

**УДК 612.741.7:612.444:577.175.522**

## **ХАРАКТЕР ДЕЙСТВИЯ АДРЕНАЛИНА НА ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД М-ОТВЕТА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ТРИЙОДТИРОНИНА**

*Соболев В. И.*

*Гуманитарно-педагогическая академия (филиал) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ялта, Республика Крым, Россия  
E-mail: v.sobolev@mail.ru*

В экспериментах на 130 белых крысах в условиях *in situ* изучался эффект адреналина на латентный период генерации М-ответа передней большеберцовой мышцей белых крыс с различным тиреоидным статусом в зависимости от уровня свободного трийодтиронина. Показано, что на кривой зависимости эффекта адреналина от уровня циркулирующего трийодтиронина у крыс с эутиреоидным статусом и экспериментальным гипер- и тиреотоксикозом выделяются 4 зоны, расположенные в разных секторах шкалы концентрации гормона: зона нарастания активирующего действия адреналина (латентный период укорачивается), зона ослабления стимулирующего эффекта адреналина, зона нарастающей ингибции эффекта адреналина и зона стойкой ингибции стимулирующего эффекта адреналина.  
**Ключевые слова:** мышца, М-ответ, тиреоидный статус, эффект адреналина.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Физиологические механизмы действия тиреоидных гормонов и катехоламинов в регуляции функционального состояния нервно-мышечной системы по-прежнему остаются предметом интенсивных исследований [1–3]. Хорошо известно, что собственно катехоламины оказывают положительное воздействие на скелетную мышцу – увеличивают силу сокращения и его скорость, повышают работоспособность мышцы, облегчают процесс нервно-мышечной передачи и др. [4–7]. С другой стороны, гормоны щитовидной железы обладают разнонаправленным эффектом на функциональные параметры мышечного сокращения в зависимости от степени выраженности гипер- или тиреотоксикоза [3, 5]. В связи с этим возникает вопрос о характере действия катехоламинов в скелетной мышце в зависимости от глубины и направленности изменения тиреоидного статуса.

Среди многочисленных параметров оценки функционального состояния нервно-мышечной системы важное место принадлежит показателям, характеризующим первые этапы, предшествующие началу сокращения скелетной мышцы, в частности латентному периоду генерации М-ответа [8, 9]. В литературе имеются указания о том, что при состоянии экспериментально модифицированного тиреоидного статуса величина латентного периода М-ответа претерпевает изменения, определяемые степенью выраженности гипер- или тиреотоксикоза [3, 5]. Собственно катехоламины также обладают модулирующим эффектом на данный

параметр [5, 10]. Однако сведения, касающиеся состояния латентного периода М-ответа при сочетанном действии катехоламинов и тиреоидных гормонов, малочисленны и фрагментарны.

В связи с этим целью настоящей работы явилось выявление характера зависимости степени выраженности эффекта адреналина на латентный период М-ответа передней большеберцовой мышцы белых крыс в зависимости от уровня циркулирующего свободного трийодтиронина в рамках эутиреоидной зоны и за ее пределами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все исследования проведены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85-23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [11].

В качестве экспериментальных животных были выбраны беспородные взрослые белые крысы-самцы массой с начальным весом  $310 \pm 3$  г. Всего было использовано 170 животных, разделенных на 5 групп, характеризующихся различным тиреоидным статусом (табл. 1).

Первая группа крыс была контрольной ( $n=50$ , К-группа, состояние эутиреоза). Животным 1Т<sub>3</sub>-группы ( $n=30$ ) и 2Т<sub>3</sub>-группы ( $n=30$ ) вводился 3,5,3'-трийодтиронин (трийодтиронин 50 Берлин-Хеми); гормон вводился подкожно ежесуточно в течение 4-х суток в физиологическом растворе в дозе 15 и 25 мкг/кг соответственно. Крысы 3Т<sub>3</sub>-группы ( $n=30$ ) получали инъекции трийодтиронина в течение 10 сут в дозе 25 мкг/кг ежесуточно.

Использованная схема введения гормона позволила сформировать экспериментальный трийодтирониновый гипертиреоз разной степени выраженности. У крыс 5-й группы за 30 сут до опытов проводилась операция тироидэктомии ( $n=30$ , ТЭ-группа, гипотиреоз).

Основываясь на литературных данных [2, 12], а также степени изменения основных показателей общего обмена (табл. 1) и уровня циркулирующего свободного трийодтиронина, можно сделать заключение, что эксперименты были выполнены на животных с выраженными признаками измененного тиреоидного статуса – от гипотиреоза до тиреотоксикоза.

После окончания подготовительного периода на животных всех групп в условиях *in situ* были проведены эксперименты по измерению латентного периода генерации М-ответа переднеберцовой мышцы.

