

**УДК 591.175: 577.175.5**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНО ВВОДИМОГО  
АДРЕНАЛИНА И СЕЛЕКТИВНОГО  $\beta_2$ -АДРЕНОАГОНИСТА ФОРМОТЕРОЛА  
НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ БЕЛЫХ  
КРЫС**

*Труш В. В.<sup>1</sup>, Соболев В. И.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Донецк, Украина*

<sup>2</sup>*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 половозрелых крысах с помощью электрофизиологических методов исследовали влияние длительно вводимых (на протяжении 10, 30 и 60 дней) адrenomиметиков (АМ) – адреналина (А, 0,2 мг/кг/сутки) и селективного  $\beta_2$ -адреноагониста формотерола (Ф, 1,5 мкг/кг/сутки) – на функциональные параметры передней большеберцовой мышцы. Установлено, что адренергическая стимуляция сопровождалась уже спустя первые 10 дней применения А или Ф укорочением латентного периода М-ответа мышцы (на 14–18 %) и увеличением его амплитуды (на 38–82 %) на фоне неизменной длительности; эти изменения сохранялись на протяжении всего дальнейшего 2-х месячного периода введения АМ. На протяжении всего периода введения АМ (от 10 до 60 дней) имело место существенное увеличение скорости тетанического сокращения (до 229–566 % у крыс А- и Ф-групп соответственно) и удлинение периодов максимальной (до 69–82 % в А- и Ф-группах соответственно) и субмаксимальной (до 84–87 % в А- и Ф-группах соответственно) работоспособности мышцы, а также повышение ее устойчивости к утомлению. По окончании 2-х месячного периода введения А или Ф наблюдалось значимое укорочение латентного периода (на 15–16 %) и фазы укорочения (на 19–16 %) одиночного сокращения, а также увеличение амплитуды тетанического сокращения (на 33–35 %) мышцы. Вместе с тем уже спустя первые 10 дней введения АМ имело место значимое увеличение температурной стоимости мышечной работы (на 25–36 % у животных 10А- и 10Ф-групп), сохранявшееся вплоть до окончания 2-х месячного периода их введения (на 41–47 % у крыс 60А- и 60Ф-групп) и указывающее в пользу снижения КПД мышечного сокращения. Селективный  $\beta_2$ -адреноагонист Ф обусловил более выраженное в сравнении с эффектом А повышение амплитуды М-волны, скорости тетанического сокращения мышцы и ее устойчивости к утомлению.

**Ключевые слова:** скелетная мышца, катехоламины, адреналин, формотерол, крысы.

**ВВЕДЕНИЕ**

Уже достаточно давно установлены положительные эффекты физиологических и умеренно повышенных доз катехоламинов (КА) на скелетную мускулатуру. В частности, доказана их способность как опосредованно (через повышение и перераспределение кровотока в организме) [1], так и непосредственно через  $\beta$ -адренорецепторы ( $\beta$ -АР) стимулировать энергообмен в мышечных волокнах, улучшать их энергообеспечение, эффективность электромеханического сопряжения, состояние синаптической передачи [2–8]. Кроме того, сравнительно недавно

доказана способность КА при длительном их введении в организм вызывать не только кратковременные функциональные перестройки в клетках-мишенях, но и через мембранные рецепторы и разнообразные внутриклеточные посредники (протеинкиназу А, С, кальмодулинзависимую протеинкиназу, MAP-киназы, GREB и другие) активировать матричный синтез [9], что должно позитивно сказываться на их функциональном состоянии. При этом не исключена и возможность анаболического влияния длительно вводимых КА на скелетные мышечные волокна, тем более, наличие в них собственных AP  $\beta$ -типа доказано [10; 11]. В более ранних наших исследованиях [12] показана способность однократно вводимого в период острого опыта адреналина улучшать электрофизиологические и сократительные параметры работающей скелетной мышцы и повышать ее устойчивость к утомлению.

Несмотря на имеющиеся в литературе многочисленные данные относительно позитивных эффектов КА на функциональное состояние скелетной мускулатуры, влияние длительного введения аденоагонистов в фармакологических дозах на нервно-мышечный аппарат остается малоизученным. Учитывая преимущественное преобладание в скелетных мышечных волокнах AP  $\beta_2$ -типа, представляет интерес сравнительное исследование в модельных экспериментах на животных влияния длительно вводимых адреналина (А) и селективного  $\beta_2$ -аденоагониста формотерола (Ф) на функциональные параметры скелетной мышцы смешанного типа (*m. tibial anterior*), что и послужило целью настоящей работы.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты выполнены в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [13]. Исследования проводились на 40 половозрелых крысах-самках 4-5-ти месячного возраста с исходной массой тела 190-200 г. Животные были изначально случайным образом разделены на 3 группы: контрольную (интактная, не подвергались никаким воздействиям, n=10, К-группа) и две опытные (n=30), крысы которых подвергались длительному введению аденоагонистов. При этом животные I опытной группы (А-группа) ежедневно подкожно получали адреналина гидрохлорид («Здоровье», Украина), тогда как II опытной группы (Ф-группа) – селективный  $\beta_2$ -аденоагонист формотерол (Форадил, «Novartis», Швейцария). Аденоагонисты вводили в дозах, адекватных терапевтическим для человека – 0,2 мг/кг/сутки для адреналина и 1,5 мкг/кг/сутки для формотерола – на протяжении 10, 30 и 60 дней. Таким образом, животные каждой опытной группы были в последующем разделены на 3 подгруппы (n=10 в каждой), получившие разное количество инъекций аденоагонистов: 10 (группы 10А и 10Ф), 30 (группы 30А и 30Ф) и 60 (группы 60А и 60Ф).

