісна характеристика даного феномена. Так, у діапазоні фізіологічного рівня концентрації вільного трийодтироніну (2,4–7,3 пмоль/л) тривалість латентного періоду М-відповіді коливалась у межах 216% (показник розмаху варіації), а коефіцієнт варіації S_v сягав значення 18%. Більш детальна характеристика може бути одержана у разі використання кластерного аналізу, зокрема методу k-середніх зі заданою кількістю кластерів (у нашому випадку двох). Результати показали (табл. 5), що в діапазоні більш високої концентрації гормону „5,2–7,3 пмоль/л”, тобто на верхній межі норми, латентний період генерації М-відповіді був на 29% коротшим, ніж на початку шкали концентрації трийодтироніну (2,4–5,0 пмоль/л). Цей факт не залишає сумнівів щодо високої фізіологічної значущості ендогенного трийодтироніну в регуляції збудливості скелетного м'яза.

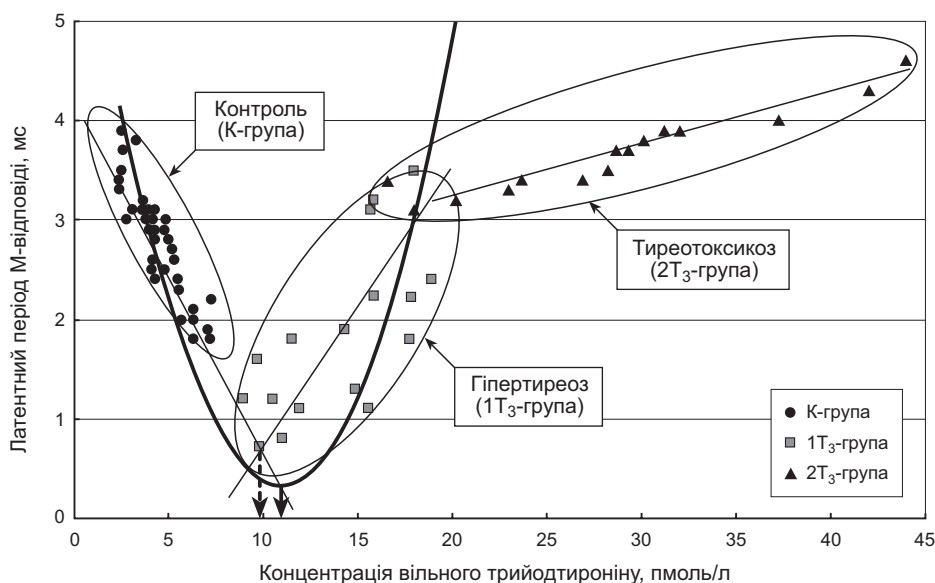


Рис. 3. Залежність латентного періоду генерації М-відповіді від рівня циркулюючого вільного трийодтироніну у тварин із різним тиреоїдним статусом

Fig. 3. Dependence of latent period of M-response generation on the level of free triiodothyronine in rats at different thyroid status

За легкого ступеня експериментального гіпертиреозу функціональна активність скелетного м'язу в цілому зростала (згідно зі середнім арифметичним на 35%, табл. 3), проте залежність „ЛП– T_3 ” у всьому діапазоні діючих концентрацій гормону (від 8,9 до 18,9 пмоль/л) набувала зворотного, ніж за стану еутиреозу, характеру: чим вищим був рівень вільного трийодтироніну, тим довшим ставав латентний період М-відповіді, а збудливість м'язу, отже, меншою. Про це також свідчить позитивний знак коефіцієнтів регресії та кореляції (табл. 4).

Таблиця 4. Характеристика залежності між рівнем циркулюючого вільного трийодтироніну (T_3) і латентним періодом (ЛП) генерації М-відповіді великогомілкового м'язу у щурів із різним тиреоїдним статусом

Table 4. Characteristics of the dependence between free circulating triiodothyronine and latent period of M-response generation in white rats at different thyroid status