Ход опыта был следующим. Животное наркотизировалось (тиопентал натрия в дозе 75 мг/кг) и размещалось в станке экспериментальной установки. Далее препаровали малоберцовый нерв, на который накладывались биполярные электроды для последующего нанесения электрического раздражения прямоугольными импульсами стимулятора. Для регистрации М-ответа в среднюю часть переднеберцовой мышцы вводили игольчатые биполярные электроды, соединенные с биоусилителем (инструментальный усилитель типа INA118), цифровым

запоминающим осциллографом Tektronix (TDS 2004C) и компьютером.

В ходе эксперимента на нерв наносили одиночные электрические импульсы длительностью 100 мкс, частотой 2 имп/с. Амплитуда импульсов стимулятора выбиралась сверхпороговой и составляла 300 мВ. После исходной регистрации М-ответа животным внутримышечно в противоположную конечность вводился адреналин в дозе 0,3 мг/кг, после чего по прошествии 15 мин М-ответы регистрировались вновь.

Таблица 1

## Характеристика экспериментальных групп животных

Характеристика модели тиреоидного статуса	Характеристика экспериментальных групп				
	Контроль (К-группа)	1Т <sub>3</sub> -группа	2Т <sub>3</sub> -группа	3Т <sub>3</sub> -группа	Гипотиреоз (тироидэктомия), ТЭ-группа
Ректальная температура, °С	37,8±0,1	38,5±0,1 (+0,7±0,1) *	39,4±0,2 (+1,6±0,2) *	39,9±0,3 (+2,1±0,3) *	36,7±0,1 (-1,1±0,1)*
Скорость потребления кислорода, мл/кг/мин	23,6±0,2	28,6±0,2 (+21 %)*	31,6±0,4 (+34 %)*	33,1±0,4 (+40 %)*	18,9±0,13 (-20 %)*
Частота сердечных сокращений, уд/мин	417±3	490±4 (+73±5)*	539±4 (+122±5)*	569±6 (+152±7)*	406±3 (-11±4)*
Средняя концентрация свободного трийодтиронина, пмоль/л	4,46±0,17	11,8±0,21 (+164 %)*	17,9±0,43 (+301 %)*	28,3±2,01 (+534 %)*	0,31±0,12 (-93 %)*
Диапазон колебаний концентрации свободного трийодтиронина, пмоль/л	0,1 - 0,4	2,2 - 7,6	8,8 - 13,8	14,1 - 21,0	16,6 - 44,5
Масса тела, г	288±4	272±5 (-6 %)*	259±5 (-10 %)*	231±6 (-20 %)*	302±3 (+5 %)*

*Примечание.* В круглых скобках приведены различия соответствующего показателя по отношению к контрольной группе; \* различия статистически достоверны (p<0,05).

После завершения опыта животное декапитировалось, и в пробе крови определялось содержание свободного трийодтиронина. Определение гормона проводилось с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием системы "ThermoLabsystems" (Финляндия) и стандартного набора реагентов «ТироидИФА-трийодтиронин свободный» производства России.

Анализ цифровых данных проводился с помощью стандартных методов вариационной статистики. Вариационные ряды предварительно оценивались на предмет соответствия нормальному закону распределения (W-тест Шапиро–Уилка). Оценка различий между двумя выборочными средними величинами проводилась с помощью t-критерия Стьюдента при заданном уровне значимости  $p < 0,05$ . Характер зависимости между исследуемыми показателями определялся на основе анализа коэффициентов в уравнениях регрессии (Statistica 7.0). Для выделения отдельных независимых множеств в целостных вариационных рядах использовался кластерный анализ (Statistica 7.0, метод k-средних), а также двухвыборочный F-тест для дисперсий. В целом оценка статистических различий проводилась общепринятыми методами, используемыми в параметрической статистике, на основании проверки нулевой и альтернативной гипотез.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Адренергическая стимуляция путем экзогенной инъекции адреналина оказывала существенное влияние на латентный период генерации М-ответа у животных с различным тиреоидным статусом. При этом характер эффекта адреналина существенным образом определялся уровнем циркулирующего свободного трийодтиронина (табл. 2).

**Таблица 2**

**Влияние адреналина на латентный период генерации М-ответа переднеберцовой мышцы белых крыс с различным тиреоидным статусом**

Группа крыс	Диапазон концентрации свободного трийодтиронина (пмоль/л)	Латентный период генерации М-ответа, мс		
		До введения адреналина ( $X \pm m$ )	После введения адреналина ( $X \pm m$ )	Эффект адреналина
К-группа n=50	2,2 – 7,6	2,69±0,08	2,33±0,11	-0,36±0,05* (-13%) p<0,01
1Т <sub>3</sub> -группа n=30	8,8 – 13,8	1,96±0,16	1,22±0,21	-0,74±0,05* (-38%) p<0,01
2Т <sub>3</sub> -группа n=30	14,1 – 21,0	3,12±0,09	3,55±0,08	+0,43±0,03* (+14%) p<0,01
3Т <sub>3</sub> -группа n=30	16,6 – 44,5	3,93±0,06	4,44±0,06	+0,51±0,03* (+13%) p<0,01
ТЭ-группа n=30	0,10 – 0,52	3,11±0,03	3,01±0,03	-0,09±0,02* (-3%), p<0,05

*Примечание:* \* – средняя величина и ошибка средней рассчитывались методом сопряженных пар.