По окончании сроков введения аденоагонистов на наркотизированных животных (тиопентал натрия, 100 мг/кг, внутрибрюшинно) проводили острый опыт, в ходе которого изучали электрофизиологические, эргометрические и энергетические параметры передней большеберцовой мышцы с помощью экспериментальной установки, включающей 4 канала: канал электростимулятора

(использовался для электрического раздражения малоберцового нерва), *электромиографический* (предназначался для регистрации М-ответов мышцы), *эргометрический* (служил для измерения высоты, на которую поднимается груз во время сокращения мышцы с грузом) и *термометрический* (служил для измерения температурного эффекта мышечного сокращения).

*Канал электростимулятора* представлен собственно электростимулятором (построен на основе функционального генератора ICL8038CCDP), оптронной гальванической развязкой и биполярными игольчатыми стальными электродами с межэлектродным расстоянием 1 мм. *Электромиографический канал* представлен отводящими биполярными игольчатыми стальными электродами (с межэлектродным расстоянием 1 мм) и электромиографическим биоусилителем (построен на основе измерительного усилителя INA118). *Эргометрический канал* включал потенциометрический датчик ПТП-1 с усилителем. *Термометрический канал* представлен медь-константановой термопарой (выполнялась из тонкой проволоки диаметром 50 мкМ и прошивалась через исследуемую переднюю большеберцовую мышцу) и фотокомпенсационным усилителем Ф-116. Разрешающая способность термометрического канала устанавливалась на уровне 0,01°C. Все каналы были связаны с регистрирующим устройством – запоминающим цифровым осциллографом Tektronix (TDS2004C).

*Ход опыта был следующим.* У наркотизированного животного в области бедра препаровали малоберцовый нерв и на расстоянии 1 см проксимальнее коленного сустава подвели под него раздражающие электроды. Стопу задней лапки животного крепили зажимом, на уровне большого пальца затягивали лигатуру, соединенную с потенциометрическим датчиком, среднюю часть передней большеберцовой мышцы (*m. tibialis anterior*) прошивали медь-константановой термопарой и вводили отводящие игольчатые электроды.

Вначале регистрировали одиночный М-ответ мышцы, индуцированный раздражением малоберцового нерва одиночными сверхпороговыми электрическими импульсами (длительность – 150 мкс каждый, частота – 0,2 имп/с, сила тока – 500 мкА). На основании записей одиночных М-ответов мышцы определяли их латентный период, амплитуду и длительность.

Затем путем плавного (в течение 4 с) увеличения силы электрического раздражения от подпороговой до сверхпороговой (от 0,01 до 2 В) при частоте 10 имп/с записывали серию из сорока М-ответов мышцы. На основании процентного изменения амплитуды максимального М-ответа относительно амплитуды минимального определяли приблизительное количество активируемых двигательных единиц мышцы (методика Galea V. [14]).

После этого, раздражая малоберцовый нерв с частотой 4 имп/с сверхпороговыми электрическими импульсами (длительность – 150 мкс каждый, сила тока – 500 мкА), регистрировали в течение 5 с серию одиночных сокращений мышцы с внешней нагрузкой 20 г. На основании полученных записей определяли некоторые параметры одиночного сокращения мышцы: амплитуду, латентный период, длительность фаз укорочения и расслабления.

Затем проводилась регистрация кривых 6-ти секундного тетанического

сокращения мышцы (эргограмма) и соответствующего ему прироста ее температуры после сокращения (термограмма) при работе с внешней нагрузкой 70 г. Тетаническое сокращение мышцы вызвали путем раздражения сверхпороговым электрическим током малоберцового нерва (частота 70 имп/с при длительности импульсов 0,5 мс и силе тока 1000 мкА, в течение 6 с). На основании полученных эргограмм определяли высоту, на которую поднимался груз, и рассчитывали выполненную мышцей внешнюю работу. На основании термограммы измеряли величину прироста температуры мышцы при ее сокращении (температурный эффект мышечного сокращения). Это позволяло в дальнейшем рассчитать отношение прироста температуры мышцы при ее сокращении к величине выполненной работы. Расчетный показатель получил название «температурной стоимости мышечной работы – ТСМР» [15], отражающей энергетическую «цену» единицы выполненной мышцей внешней работы.

На следующем этапе мышца выполняла утомляющую работу в режиме гладкого тетануса с внешней нагрузкой 70 г вплоть до полного расслабления на фоне продолжающейся электрической стимуляции. Тетаническое сокращение мышцы, как и в предыдущем случае, индуцировали путем раздражения сверхпороговым электрическим током малоберцового нерва (70 имп/с, длительность импульсов – 0,5 мс, сила тока – 1000 мкА). На основании полученных записей определяли максимальную амплитуду тетанического сокращения мышцы, скорость сокращения, продолжительность удержания амплитуды сокращения на максимальном уровне (период максимальной работоспособности) и до момента полурасслабления (период субмаксимальной работоспособности).

После выполнения мышцей утомляющей работы вновь регистрировали серию одиночных сокращений мышцы при раздражении малоберцового нерва с частотой 4 имп/с, серию М-ответов при раздражении малоберцового нерва стимулами нарастающей амплитуды (от 0,01 до 2 В) и одиночный М-ответ мышцы при раздражении малоберцового нерва с частотой 0,2 имп/с. На основании изменения параметров М-ответа и одиночных сокращений мышцы после выполнения утомляющей работы относительно соответствующих исходных значений судили об утомляемости нервно-мышечного аппарата у животных разных групп.