Група	Статистичний показник		
	Рівняння регресії	Коефіцієнт регресії, $b_{xy} \pm m_b$	Коефіцієнт кореляції Пірсона, $r \pm m_r$
Гіпертиреоз n=16	ЛП = $-0,66 + 0,179 [T_3]$	$+0,179 \pm 0,05$ $p = 0,0039$	$+0,67 \pm 0,19$ $p < 0,01$
Тиреотоксикоз n=15	ЛП = $1,98 + 0,057 [T_3]$	$+0,057 \pm 0,003$ $p = 2,1 \times 10^{-10}$	$+0,97 \pm 0,06$ $p < 0,01$
Контроль n=43	ЛП = $4,40 - 0,360 [T_3]$	$-0,36 \pm 0,027$ $p = 5,9 \times 10^{-16}$	$-0,89 \pm 0,07$ $p < 0,01$

Таблиця 5. Латентний період М-відповіді в різних секторах шкали концентрації трийодтироніну у щурів еутиреоїдної групи (результати кластерного аналізу)

Table 5. Level of latent period of M-response in different sectors of triiodothyronine concentration in rats of control group (results of cluster analysis)

Показник	Діапазони концентрації трийодтироніну в кластері, пмоль/л		Різниця між значенням показників у другому і першому кластерах
	1-й кластер (початок шкали концентрації)	2-й кластер (кінець шкали концентрації)	
	2,4–5,0	5,2–7,3	
Концентрація вільного трийодтироніну, пмоль/л, ($X \pm m$)	3,82 \pm 0,13	6,12 \pm 0,21	+2,30 \pm 24 +60% p<0,01
Латентний період М-відповіді, мс ($X \pm m$)	3,04 \pm 0,06	2,17 \pm 0,08	-0,87 \pm 0,10 -29% p<0,01
Кількість вимірів	31	12	

Експериментальний тиреотоксикоз на фоні загального подовження латентного періоду генерації М-відповіді також інвертував характер залежності „ЛП–Т₃”, що добре помітно на рис. 3 і в табл. 4. Проте абсолютне значення коефіцієнта регресії у рівнянні „ЛП–Т₃” у тиреотоксикозних тварин була хоч і статистично вірогідною, але незначною (в 3,1 разу слабше, ніж у щурів 1Т₃-групи, p<0,05).

По-третє, на графіку розсіювання (рис. 3) видно, що значення латентного періоду М-відповіді в досліджуваних сукупностях коливалися в широких, але все-таки різних межах. Показником варіабельності в даному випадку може слугувати дисперсія вибірки. Найбільшого значення цей показник досягав у щурів з експериментальним гіпертиреозом: відповідно у 2,9 разу більше, ніж за еутиреозу, і в 3,4 разу більше, ніж за тиреотоксикозу. Підтвердженням цього є двовибірковий F-тест для дисперсій, який показав, що сукупність значень латентного періоду М-відповіді у щурів гіпертиреоїдної групи за значенням дисперсії статистично вірогідно відрізняється від подібних сукупностей тварин контрольної групи (p=0,004) і щурів з експериментальним тиреотоксикозом (p=0,013). Дана обставина дає змогу припустити, що процес регуляції латентного періоду М-відповіді у тварин 1Т₃-групи здійснюється нестабільно і з більш високим ступенем варіювання, ніж за стану еутиреозу. При експериментальному тиреотоксикозі значення латентного періоду генерації М-відповіді виявилось менш варіабельним, що свідчить про встановлення в системі регуляції збудливості скелетного м'яза тварин 2Т₃-групи стану нової динамічної рівноваги, але вже з іншими параметрами.

Обговорюючи результати досліджень, необхідно, по-перше, зазначити, що, як свідчать результати експериментів, за стану еутиреозу, тобто інтактного тиреоїдного статусу, вільний трийодтиронін ендогенного походження здатен виконувати роль потужного ефективного регулятора збудливості скелетного м'яза через модуляцію тривалості латентного періоду М-відповіді. Це дає змогу говорити про трийодтиронін як фізіологічний регулятор одного з базових параметрів функціонального стану скелетного м'яза – його збудливості, а описаний механізм віднести до розряду фізіологічних механізмів дії тиреоїдних гормонів на нервово-м'язову систему. Крім того, ґрунтуючись на суттєвій відмінності значень латентного періоду

M-відповіді на початку і в кінці фізіологічної шкали концентрацій трийодтироніну, можна зробити висновок про надзвичайно високу у фізіологічному значенні слова ефективність подібного механізму дії тиреоїдного гормону у процесах регуляції збудливості скелетного м'яза.