Представленные данные свидетельствуют, что внутримышечная инъекция адреналина крысам эутиреоидной (контрольной) группы сопровождалась укорочением латентного периода генерации М-ответа на 13 %, а у животных с экспериментальным гипертиреозом, соответственно, на 38 %.

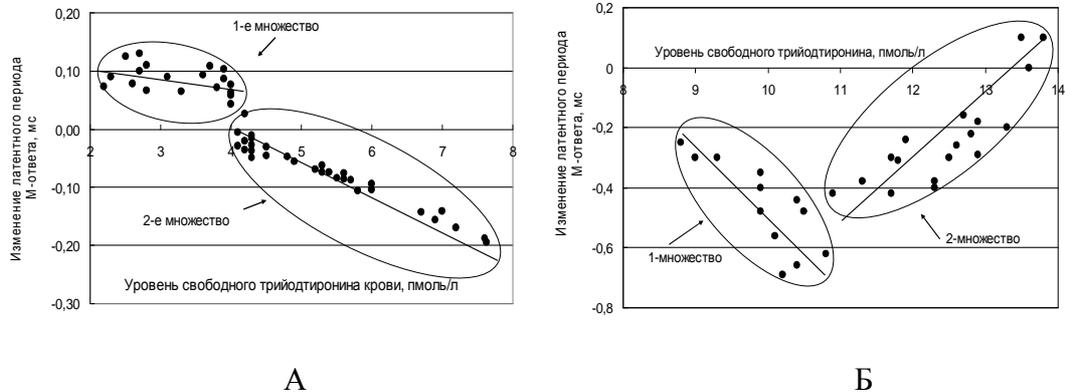


Рис. 1. Зависимость эффекта адреналина на латентный период генерации М-ответа переднеберцовой мышцей белых крыс эутиреоидной (А) и гипертиреоидной (Б) групп от уровня циркулирующего свободного трийодтиронина.

*Обозначения.* Овалами выделены значения латентного периода, располагающиеся в независимых множествах; прямые линии соответствуют линиям регрессии в выделенных множествах.

С целью анализа зависимости эффекта адреналина на латентный период у крыс эутиреоидной и гипертиреоидной групп целостные вариационные ряды значений ЛП были исследованы на предмет наличия отдельных независимых множеств.

Использование двухвыборочного F-теста для дисперсий и метода k-средних кластерного анализа позволили сделать вывод, что целостный вариационный ряд значений ЛП у эутиреоидных животных содержит два независимых множества, располагающихся в разных диапазонах шкалы концентрации трийодтиронина и описываемых уравнением прямой линии (Рис. 1, А):

$$\Delta\text{ЛП} = -0,014 [T_3] + 0,13$$

при  $b_{x/y} = -0,014 \pm 0,008$  ( $p > 0,05$ ) и коэффициенте корреляции Пирсона  $r = -0,41 \pm 0,23$  ( $p > 0,05$ ) – диапазон «2,2 – 4,0 пмоль/л».

$$\Delta\text{ЛП} = -0,049 [T_3] + 0,19$$

при  $b_{x/y} = -0,049 \pm 0,002$  ( $p < 0,01$ ) и коэффициенте корреляции Пирсона  $r = -0,97 \pm 0,07$  ( $p < 0,01$ ) – диапазон «4,1 – 7,6 пмоль/л».

Физиологический смысл данного факта заключается в том, что в рамках физиологических колебаний уровня  $T_3$  у крыс эутиреоидной группы (в нашем случае 2,2–7,6 пмоль/л) стимулирующий эффект адреналина на латентный период генерации М-ответа скелетной мышцы нарастает неравномерно. В начале диапазона концентрации  $T_3$  при росте уровня свободного трийодтиронина эффект адреналина на латентный период М-ответа статистически достоверно не проявляется, о чем

свидетельствует значение коэффициента регрессии в соответствующем уравнении ( $b_{x/y} = - 0,014 \pm 0,008$ ). В дальнейшем эффект адреналина резко нарастает и, по данным коэффициента регрессии ( $b_{x/y} = - 0,049 \pm 0,002$ ), превышает исходный в 3,5 раза.