По окончании острого опыта в условиях глубокого наркоза проводили эвтаназию животных путем введения летальной дозы (300 мг/кг) тиопентала натрия.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента, предварительно убедившись в том, что распределение значений в исследуемых вариационных рядах близко к нормальному (W-тест Шапиро-Уилка, Statistica, 7.0), и F-статистики на основании проверки нулевой и альтернативной гипотез. Значения  $p < 0,05$  рассматривали как статистически достоверные. Исследуемые параметры выражали в виде «среднее  $\pm$  стандартная ошибка».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Влияние длительного введения аденоагонистов на параметры М-ответа передней большеберцовой мышцы крыс.** Длительное применение аденоагонистов в целом позитивно сказывалось на электрофизиологических

параметрах мышцы. Так, уже спустя первые 10 дней введения А или Ф наблюдалось значимое относительно контроля ( $p < 0,05$ ) укорочение латентного периода М-ответа (на 14–18 % у животных 10А- и 10Ф-групп) и существенное увеличение его амплитуды (на 38–82 % у крыс 10А- и 10Ф-групп) на фоне неизменной длительности (табл. 1). Отмеченные изменения латентного периода и амплитуды М-ответов сохранялись и в дальнейшем, на протяжении всего 2-х месячного периода введения адреноагонистов. Причем у крыс 30Ф- и 60Ф-групп увеличение амплитуды М-ответа носило более выраженный характер в сравнении с животными, получившими соответствующее количество инъекций А ( $p < 0,05$ , см. табл. 1).

Таблица 1

**Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) некоторых параметров М-ответа передней большеберцовой мышцы у крыс контрольной группы и животных, получавших адреналин (А) и формотерол (Ф) на протяжении 10–60 дней**

Группа животных	Параметры М-ответа					
	Латентный период, мс		Амплитуда, мВ		Длительность, мс	
	исходный	после утомляющей работы	исходная	после утомляющей работы	исходная	после утомляющей работы
К-группа	1,2±0,05	1,3±0,06	2,6±0,22	1,7±0,25 (-36±8,4•)	5,5±0,51	7,6±0,62 (+39±3,9•)
10 А	1,1±0,04 [-14*]	1,2±0,06 [-14*]	3,6±0,31 [+38*]	2,6±0,32 (-28±8,1•) [+56*]	5,7±0,45	6,9±0,57
10 Ф	1,0±0,04 [-18*]	1,1±0,05 [-17*]	4,8±0,56 [+82*]	3,8±0,41 [+128*], +46°	6,6±0,67	7,4±0,80
30 А	1,0±0,04 [-16*]	1,1±0,05 [-17*]	3,8±0,33 [+46*]	2,7±0,34 (-30±5,6•) [+62*]	5,9±0,55	7,3±0,67
30 Ф	1,0±0,03 [-17*]	1,1±0,04 [-17*]	5,1±0,38 [+95*], +34°	4,1±0,50 [+144*], +51°	6,5±0,53	7,6±0,54
60 А	1,0±0,05 [-18*]	1,1±0,07 [-17*]	4,2±0,43 [+61*]	3,0±0,32 (-29±4,3•) [+80*]	6,4±0,59	7,9±0,78
60 Ф	1,0±0,03 [-18*]	1,1±0,03 [-19*]	6,2±0,72 [+137*], +47°	5,2±0,66 [+209*], +72°	6,8±0,50	7,1±0,53

*Примечание:* \* – в квадратных скобках указана статистически значимая ( $P < 0,05$ ) разница показателя относительно контрольной группы; ° – указана статистически значимая ( $P < 0,05$ ) разница показателя относительно группы животных, получивших такое же количество инъекций А; • – в круглых скобках указана статистически значимая ( $P < 0,05$ ) разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы.

Наблюдаемое нами укорочение латентного периода и увеличение амплитуды М-ответов под действием длительно вводимых адреноагонистов может быть

связано с облегчением и ускорением синаптической передачи, повышением возбудимости мышечных волокон и, возможно, некоторой их гипертрофией, а также увеличением степени синхронизации возбуждения в мышце [16; 17]. Согласно литературным данным, КА могут вызывать многие из перечисленных эффектов. Так, в литературе имеются сведения относительно способности А активировать  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насос в мембране мышечных волокон [6], что обуславливает некоторое повышение трансмембранного градиента для калия, гиперполяризацию мембран мышечных волокон и, как следствие, генерацию ими более высокоамплитудных потенциалов действия, что должно позитивно отражаться на общей амплитуде М-ответов мышцы [16]. Кроме того, некоторыми исследователями получены факты в пользу способности КА увеличивать амплитуду токов концевой пластинки и степень их синхронизации, на пресинаптическом уровне повышать эффективность  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемого экзоцитоза медиатора [18], в том числе путем цАМФзависимой активации электровозбудимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов [19], увеличивать синхронность секреции ацетилхолина [20], повышать входное сопротивление мышечных волокон [21; 22], что предопределяет рост амплитуды потенциалов концевой пластинки.

Наконец, еще одной причиной более высокоамплитудных, чем у контроля М-ответов мышцы животных, подвергавшихся длительному введению аденоагонистов, может служить некоторая гипертрофия мышечных волокон. В пользу возможной гипертрофии мышцы под действием длительно вводимых аденоагонистов свидетельствует значимое относительно контроля ( $p < 0,05$ ) увеличение ее массы (на 15–23 % у крыс 30А- и 60А-групп и 20–27 % у животных 30Ф- и 60Ф-групп, табл. 2). Кроме того, в исследованиях других авторов [19; 23] установлена способность КА при длительном их введении вызывать гипертрофию сердца и скелетных мышц, тем более, в настоящее время является доказанной способность КА, действуя через мембранные рецепторы и вторичные внутриклеточные посредники (протеинкиназу А и С, кальмодулинзависимую протеинкиназу, MAP-комплекс, GREB и некоторые другие), усиливать общий белковый синтез во многих клетках-мишенях, особенно при длительном введении [9].