Другий аспект роботи пов'язаний з ефектом надфізіологічних концентрацій вільного трийодтироніну при двох моделях зміненого тиреоїдного статусу – експериментальному гіпертиреозі незначного ступеня вираження і важкій формі тиреотоксикозу. В обох випадках характер лінійної залежності латентного періоду M-відповіді від рівня T_3 щодо стану еутиреозу інвертувався. Такого роду інверсія може свідчити про запуск нового, вже патофізіологічного механізму регуляції збудливості скелетного м'яза. Окрім того, за стану тиреотоксикозу (рівень T_3 коливався в діапазоні „16,6–44,0 пмоль/л”) залежність „ЛП– T_3 ” була у 3,1 разу слабша, ніж за гіпертиреозу. Можна вважати, що за надфізіологічного, вже токсичного рівня трийодтироніну, збудливість скелетного м'яза знижувалася до максимально можливого низького рівня, і в цьому значенні патофізіологічний ефект гормону себе, напевно, вичерпував.

Характер проведення експериментів дає підстави запропонувати можливий критерій зміни фізіологічного ефекту трийодтироніну щодо збудливості скелетного м'яза на патофізіологічний. Таким критерієм може слугувати, як ми припускаємо, концентрація трийодтироніну, за якої інвертується характер залежності „ЛП– T_3 ”. Починаючи з цього моменту, залежність „ЛП– T_3 ” якісно змінюється, набуваючи позитивного характеру. Локалізацію ділянки інверсії на шкалі концентрації трийодтироніну можна визначити шляхом знаходження точки перегину кривої зведеного варіаційного ряду значень T_3 у контрольних і гіпертиреїдних щурів. З цією метою були виконані дві процедури. По-перше, кожне із множин значень ЛП у щурів К-групи і $1T_3$ -групи було описане рівнянням прямої лінії (табл. 4), а графіки у вигляді прямих ліній регресії нанесені на рис. 3. Точка перетину ліній регресії мала координати: „X” (10,0 пмоль/л) і „Y” (0,6 мс). Точку 10,0 пмоль/л на осі „X” концентрації трийодтироніну відсікає лінія вектора. По-друге, окремі множини значень ЛП у щурів контрольної та гіпертиреїдної груп були об'єднані в один варіаційний ряд і описані лінією кубічної параболи. Координата „X” точки перегину параболи (11,0 пмоль/л) добре збігалася з точкою перетину ліній регресії (10,0 пмоль/л).

Зрозуміло, що знайдена методами графічного аналізу гіпотетична точка „зміни механізму регуляції” не є локальною, а тільки вказує на ділянку шкали концентрації T_3 , в межах якої починається запуск патофізіологічного механізму регуляції збудливості скелетного м'яза. Слід зауважити, що позначений діапазон концентрації T_3 розташований за крайньою верхньою межею норми гормону, яка у білих щурів, за нашими даними, лежить у ділянці значень 2,4–7,3 пмоль/л. Отже, запуск патофізіологічного механізму дії трийодтироніну на збудливість скелетного м'яза починається вже за межами звичайної концентрації трийодтироніну.

Фізіологічне значення даного феномена полягає в тому, що навіть після досягнення рівня T_3 меж звичайної норми все ще залишається деякий „запас зростання” концентрації T_3 для можливості додаткового поліпшення параметра збудливості скелетного м'яза, зокрема скорочення латентного періоду генерації M-відповіді. Подібний механізм, мабуть, реалізується за сезонної і температурної адаптації, а також в умовах стресу під час загальної активації гіпоталамо-гіпофізарно-тиреїдної системи, коли рівень тиреоїдних гормонів тимчасово, але істотно зростає, а функціональний стан скелетного м'яза покращується [6].

В основі моделюючої дії трийодтироніну на збудливість скелетного м'яза лежать численні механізми, що реалізуються на рівні функціонування іонних насосів біомембран [10; 11], метаболізму власне скелетного м'яза [3], а також за участю інших механізмів, зумовлених здатністю тиреоїдних гормонів до експресії генома. Проте, починаючи з певного ступеня вираження гіпертиреозу, у скелетному м'язі настають якісні патофізіологічні зміни, зокрема зниження його збудливості. Можна гадати, що саме з цією обставиною пов'язані, на перший погляд, суперечливі дані щодо різноспрямованого характеру дії тиреоїдних гормонів на функціональний стан скелетного м'яза (від стимуляції до інгібіції) [3; 4; 5; 9].