Аналогичные вычисления были проведены и в отношении вариационного ряда значений ЛП у животных гипертиреотидной  $T_3$ -группы. Оказалось, что целостный вариационный ряд распадается на два независимых множества, расположенных в разных секторах шкалы концентрации трийодтиронина (рис. 1, Б):

$$\Delta\text{ЛП} = - 0,19 [T_3] + 1,46$$

при  $b_{x/y} = - 0,19 \pm 0,045$  ( $p < 0,01$ ) и коэффициенте корреляции Пирсона  $r = - 0,80 \pm 0,14$  ( $p < 0,01$ ) – диапазон «8,8 – 10,8 пмоль/л»;

$$\Delta\text{ЛП} = 0,17 [T_3] - 2,3$$

при  $b_{x/y} = 0,17 \pm 0,027$  ( $p < 0,05$ ) и коэффициенте корреляции Пирсона  $r = 0,83 \pm 0,15$  ( $p < 0,01$ ) – диапазон «10,9 – 13,8 пмоль/л».

Как видно, в начале шкалы концентрации  $T_3$  зависимость « $\Delta\text{ЛП} - T_3$ » была отрицательной, т. е. чем выше концентрация свободного трийодтиронина, тем меньше становился стимулирующий эффект адреналина на ЛП генерации М-ответа. Физиологический смысл данного феномена заключается в том, что диапазон концентрации свободного трийодтиронина, в рамках которого адреналин обладает стимулирующим эффектом на возбудимость скелетной мышцы, простирается далеко за пределами эутиреоидных концентраций трийодтиронина, в нашем случае вплоть до 10,8 пмоль/л.

В правосторонней части шкалы концентрации гормона у крыс  $1T_3$ -группы характер зависимости « $\Delta\text{ЛП} - T_3$ » изменялся на противоположный, т. е. при росте уровня  $T_3$  эффективность воздействия адреналина на ЛП снижалась.

Состояние экспериментального тиреотоксикоза проявлялось в негативном влиянии адреналина на ЛП М-ответа. Так, у крыс  $2T_3$ - и  $3T_3$ -группы ЛП после введения катехоламина удлинялся на 13–14 % (табл. 2).

Удаление щитовидной железы существенно ослабляло выраженность эффекта адреналина на латентный период генерации М-ответа. Так, если у крыс с эутиреоидным статусом укорочение ЛП при стимуляции адреналином составляло  $0,36 \pm 0,05$  мс, то при гипотиреозе у крыс  $T_3$ -группы, соответственно,  $0,09 \pm 0,02$  мс, или в 4 раза слабее ( $p < 0,01$ ).

Для оценки степени выраженности эффекта адреналина на ЛП генерации М-ответа в разных секторах шкалы концентрации циркулирующего свободного трийодтиронина был построен сводный график, представляющий собой совокупность значений ЛП у крыс с различным тиреоидным статусом (рис. 2). Так, сводная зависимость « $\Delta\text{ЛП} - T_3$ » описывалась полиномиальным уравнением следующего вида:

$$\Delta\text{ЛП} = 1,5 - 0,69 [T_3] + 0,066 [T_3]^2 - 0,002 [T_3]^3 + 0,0002 [T_3]^4 \text{ при } R^2 = 0,84.$$

Видно, что на кривой зависимости четко выделяется ряд участков, расположенных в разных секторах шкалы концентрации трийодтиронина. Принимая во внимание то обстоятельство, что длительность латентного периода

обратно пропорциональна степени активности адреналина, на кривой зависимости можно выделить 4 зоны:

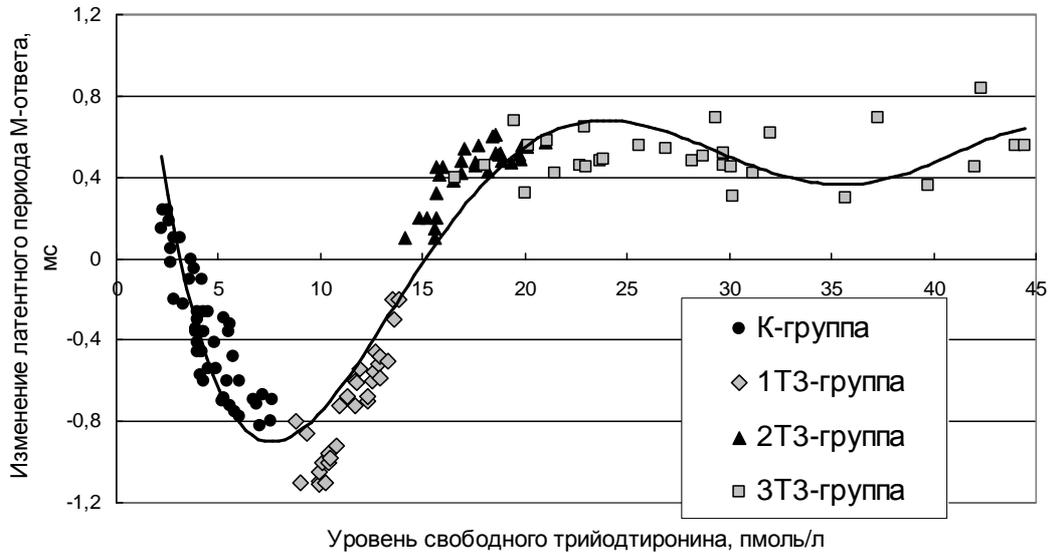


Рис. 2. Характер сводной зависимости эффекта адреналина на латентный период генерации М-ответа у крыс разных групп от уровня циркулирующего свободного трийодтиронина.