Наконец, у крыс 60Ф-группы наряду с гораздо более выраженным, чем у животных 60А-группы повышением амплитуды М-волны наблюдалось и значимое относительно контроля ( $p < 0,05$ ) увеличение количества активируемых двигательных единиц мышцы (на 121 %, см. табл. 2), которое, вероятнее всего, обусловлено генерацией мышцей высокоамплитудных потенциалов действия и также косвенно свидетельствует в пользу гипертрофии мышечных волокон.

Таким образом, длительное введение А или Ф обусловило некоторое улучшение параметров М-ответа мышцы, косвенно свидетельствующее в пользу ускорения нервно-мышечной передачи, повышения возбудимости мышечных волокон, увеличения степени синхронизации возбуждения и возможной гипертрофии мышцы. Увеличение амплитуды М-ответов носило более выраженный характер у животных, получавших селективный  $\beta_2$ -аденоагонист Ф.

Наряду с позитивным влиянием на исходные параметры М-ответа, длительная аднергическая стимуляция уменьшила степень их ухудшения после выполнения

утомляющей работы в сравнении с контролем, что свидетельствует в пользу более высокой устойчивости мышцы крыс А- и Ф-групп к утомлению. Так, выполнение утомляющей работы мышцей контрольных животных сопровождалось значимым относительно исходного уровня ( $p < 0,05$ ) уменьшением амплитуды М-ответа (на 36 %) и увеличением его длительности (на 39 %), свидетельствующими в пользу десинхронизации возбуждения в мышце и возможного выключения части мышечных волокон из возбуждения (см. табл. 1). В пользу возможного выключения части мышечных волокон из возбуждения у животных К-группы указывает значимое уменьшение относительно исходного уровня ( $p < 0,05$ ) количества активируемых двигательных единиц мышцы после выполнения утомляющей работы (на 26 %, см. табл. 2).

Таблица 2

**Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) массы передней большеберцовой мышцы и количества активируемых ее двигательных единиц у контрольных животных и крыс, получавших адреналин (А) и формотерол (Ф) на протяжении 10–60 дней**

Группа животных	Масса мышцы, мг	Количество активируемых двигательных единиц	
		исходное	после утомляющей работы
Контроль	399,8±6,81	14,1±1,21	10,4±0,91 (-26,4±2,04●)
10 А	418,5±7,77	13,6±0,95	12,7±0,92
10 Ф	411,5±7,09	16,5±1,48	16,3±1,68 [+57*]
30 А	458,5±14,30 [+15*]	14,2±0,98	13,0±1,02
30 Ф	480,1±15,54 [+20*]	18,8±2,36	18,5±2,65 [+78*]
60 А	489,7±16,97 [+23*]	13,5±0,92	12,6±1,08
60 Ф	508,5±15,64 [+27*]	31,3±6,76 [+121*], +132°	30,9±7,60 [+197*], +145°

Примечание: \* – в квадратных скобках указана статистически значимая ( $P < 0,05$ ) разница показателя относительно контрольной группы; ° – указана статистически значимая ( $P < 0,05$ ) разница показателя относительно группы животных, получивших такое же количество инъекций А.

У животных 10А-60А-групп исходно повышенная амплитуда М-ответов после выполнения утомляющей работы уменьшалась на 28–29 % относительно первоначального уровня ( $p < 0,05$ ) и оставалась выше соответствующих контрольных значений (на 56–80 %,  $p < 0,05$ , см. табл. 1). Длительность М-ответов у крыс 10А-60А-групп лишь имела тенденцию к удлинению, но при этом значимо не отличалась ни от исходных значений, ни от контрольного уровня после выполнения утомляющей работы (см. табл. 1). Количество активируемых двигательных единиц мышцы животных 10А-60А-групп после выполнения утомляющей работы не претерпевало значимых изменений относительно исходного уровня и лишь имело некоторую тенденцию к уменьшению (см. табл. 2). Все эти факты указывают в

пользу более высокой устойчивости к утомлению мышцы животных, подвергавшихся длительному введению А.

Применение селективного  $\beta_2$ -адреноагониста Ф обусловило еще большую в сравнении с животными А-групп устойчивость мышцы к утомлению. Так, у крыс 10Ф-60Ф-групп амплитуда М-ответов после выполнения утомляющей работы значимо не изменялась относительно исходного уровня и превышала не только контрольный уровень после утомления (на 128–209 %,  $p < 0,05$ ), но и значения животных, получивших аналогичное количество инъекций А (на 46–72 %,  $p < 0,05$ , см. табл. 1). Количество активируемых двигательных единиц мышцы значимо не изменялось относительно исходного уровня после выполнения утомляющей работы и превосходило соответствующее контрольное значение (на 57–197 % у животных 10Ф и 60Ф-групп,  $p < 0,05$ , см. табл. 2).

Более высокая устойчивость мышцы животных, подвергавшихся длительной адренергической стимуляции, к утомлению отчасти может быть связана со способностью КА улучшать энергообмен как в организме в целом, так и в мышечных волокнах в частности [24], что обуславливает повышение содержания и доступности макроэргов и энергетических субстратов в мышце. Подтверждением высказанного предположения служат результаты исследований других авторов, установивших способность умеренно повышенных доз А увеличивать содержание макроэргов в мышечных волокнах [7; 25; 26], что должно позитивно сказываться на их работоспособности. Причем, как показали результаты наших исследований, селективный  $\beta_2$ -адреноагонист Ф обусловил более высокую устойчивость мышцы к утомлению по сравнению с А, что отчасти может быть связано с преимущественным преобладанием в скелетных мышечных волокнах  $\beta_2$ -АР и реализацией КА своих метаботропных эффектов именно через АР этого типа.