Таким чином, спрямованість і виразність дії циркулюючого трийодтироніну на збудливість скелетного м'яза (за даними латентного періоду генерації М-відповіді) при фізіологічних і патофізіологічних рівнях гормону, по-перше, якісно розрізняються і, по-друге, мають чітко виражену межу в діапазоні концентрації вільного трийодтироніну 10,0–11,0 пмоль/л, яку умовно можна назвати точкою зміни фізіологічного механізму регуляції збудливості скелетного м'яза на патофізіологічний.

ВИСНОВКИ

1. За експериментального гіпертиреозу легкого ступеня вираження латентний період генерації М-відповіді великогомілковим м'язом білих щурів коротшає щодо еутиреозу на 35%, а за стану експериментального тиреотоксикозу, навпаки, – подовжується на 46%.
2. У рамках фізіологічної концентрації вільного трийодтироніну ендогенної природи (2,4–7,3 пмоль/л) характер залежності між рівнем гормону і тривалістю латентного періоду генерації М-відповіді м'яза у щурів з еутиреїдним статусом має лінійний характер при негативному значенні коефіцієнтів регресії та кореляції; на верхній межі норми концентрації трийодтироніну (5,2–7,3 пмоль/л) латентний період був на 29% коротшим, ніж на початку шкали концентрації гормону.
3. За експериментального гіпертиреозу і тиреотоксикозу лінійна залежність між латентним періодом М-відповіді та рівнем вільного трийодтироніну в усьому діапазоні діючих концентрацій гормону (від 8 до 44 пмоль/л) набуває зворотного, ніж за стану еутиреозу, характеру – чим вищий рівень вільного трийодтироніну, тим довший латентний період М-відповіді.
4. У разі порушення тиреоїдного статусу від еутиреозу до тиреотоксикозу спрямованість змін латентного періоду М-відповіді не тільки якісно змінюється, але і характеризується чіткою гранню в межах концентрації циркулюючого вільного трийодтироніну 10,0–11,0 пмоль/л, яку умовно можна назвати точкою перемикавання фізіологічного механізму регуляції збудливості скелетного м'яза на патофізіологічний.

-
1. Мак-Комас А. Дж. *Скелетные мышцы: строение и функции*. Киев: Олимпийская литература, 2001. 406 с.
 2. Неруш П.О., Макій Є.А., Родинський О.Г. Вікові особливості функціонування нервово-м'язової системи щурів за умов гіпертиреозу. *Фізіол. журнал*, 2001; 47(5): 12–17.
 3. *Патогенез двигательных расстройств при тиреотоксикозе* / Гольбер Л.М., Гайдина Г.А., Игнатков В.Я., Алиев М.Н./ Под ред. Л.М. Гольбера. Москва: Медицина, 1980. 208 с.
 4. Родинський О.Г. Аналіз активності холінорецепторів скелетного м'яза в умовах експериментального гіпертиреозу. *Одеськ. мед. журнал*, 2001; 68(6): 33–35.