зона нарастания активирующего действия адреналина (латентный период укорачивается) – диапазон «2,2 – 10,0 пмоль/л»;

зона ослабления стимулирующего эффекта адреналина – диапазон «10,0 – 15,0 пмоль/л»;

зона нарастающей ингибиции эффекта адреналина – диапазон «15,0 – 20,0 пмоль/л»;

зона стойкой ингибиции стимулирующего эффекта адреналина – диапазон «20,0 – 45,0 пмоль/л».

Таким образом, способность адреналина к регуляции возбудимости скелетной мышцы через изменение латентного периода генерации М-ответа находится под многоплановым тиреоидным контролем, направленность которого определяется уровнем циркулирующего свободного трийодтиронина.

В основе выраженного действия тиреоидного статуса на латентный период генерации М-ответа при гипер- и тиреотоксикозе могут находиться многочисленные группы механизмов, реализующихся на разных уровнях организации нервно-мышечной системы. Наиболее существенными, с нашей точки зрения, являются механизмы, лежащие в основе модуляции функционального состояния нервно-мышечного синапса и постсинаптических компонентов. Так, в

работах ряда авторов показано, что гормоны щитовидной железы способны оказывать влияние на плотность и мобильные характеристики  $\text{Na}^+$ -каналов, активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы плазматической мембраны и миозиновой АТФазы сократительного аппарата, степень сродства актиновых нитей к ионам  $\text{Ca}^{2+}$ , плотность и функциональное состояние  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов мембраны саркоплазматического ретикулума и активность его  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса [13–17]. В случае реализации какого-либо из приведенных эффектов трийодтиронина на состояние нервно-мышечной передачи можно ожидать улучшения параметров, характеризующих генерацию М-ответа скелетной мышцы под влиянием свободного трийодтиронина, что нами и отмечено у крыс  $\text{I}\text{T}_3$ -группы.

С другой стороны, в случае негативного влияния выраженного тиреотоксикоза на функциональное состояние скелетной мышцы, процесс генерации М-ответа и нервно-мышечную передачу в целом у крыс с экспериментальным тиреотоксикозом проявляются патофизиологические эффекты трийодтиронина [18, 19].

Что касается разнонаправленного влияния адреналина на латентный период генерации М-ответа у животных с различным тиреоидным статусом – от ускорения до выраженной ингибиции, то в данном случае проявляется сложный характер взаимодействия двух гормональных факторов. В настоящее время твердо установлены положительные эффекты катехоламинов на скелетную мускулатуру, в частности их активирующее влияние на состояние синаптической передачи [5, 10, 19]. В связи с этим можно предположить, что как адреналин, так и тиреоидные гормоны в скелетной мышце имеют общую точку действия – процессы генерации М-ответа. В подобном случае следует ожидать, что эффекты адреналина и трийодтиронина при определенных условиях могут суммироваться, что может объяснить выявленный в настоящей работе факт существенного укорочения латентного периода М-ответа при сочетанном действии адреналина и трийодтиронина в группе животных с экспериментальным гипертиреозом  $\text{I}\text{T}_3$ -группы. Однако с нарастанием степени выраженности экспериментального гипертиреоза и тиреотоксикоза активирующее действие адреналина вначале снижается, затем нивелируется и, наконец, инвертируется в отрицательное. Такого рода негативная (с точки зрения возбудимости мышцы) динамика изменения латентного периода М-ответа отражает проявление патофизиологических механизмов действия тиреотоксикоза, что делает невозможной стимулирующее действие катехоламинов на скелетную мышцу.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Адреналин при внутримышечной инъекции в дозе 0,3 мг/кг укорачивал в среднем на 13 % латентный период генерации М-ответа передней большеберцовой мышцей белых крыс (в условиях *in situ*).
2. В рамках физиологических колебаний уровня свободного трийодтиронина у крыс эутиреоидной группы (в нашем случае 2,2–7,6 пмоль/л) стимулирующий эффект адреналина на латентный период генерации М-ответа скелетной мышцы нарастает неравномерно: в начале диапазона концентрации трийодтиронина