**Влияние длительно вводимых адреноагонистов на параметры одиночного сокращения скелетной мышцы крыс.** В связи с выявленной нами способностью длительно вводимых А или Ф повышать амплитуду М-ответа на следующем этапе представляло интерес оценить, насколько это улучшение отразится на сократительных параметрах мышцы. Анализ полученных данных показал, что ни А, ни Ф существенно не повлияли на амплитуду исходных одиночных сокращений мышцы, но спустя 2 месяца ежедневного введения привели к значимому ( $p < 0,05$ ) укорочению относительно контроля их латентного периода (на 15–16 % у животных 60А- и 60Ф-групп) и ускорению фазы укорочения (на 19–16 % у крыс 60А- и 60Ф-групп, табл. 3), отражающему некоторое увеличение скорости сокращения.

Кроме того, длительная адренергическая стимуляция модулировала характер изменения параметров одиночного сокращения мышцы после выполнения утомляющей работы. Так, выполнение утомляющей работы мышцей контрольных крыс приводило к значимому относительно исходного уровня ( $p < 0,05$ ) снижению амплитуды одиночных сокращений (на 24 %) и удлинению их латентного периода (на 43 %, см. табл. 3). У животных 10А-60А-групп амплитуда одиночных сокращений после утомляющей работы изменялась примерно в такой же степени, как и у контроля (на 20–23 % относительно исходных значений,  $p < 0,05$ ), тогда как

латентный их период удлинялся в гораздо меньшей степени, чем у животных К-группы (всего на 23–25 % относительно исходных значений,  $p < 0,05$ , см. табл. 3).

Ухудшение после выполнения утомляющей работы параметров одиночного сокращения мышцы животных Ф-групп было выражено в еще меньшей степени, в сравнении с А-группами. Так, у крыс 10Ф-60Ф-групп вообще не наблюдалось значимого уменьшения амплитуды одиночных сокращений относительно исходного уровня после выполнения утомляющей работы, в связи с чем данный параметр в 30Ф-60Ф-группах превышал ( $p < 0,05$ ) значения не только контрольных крыс (на 30–39 %), но и животных, получивших аналогичное количество инъекций А (на 36–33 %). Латентный период одиночных сокращений у крыс 10Ф-60Ф-групп после выполнения утомляющей работы удлинялся аналогично таковому в А-группах (на 24–25 % относительно исходных значений,  $p < 0,05$ ) и в гораздо меньшей мере, чем у контрольных особей (см. табл. 3).

Таблица 3

**Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) некоторых параметров одиночного сокращения мышцы контрольных животных и крыс, получавших адреналин (А) и формотерол (Ф) на протяжении 10–60 дней**

Группа животных	Амплитуда сокращения, мм		Латентный период, мс		Фаза укорочения, мс		Фаза расслабления, мс	
	1	2	1	2	1	2	1	2
К-группа	3,0±0,22	2,3±0,21 (-24±2,2●)	11,2±0,57	16,0±0,83 (+43±7,5●)	29,1±1,22	25,5±1,85	55,1±3,08	53,6±3,04
10 А	3,0±0,19	2,4±0,18 (-20±2,0●)	11,5±0,47	14,1±0,89 (+23±4,3●)	28,6±1,37	28,0±1,96	49,9±2,32	47,8±4,18
10 Ф	2,7±0,21	2,5±0,19	11,8±0,55	14,6±0,99 (+24±4,2●)	28,8±1,47	28,2±1,94	51,8±3,06	53,8±3,28
30 А	2,9±0,22	2,2±0,16 (-24±2,1●)	11,2±0,51	13,7±0,71 (+22±3,9●)	29,2±1,23	28,0±2,11	54,2±2,72	49,8±4,38
30 Ф	3,2±0,24	3,0±0,21 [+30*],+36°	11,4±0,48	13,9±0,61 (+22±4,1●)	30,1±1,31	30,8±2,16	58,4±2,15	59,2±3,18
60 А	3,1±0,26	2,4±0,18 (-23±2,8●)	9,5±0,28 [-15*]	11,9±0,90 (+25±2,9●) [-26*]	23,5±1,13 [-19*]	22,7±1,01	55,4±3,72	52,3±4,79
60 Ф	3,4±0,19	3,2±0,21 [+39*],+33°	9,3±0,26 [-16*]	11,6±0,92 (+25±3,1●) [-27*]	24,3±1,28 [-16*]	26,0±1,64	56,7±1,31	55,5±1,25

*Примечание:* в столбцах под номером 1 приведены исходные значения параметров, под номером 2 – значения параметров после выполнения утомляющей работы; \* – в квадратных скобках указана статистически значимая ( $P < 0,05$ ) разница показателя относительно контрольной группы; ● – в круглых скобках указана статистически значимая ( $P < 0,05$ ) разница показателя относительно исходного значения соответствующей группы; ° – указана статистически значимая ( $P < 0,05$ ) разница показателя относительно группы животных, получивших такое же количество инъекций А.

Таким образом, длительная адренергическая стимуляция обусловила некоторое укорочение латентного периода одиночного сокращения и ускорение фазы укорочения, отмеченные спустя 2 месяца ежедневного применения А или Ф.