5. *Соболев В.І., Москалец Т.В.* Вплив експериментального атиреозу на енергетику ізометричного скорочення м'яза білого щура (дослідження *in situ*). **Фізіол. журнал**, 2007; 53(5): 86–90.
6. *Соболев В.І., Ревякина Е.Г.* Влияние острого охлаждения на реакцию гипоталамо-тиреоидной системы у белых крыс. **Вестник неотлож. и восстановит. медицины**, 2007; 7(4): 693–696.
7. *Станішевська Т.І., Соболев В.І.* Вплив тиреоїдного статусу і адреналіну на характер „М-відповіді” м'яза білих щурів. **Експеримент. та клініч. фізіологія і біохімія**, 2012; 57(1): 13–18.
8. *Станішевська Т.І., Соболев В.І.* Характеристика латентних періодів збудження і укорочення м'яза білих щурів залежно від рівня циркулюючого трийодтироніну. **Фізіол. журнал**, 2012; 58(1): 68–75.
9. *Труш В.В.* Влияние хронического введения гидрокортизона в сверхфизиологической дозе на энергетику мышечного сокращения у белых крыс. **Укр. мед. альманах**, 2008; 11(5): 177–180.
10. *Brodie C., Sampson S.R.* Characterization of thyroid hormone effects on Na-K pump and membrane potential of cultured rat skeletal myotubes. **Endocrinology**, 1988; 123(2): 891–897.
11. *Clausen T., Everts M.E.* Regulation of the Na-K pump in skeletal muscle. **Kidney Int**, 1989; 35(1): 1–13.
12. *Connelly T.J., Hayek R., Sukhareva M.* et al. L-thyroxine activates the intracellular Ca²⁺ release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. **Biochem. Mol. Biol. Int**, 1994; 32(3): 441–448.
13. *Davis P.J., Davis F.B., Lawrence W.D.* Thyroid hormone regulation of membrane Ca²⁺-ATPase activity. **Endocr. Res**, 1989; 15(4): 651–682.
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. *Sampson S.R., Barnett R.R., Shainberg A.* Effects of thyroxine on transmembrane resting potentials of skeletal muscle cells in culture. **J. Neurosci. Res**, 1982; 8(4): 595–601.
16. *Vyskocil F.* Nature of non-quantal acetylcholine release at neuromuscular synapse. **Cs. Fyziologie**, 2008; 57(2–3): 83–90.
17. *Warnick P.R., Davis P.J., Davis F.B.* et al. Rabbit skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase activity: stimulation *in vitro* by thyroid hormone analogues and bipyridines. **Biochem. Biophys. Acta**, 1993; 1153(2): 184–190.

THYROID CONTROL OF THE EXCITABILITY OF SKELETAL MUSCLE OF WHITE RATS (*in situ* study)

T. I. Stanishevskaya, V. I. Sobolev

Donetsk National University, 46, Schors St., Donetsk 83050, Ukraine
e-mail: v.sobolev@mail.ru

It was shown in experiments *in situ* that the latent period of generation of „M-response” of a *m. tibialis anterior* of white rats is shortened for 35% at a condition of experimental hyperthyroidism of easy degree of expressiveness. On the contrary, it is extended for 46% at a condition of experimental thyrotoxicosis. Within the physiological concentrations of free triiodothyronine (2.4–7.3 pmol/l), the dependence between the level of hormone and duration of the latent period of M-response generation of rats of euthyroid group has a linear character at negative values of coefficient of regression

and correlation. The linear dependence gains an inverse character at experimental hyperthyroidism and thyrotoxicosis (within of the concentration of a hormone from 8 to 19 pmol/l). It is supposed that within the concentration of free triiodothyronine 10.0–11.0 pmol/l, switching of the physiological mechanism of regulation of excitability of skeletal muscle to the pathophysiological one takes place.

Keywords: skeletal muscle, M-response, hyperthyroidism, thyrotoxicosis.

ТИРЕОИДНЫЙ КОНТРОЛЬ ВОЗБУДИМОСТИ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ БЕЛЫХ КРЫС (исследование *in situ*)

Т. И. Станишевская, В. И. Соболев

Донецкий национальный университет, ул. Щорса, 46, Донецк 83050, Украина
e-mail: v.sobolev@mail.ru

В экспериментах *in situ* показано, что при экспериментальном гипертиреозе легкой степени выраженности латентный период генерации М-ответа переднеберцовой мышцы белых крыс укорачивается на 35%, а при состоянии экспериментального тиреотоксикоза, наоборот, – удлиняется на 46%. В рамках физиологических концентраций свободного трийодтиронина (2,4–7,3 пмоль/л) характер зависимости между уровнем гормона и длительностью латентного периода генерации М-ответа у крыс эутиреоидной группы носит линейный характер при отрицательных значениях коэффициентов регрессии и корреляции. При экспериментальном гипертиреозе и тиреотоксикозе в диапазоне концентраций гормона от 8 до 19 пмоль/л линейная зависимость инвертируется и приобретает обратный характер. Предполагается, что в области концентрации свободного трийодтиронина в диапазоне 10,0–11,0 пмоль/л располагается точка переключения физиологического механизма регуляции возбудимости скелетной мышцы на патофизиологический механизм.

Ключевые слова: скелетная мышца, М-ответ, гипертиреоз, тиреотоксикоз.

Одержано: 06.07.2012