- (2,2–4,0 пмоль/л) при росте его уровня по данным регрессионного анализа эффект адреналина на латентный период М-ответа статистически достоверно не проявлялся ( $b_{x/y} = -0,014 \pm 0,008$ ), а в конце диапазона концентраций (4,1 - 7,6 пмоль/л) становился в 3,5 раза выше ( $b_{x/y} = -0,049 \pm 0,002$ ).
- У крыс с удаленной щитовидной железой эффект адреналина на латентный период М-ответа не проявлялся: если у крыс с эутиреоидным статусом при стимуляции адреналином он укорачивался  $-0,36 \pm 0,05$  мс, то при гипотиреозе у крыс тироидэктомированной группы эффект составлял  $-0,09 \pm 0,02$  мс, т. е. был в 4 раза слабее.
  - На кривой зависимости эффекта адреналина на латентный период М-ответа от уровня циркулирующего свободного трийодтиронина у крыс с различным тиреоидным статусом (от эутиреоза до тиреотоксикоза) выделяются 4 зоны, расположенные в разных секторах шкалы концентрации гормона: зона нарастания активирующего действия адреналина (латентный период укорачивается), зона ослабления стимулирующего эффекта адреналина, зона нарастающей ингибиции эффекта адреналина и зона стойкой ингибиции стимулирующего эффекта адреналина.

#### Список литературы

- Соболев В. И. Модуляция тироксином эффектов дексаметазона на параметры М-ответа скелетной мышцы белых крыс / В. И. Соболев, В. В. Труш // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2013. – Т. 99. – № 9. – С. 1067–1076.
- Biondi B. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options / B. Biondi, E. A. Palmieri, M. Klain // European Journal of Endocrinology. – 2015. – Vol. 152. – P. 1–9.
- Sobolev V. I. Frequency Dependence of Parameters of the M Response of the Rat M. Tibialis in the Norm and in Experimental Hyperthyroidism and Hypercorticoidism / V. I. Sobolev, V. V. Trush, K. A. Litvyak, I. N. Morozova // Neurophysiology. – 2015. – Vol. 47, No 1. – P. 53–60.
- Труш В. В. Влияние адреналина, вводимого в период острого опыта, на функциональные параметры работающей скелетной мышцы крыс и ее устойчивость к утомлению / В. В. Труш, В. И. Соболев // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Серия: Биология, химия. – 2015. – Т. 1. (67), № 1. – С. 145–160.
- Станішевська Т. І. Вплив тиреоїдного статусу і адреналіну на характер «М-відповіді» м'яза білих щурів / Т. І. Станішевська, В. І. Соболев // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – №1. – С. 13–18.
- Гусева Е. А. О влиянии катехоламинов на нервно-мышечную передачу / Е. А. Гусева, Ю. П. Пушкарев // Проблемы эндокринологии. – 1970. – № 3. – С. 58–62.
- Левтов В. А. Кровоснабжение и потребление кислорода икроножной мышцей кошки при изометрическом тетанусе в условиях внутриартериальной инфузии норадреналина / В. А. Левтов, Н. Я. Шустова, Н. И. Васильева // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. – 1982. – Т. 68, № 11. – С. 1544–1552.
- Гехт Б. М. Теоретическая и клиническая электромиография / Б. М. Гехт. – Л.: Наука, 1990. – 228 с.
- Труш В. В. Амплитудно-частотная зависимость М-ответа скелетной мышцы крыс с экспериментальным гиперкортицизмом / В. В. Труш, В. И. Соболев // Росс. Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 7. – С. 829–842.
- Алиева Г. Ф. Влияние норадреналина на параметры сокращения мышцы белых крыс при экспериментальном гипертиреозе (исследование in situ) / Г. Ф. Алиева, В. И. Соболев // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. – 2010. – Т. 23 (62), № 2. – С. 11–20.