Наблюдаемое нами улучшение параметров одиночного сокращения мышцы у животных 60А- и 60Ф-групп может быть обусловлено улучшением степени электромеханического сопряжения в мышечных волокнах и скорости актомиозинового взаимодействия. В частности, КА, оказывая влияние на мышечные волокна аденилатциклазным путем через посредство  $\beta_2$ -АР [10], способны инициировать не только повышение метаболизма в мышечном волокне, но и усиливать кальциевый залп из боковых цистерн саркоплазматического ретикулума (СР) при возбуждении мышечного волокна, а также повышать активность АТФазы миозина, что должно сопровождаться увеличением скорости его укорочения, а также активировать  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу СР, что должно ускорять мышечное расслабление.

Менее выраженное в сравнении с контролем ухудшение параметров одиночного сокращения мышцы животных А- и Ф-групп после выполнения утомляющей работы, равно как и менее выраженное ухудшение параметров М-ответа, свидетельствует в пользу более высокой устойчивости мышцы опытных животных к утомлению и может быть следствием улучшения энергообеспечения и доступности макроэргов в мышечных волокнах. Причем, как и в случае изменения параметров М-ответа после выполнения утомляющей работы, параметры одиночного сокращения мышцы претерпевали наименее выраженные изменения у крыс Ф-групп, что свидетельствует в пользу большей эффективности позитивного влияния селективного  $\beta_2$ -адреноагонста Ф в сравнении с А на устойчивость скелетной мышцы к утомлению.

**Влияние длительного введения адреноагонистов на энергетические параметры и работоспособность скелетной мышцы крыс при тетаническом сокращении.** Несмотря на отсутствие значимых изменений амплитуды одиночного сокращения мышцы животных А- и Ф-групп, амплитуда тетанического ее сокращения спустя 2-х месячный период введения адреноагонистов значительно повышалась относительно контроля: на 31–36 % у крыс 60А- и 60Ф-групп соответственно ( $p < 0,05$ , табл. 4). Кроме того, на протяжении всего периода введения адреноагонистов наблюдался более выраженный, чем у контроля ( $p < 0,05$ ), прирост температуры мышцы после ее сокращения, особенно выраженный у крыс 60А- и 60Ф-групп (на 85–99 % более высокий в сравнении К-группой), что очевидно связано с увеличением у этих животных внешней работы мышцы (на 31–36 %, см. табл. 4). В связи с тем, что прирост температуры мышцы после тетанического сокращения у животных всех опытных групп превышал уровень контроля, температурная стоимость мышечного сокращения также превышала контрольный уровень (на 25–36 % у крыс 10А-10Ф-групп и 41–47 % у крыс 60А-60Ф-групп).

Наблюдаемое нами увеличение температурной стоимости мышечной работы под влиянием адреноагонистов свидетельствует в пользу снижения КПД мышечного сокращения, которое может быть обусловлено способностью КА уменьшать КПД биологического окисления в периферических тканях (в том числе в мышечной ткани) [6; 10; 27–30].

Таким образом, длительная адренергическая стимуляция обуславливала некоторое улучшение амплитудных параметров тетанического сокращения мышцы спустя 2-месячный период введения адреноагонистов, но при этом приводила к

некоторому снижению КПД мышечной работы, отмеченному уже после первых 10-ти дней введения А или Ф и сохранявшемуся на протяжении всего 2-месячного периода введения препаратов.

**Таблица 4**  
**Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) энергетических параметров гладкого тетанического сокращения мышцы контрольных животных и крыс, получавших адреналин (А) и формотерол (Ф) на протяжении 10–60 дней**

Группа животных	Амплитуда тетанического сокращения, мм	Внешняя работа мышцы, мДж	Прирост температуры мышцы после сокращения, °С	ТСМР, (°С/мДж)·10 <sup>-3</sup>
Контроль	13,2±1,15	9,1±0,79	0,28±0,012	30,5±2,14
10 А	14,5±1,28	10,0±0,88	0,38±0,029 [+38*]	38,2±2,50 [+25*]
10 Ф	14,1±1,29	9,7±0,89	0,40±0,031 [+45*]	41,3±3,00 [+36*]
30 А	15,1±1,12	10,4±0,77	0,42±0,037 [+52*]	40,5±3,70 [+33*]
30 Ф	15,2±0,91	10,4±0,62	0,44±0,04 [+59*]	42,2±4,10 [+38*]
60 А	17,3±1,08 [+31*]	11,9±0,79 [+31*]	0,51±0,047 [+85*]	42,9±4,20 [+41*]
60 Ф	17,9±0,79 [+36*]	12,3±0,54 [+36*]	0,55±0,049 [+99*]	44,7±4,90 [+47*]

Примечание: \* – в квадратных скобках указана статистически значимая (P<0,05) разница показателя относительно контрольной группы

Длительное введение А или Ф в целом позитивно сказывалось на работоспособности скелетной мышцы. Так, на протяжении всего периода введения адреноагонистов (в 10А-60А- и 10Ф-60Ф-группах) наблюдалось значимое относительно контроля (p<0,05) удлинение периода удержания амплитуды тетанического сокращения на максимальном (на 55–59 % у крыс 10А- и 10Ф-групп и 69–82 % у животных 60А- и 60Ф-групп) и субмаксимальном (на 67–65 % у крыс 10А- и 10Ф-групп и 84–87 % у животных 60А- и 60Ф-групп, см. табл. 5) уровне при выполнении утомляющей работы. При этом собственно максимально достижимая амплитуда тетанического сокращения при выполнении утомляющей работы оказалась значимо выше контрольного уровня (p<0,05) только у животных 60А- и 60Ф-групп (на 33–35 %, см. табл. 5), что было отмечено и при анализе энергетических параметров мышцы на основании 6-секундных тетанических сокращений (см. табл. 4). Вместе с тем время достижения максимальной амплитуды сокращения и соответственно его скорость существенно отличались от контрольного уровня (p<0,05) уже спустя первые 10 дней введения адреноагонистов: время достижения максимальной амплитуды укорачивалось на 66–65 %, а скорость развития тетанического сокращения увеличивалась на 229–207 % у крыс 10А- и 10Ф-групп соответственно (см. табл. 5). Отмеченное улучшение скоростных параметров сокращения мышцы сохранялось в дальнейшем и по окончании 2-месячного периода