11. Фисенко В. П. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / В. П. Фисенко. – М.: Минздрав РФ, 2000. – 398 с.
12. Станишевская Т. И. Характеристика уровня основного обмена у белых крыс за пределами верхней границы нормы циркулирующего трийодтиронина / Т. И. Станишевская, В. И. Соболев // Ученые записки Таврического университета им. В. И. Вернадского. Серия: Биология, химия. – 2010. – Т. 23 (62), № 1. – С. 105–112.
13. Warnick P. R. Rabbit skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity: stimulation in vitro by thyroid hormone analogues and bipyridines / P. R. Warnick, P. J. Davis, F. B. Davis [et al.] // Biochem. Biophys. Acta. – 1993. – Vol. 1153. – P. 184–190.
14. Sayen M. R. Thyroid hormone response of slow and fast sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase mRNA in striated muscle / M. R. Sayen, D. K. Rohrer, W. H. Dillmann // Molecular and Cellular Endocrinology. – 1992. – Vol. 87, № 2. – P. 87–93.
15. Simonides W. S. Thyroid hormone differentially affects mRNA levels of Ca-ATPase isozymes of sarcoplasmic reticulum in fast and slow skeletal muscle / W. S. Simonides, G. C. van der Liden, C. van Hardeveld // FEBS Letters. – 2009. – Vol. 274, № 2. – P. 73–76.
16. Wang Yong G. Acute exposure to thyroid hormone increases Na<sup>+</sup> current and intracellular Ca<sup>2+</sup> in cat atrial myocytes / Yong G. Wang, Elena N. Dedkova, Jon P. Fiening // J. Physiol. – 2003. – Vol. 546, № 2. – P. 491–499.
17. Zhang J. The mechanism of action of thyroid hormones / J. Zhang, M. A. Lazar // Annual Review of Physiology. – 2000. – Vol. 62, № 8. – P. 439–466.
18. Попова В. В. Влияние экспериментально модулируемых гипертиреоза и тиреотоксикоза на силовые характеристики скелетной мышцы белой крысы / В. В. Попова, В. И. Труш, В. Ф. Попов // Арх. клин. экстр. мед. – 2003. – Т. 12 (1). – P. 7.
19. Короткова Т. П. Энергетика мышечного сокращения при многократной адренергической стимуляции / Т. П. Короткова // Вісник проблем біології і медицини. – 2004. – Вип. 4. – С. 141–145.

**CHARACTER OF ADRENALINE EFFECT ON THE LATENT PERIOD OF THE M-RESPONSE RAT SKELETAL MUSCLE DEPENDING ON THE CIRCULATING LEVELS OF TRIIODOTHYRONINE**

*Sobolev V. I*

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation  
E-mail: v.sobolev@mail.ru*

The dependence of the effect of adrenaline on the value of the latent period of the M-response of the tibialis anterior muscle of white rats, depending on the circulating levels of free triiodothyronine within euthyroid zone and beyond has been studied in this paper. The experiments were performed on adult white male rats. 170 animals, which were divided into five groups, were used. The first group was the control rats (n = 50, euthyroid status). The animals of the second and third groups (n = 60) was treatment 3,5,3'-triiodothyronine (50 triiodothyronine Berlin-Chemie). The hormone was administered subcutaneously daily for 4 days in saline at a dose of 15 and 25 mkg/kg. Rats of the fourth group (n = 30) received triiodothyronine injection for 10 days at a dose of 25 mkg/kg.

During the experiment, the nerve was stimulated single electrical pulses of 100 mks at 2 pulses/sec. The amplitude the stimulator pulses was 300 mV. After registration, the M-response animals injected epinephrine intramuscularly at 0.3 mg/kg. Then after 15 min

the M responses were recorded again.

After the experience of the animal were decapitated. The blood sample was determined by the level of free triiodothyronine. Determination of hormone was conducted by the method of enzyme immunoassay. "ThermoLabsystems" system (Finland), and a standard set of reagents «ThyroidIFA triiodothyronine-free" production in Russia were used.

It was shown that intramuscular injection of epinephrine at 0.3 mg/kg shortened the by an average of 13 % of the latent period of M-response generation tibialis anterior muscle white rats (under the conditions in situ). It has been found that within the physiological range of free triiodothyronine level at euthyroid rats group (in this case 2.2 - 7.6 pmol/l) stimulating effect of adrenaline on the latent period of M-response generating skeletal muscle increases unevenly.

At the beginning of the concentration range of triiodothyronine (2.2 - 4.0 pmol/l) during the growth of level of triiodothyronine (based on regression analysis) effect of adrenaline on the latent period of the M-response was not shown statistically significant ( $b_{x/y} = - 0,014 \pm 0,008$ ). At the end of triiodothyronine concentration range (4.1 - 7.6 pmol/l) effect of epinephrine was increased in 3.5 times ( $b_{x/y} = - 0,049 \pm 0,002$ ). At thyroidectomized rats the effect of adrenaline on the latent period of the M-response was not shown. Indeed, in the rats with euthyroid status the M-response latent period when stimulated by adrenaline shortened ( $-0,36 \pm 0,05$  ms); in rats thyroidectomized group the adrenaline effect was 4 times lower ( $-0,09 \pm 0,02$  ms).

Based on the results of the study has been constructed dependence of the adrenaline effect on the M-response latent period from the levels of free triiodothyronine in the blood of animals. On the curve of the dependence of adrenaline effect, depending on the circulating levels of free triiodothyronine in rats with different thyroid status (from euthyroidism to thyrotoxicosis) are 4 zone located in different sectors of the hormone concentration scale: the zone of growth of activating effect of adrenaline (the latent period is shortened), the zone of attenuation of stimulating effect of epinephrine, the zone of initial inhibition effect of epinephrine and the zone of intensive inhibition of the stimulating effect of epinephrine.

**Keywords:** muscle, M-response, thyroid status, the effect of adrenaline.

## References

1. Sobolev V. I., Trush V. V. Modulyatsiya tiroksinom effektivov deksametazona na parametry M-otveta skeletnoy myshitsy belykh krys, *Ros. fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova.*, **99**, **9**, 1067 (2013)
2. Biondi B., Palmieri E. A., Klain M. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options, *European Journal of Endocrinology*, **152**, 1 (2015).
3. Sobolev V. I., Trush V. V., Litvyak K. A., Morozova I. N. Frequency Dependence of Parameters of the M Response of the Rat M. Tibialis in the Norm and in Experimental Hyperthyroidism and Hypercorticism, *Neurophysiology*, **47**, **1**, 53 (2015).
4. Trush V. V., Sobolev V. I. Vliyaniye adrenalina, vvodimogo v period ostrogo opyta, na funktsional'nye parametry rabotayushchey skeletnoy myshitsy krys i ee ustoychivost' k utomleniyu, *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo. Seriya: Biologiya, khimiya*, **1(67)**, **1**, 145 (2015).
5. Stanishevskaya T. I., Sobolev V. I. Vpliv tiroidnogo statusu i adrenalinu na kharakter «M-vidpovidi» m'yaza bilikh shchuriv, *Eksperimental'na ta klinichna fiziologiya i biokhimiya*, **1**, 13 (2012).

6. Guseva E. A., Pushkarev Yu. P. O vliyaniy katekholaminov na nervno-myshechnuyu peredachu, *Problemy endokrinologii*, **3**, 58 (1970).
7. LevtoV V. A., Shustova N. Ya., Vasil'eva N. I. Krovosnabzhenie i potreblenie kisloroda ikronozhnoy myshtsey koshki pri izometricheskom tetanuse v usloviyakh vnutriarterial'noy infuzii noradrenalina, *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova*, **68**, **11**, 1544 (1982).
8. Gekht B. M. *Teoreticheskaya i klinicheskaya elektromiografiya*, 228 (L.: Nauka, 1990).
9. Trush V. V., Sobolev V. I. Amplitudno-chastotnaya zavisimost' M-otveta skeletnoy myshtsy krysa s eksperimental'nym giperkortitsizmom, *Russ. Fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova*, **101**, **7**, 829 (2015).
10. Alieva G. F., Sobolev V. I. Vliyanie noradrenalina na parametry sokrashcheniya myshtsy belykh krysa pri eksperimental'nom gipertireoze (issledovanie in situ), *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo*, **23** (**62**), **2**, 11 (2010)
11. Fisenko V. P. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*, 398 (M.: Minzdrav RF, 2000).
12. Stanishevskaya T. I., Sobolev V. I. Kharakteristika urovnya osnovnogo obmena u belykh krysa za predelami verkhney granitsy normy tsirkuliruyushchego triyodtironina, *Uchenye zapiski Tavricheskogo universiteta im. V. I. Vernadskogo. Seriya: Biologiya, khimiya*, **23** (**62**), **1**, 105 (2010)
13. Warnick P. R., Davis P. J., Davis F. B. [et al.] Rabbit skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity: stimulation in vitro by thyroid hormone analogues and bipyridines, *Biochem. Biophys. Acta*, **1153**, 184 (1993).
14. Sayen M. R., Rohrer D. K., Dillmann W. H. Thyroid hormone response of slow and fast sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase mRNA in striated muscle, *Molecular and Cellular Endocrinology*, **87**, **2**, 87 (1992).
15. Simonides W. S., G. C. van der Liden, C. van Hardeveld. Thyroid hormone differentially affects mRNA levels of Ca-ATPase isozymes of sarcoplasmic reticulum in fast and slow skeletal muscle, *FEBS Letters*, **274**, **2**, 73 (2009).
16. Wang Yong G., Dedkova Elena N., Fiening Jon P. Acute exposure to thyroid hormone increases Na<sup>+</sup> current and intracellular Ca<sup>2+</sup> in cat atrial myocytes, *J. Physiol.*, **546**, **2**, 491 (2003).
17. Zhang J., Lazar M. A. The mechanism of action of thyroid hormones, *Annual Review of Physiology*, **62**, **8**, 439 (2000).
18. Popova V. V., Trush V. I., Popov V. F. Vliyanie eksperimental'no moduliruemykh gipertireoza i tireotoksikoza na silovye kharakteristiki skeletnoy myshtsy beloy krysa, *Arkh. klin. eksp. med.*, **12** (**1**), 7 (2003).
19. Korotkova T. P. Energetika myshechnogo sokrashcheniya pri mnogokratnoy adrenergicheskoy stimulyatsii, *Visnik problem biologii i meditsini*, **4**, 141 (2004).