введения адреноагонистов носило более выраженный характер у животных 60Ф-группы в сравнении с 60А-группой. Так, время достижения максимальной амплитуды сокращения у крыс 60Ф-группы оказалось на 65 % короче, а скорость сокращения – на 192 % выше соответствующих значений крыс 60А-группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 5**

**Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) сократительных параметров и работоспособности  
мышцы контрольных животных и крыс, получавших адреналин (А) и  
формотерол (Ф) на протяжении 10–60 дней**

Группа животных	Амплитуда тетанического сокращения, мм	Время достижения максимальной амплитуды сокращения, с	Скорость тетанического сокращения, мм/с	Длительность удержания максимальной амплитуды тетанического сокращения, с	Длительность снижения амплитуды сокращения на 50% относительно максимальной, с
Контроль	13,4±1,17	0,8±0,13	16,1±1,18	3,6±0,39	9,2±1,08
10 А	15,0±1,29	0,3±0,04 [-66*]	53,0±2,96 [+229*]	5,6±0,75 [+55*]	15,4±1,30 [+67*]
10 Ф	14,2±1,28	0,3±0,03 [-65*]	49,5±2,44 [+207*]	5,8±0,79 [+59*]	15,2±1,09 [+65*]
30 А	15,6±1,19	0,4±0,05 [-48*]	36,0±1,95 [+123*]	5,9±0,72 [+63*]	15,3±1,05 [+66*]
30 Ф	15,7±0,87	0,4±0,04 [-56*]	42,8±2,84 [+165*]	6,1±0,68 [+67*]	15,4±0,85 [+67*]
60 А	17,8±1,09 [+33*]	0,5±0,06 [-42*]	36,8±1,73 [+128*]	6,1±0,75 [+69*]	16,9±0,75 [+84*]
60 Ф	18,1±0,70 [+35*]	0,2±0,02 [-80*], -65°	107,4±7,07 [+566*], +192°	6,6±0,86 [+82*]	17,2±0,64 [+87*]

*Примечание:* \* – в квадратных скобках указана статистически значимая ( $P < 0,05$ ) разница показателя относительно контрольной группы; ° – указана статистически значимая ( $P < 0,05$ ) разница показателя относительно группы животных, получивших такое же количество инъекций А.

Таким образом, при анализе работоспособности мышцы в тесте с выполнением ею утомляющей работы были получены данные, указывающие в пользу способности адреноагонистов улучшать скоростные параметры тетанического сокращения мышцы и существенно повышать ее максимальную и субмаксимальную работоспособность. Кроме того, по окончании 2-месячного периода введения А или Ф наблюдалось к тому же некоторое увеличение в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) амплитуды тетанического сокращения (на 33–35 % у животных 60А- и 60Ф-групп). Причем, как и в случае с электрофизиологическими параметрами мышцы, улучшение скоростных параметров тетанического ее сокращения спустя 2-месячный период введения адреноагонистов носило наиболее выраженный характер в случае применения селективного  $\beta_2$ -адреноагониста Ф в сравнении с эффектом длительно вводимого А.

Наблюдаемое нами увеличение скорости тетанического сокращения у животных А- и Ф-групп может быть следствием способности КА усиливать

кальциевый залп из боковых цистерн СР при возбуждении мышечного волокна, а также повышать активность АТФазы миозина [16; 30]. Удлинение периода максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы на протяжении всего 2-месячного срока введения адrenoагонистов указывают в пользу повышения устойчивости мышцы опытных животных к утомлению, что может быть обусловлено улучшением условий энергообеспечения мышечных волокон под действием КА. В пользу более высокой устойчивости мышцы опытных животных к утомлению указывает и обсуждаемое нами менее выраженное в сравнении с контролем ухудшение параметров М-ответов и одиночных сокращений у них после выполнения утомляющей работы.

Подводя итог эффективности влияния длительно вводимых А и Ф на функциональное состояние скелетной мышцы крыс, необходимо отметить, что уже спустя первые 10 дней введения адrenoагонистов наблюдались значимое относительно контроля укорочение латентного периода и увеличение амплитуды М-ответов, повышение скорости тетанического сокращения, удлинение периода максимальной и субмаксимальной работоспособности мышцы, но при этом снижение КПД мышечной работы. Спустя 2-месячный период введения адrenoагонистов, кроме сохранности отмеченных изменений, наблюдалось также ускорение фазы укорочения одиночного сокращения и увеличение амплитуды тетанического сокращения. Отмеченное повышение амплитуды М-ответа и скорости тетанического сокращения спустя 2-месячный период введения адrenoагонистов было в большей степени выражено у животных, получавших селективный  $\beta_2$ -адrenoагонист формотерол, в сравнении с крысами, получавшими адреналин. Вместе с тем на протяжении всего 2-месячного периода введения адrenoагонистов наблюдалось значимое в сравнении с контролем увеличение прироста температуры мышцы после тетанического сокращения и связанное с этим увеличение температурной стоимости мышечной работы, свидетельствующие в пользу снижения КПД мышечного сокращения.

На протяжении всего периода введения адrenoагонистов (от 10 до 60 дней) мышца опытных животных проявляла более высокую в сравнении с контролем устойчивость к утомлению. В пользу этого свидетельствовало отсутствие у крыс А-групп значимого уменьшения количества активируемых двигательных единиц мышцы, менее выраженное уменьшение амплитуды М-ответов на фоне отсутствия значимого увеличения их длительности и менее выраженное удлинение латентного периода одиночных сокращений после выполнения утомляющей работы в сравнении с таковыми у контрольных животных. Повышение устойчивости мышцы к утомлению было в большей степени выражено у животных Ф-групп в сравнении с А-группами, в пользу чего свидетельствует полное отсутствие уменьшения амплитуды М-ответов и одиночных сокращений мышцы после выполнения утомляющей работы. Таким образом, селективный  $\beta_2$ -адrenoагонист формотерол обусловил более выраженное в сравнении с эффектом адреналина повышение амплитуды М-волны, скорости тетанического сокращения мышцы и ее устойчивости к утомлению.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Длительная адренергическая стимуляция, моделируемая ежедневным подкожным введением адреналина (0,2 мг/кг/сутки) или формотерола (1,5 мкг/кг/сутки), сопровождалась уже спустя первые 10 дней применения препаратов укорочением латентного периода М-ответа мышцы (на 14–18 %) и увеличением его амплитуды (на 38–82 %) на фоне неизменной длительности у крыс 10А- и 10Ф-групп соответственно. Отмеченное улучшение электрофизиологических параметров мышцы сохранялось на протяжении всего дальнейшего 2-месячного периода введения адреноагонистов с гораздо более выраженным относительно контроля повышением амплитуды М-ответов у животных 30Ф- и 60Ф-групп (на 95–137 %) в сравнении с 30А- и 60А-группами (на 46–61 %).
2. По окончании 2-месячного периода введения адреноагонистов наблюдалось значимое укорочение относительно контроля латентного периода (на 15–16 %) и фазы укорочения (на 19–16 %) одиночного сокращения, а также увеличение амплитуды тетанического сокращения (на 33–35 %) мышцы животных 60А- и 60Ф-групп соответственно.
3. На протяжении всего периода введения адреноагонистов (от 10 до 60 дней) имело место существенное в сравнении с контролем увеличение скорости тетанического сокращения (до 229–566 % у крыс А- и Ф-групп соответственно) и удлинение периодов максимальной (до 69–82 % в А- и Ф-группах соответственно) и субмаксимальной (до 84–87 % в А- и Ф-группах соответственно) работоспособности мышцы, а также повышение ее устойчивости к утомлению, особенно выраженное в Ф-группах.
4. Уже спустя первые 10 дней введения адреноагонистов наблюдалось значимое в сравнении с контролем увеличение температурной стоимости мышечной работы (на 25–36 % у животных 10А- и 10Ф-групп), сохранявшееся вплоть до окончания 2-месячного периода их введения (на 41–47 % у крыс 60А- и 60Ф-групп) и указывающее в пользу снижения КПД мышечного сокращения.
5. Селективный  $\beta_2$ -адреноагонист формотерол обусловил более выраженное в сравнении с эффектом адреналина повышение амплитуды М-волны, скорости тетанического сокращения мышцы и ее устойчивости к утомлению.

### Список литературы

1. 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, В. Н. Шуваева // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. – 1982. – Т. 68, № 11. – С. 1544–1552.
2. Козлов А. Г. Влияние изопrenalина на энерготраты изолированной мышцы лягушки при утомлении / А. Г. Козлов, С. Г. Казьмин // Физиологический журнал. – 1978. – Т. 24, № 4. – С. 562–567.
3. Marsden C. D. The effect of adrenaline on the contraction of human muscle / Marsden C. D., Meadows J. C. // Journal of Physiology. – 1970. – V. 207. – P. 429–448.
4. Гусева Е. А. О влиянии катехоламинов на нервно-мышечную передачу / Е. А. Гусева, Ю. П. Пушкарев // Проблемы эндокринологии. – 1970. – № 3. – С. 58–62.

5. Breckenridge B. Theophylline, epinephrine and neostigmine facilitation of neuromuscular transmission / Breckenridge B., Me L., Burn I. K., Matscinsky F. M. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1967. – V. 57, № 4. – С. 1853–1897.
6. Everts M. F. Effects of adrenaline on excitation-induced stimulation of the sodium-potassium pump in rat skeletal muscle / M. F. Everts, K. Retterstol, T. Clausen // Acta Physiologica Scandinavica. – 1988. – V. 134. – P. 189–198.
7. Smith U. Adrenergic control of metabolic functions / Smith U. // Acta Med. Scand. – 1983. – № 5 (Suppl.). – P. 671–676.
8. Соболев В. И. Зависимость функциональных параметров сокращения скелетной мышцы крыс от уровня циркулирующего трийодтиронина / В. И. Соболев // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2016. □ Т. 102, № 11. □ С. 1369–1382.
9. Rutter G. A. Regulation of mitochondrial metabolism by ER  $Ca^{2+}$  release: an intimate connection / G. A. Rutter, R. Rizzuto // Trends Biochem. Sci., 2000. – 25. – P. 215–221.
10. Jensen J. Quantitative determination on cell surface beta-adrenoreceptors in different skeletal muscles / J. Jensen, E. O. Brennesvik, H. Bergensen // Pflugers Arch. – 2002. – V. 444, № 1–2. – P. 213–219.
11. Navegantes L. C. Catecholamines inhibit  $Ca^{2+}$ -dependent proteolysis in rat skeletal muscle through beta2-adrenoreceptors and cAMP / L. C. Navegantes, N. M. Resano, R. H. Migliorini, I. C. Kettelhut // Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab.), 2001, V. 281, № 3. – P. E449–E454.
12. Труш В. В. Влияние адреналина, вводимого в период острого опыта, на функциональные параметры работающей скелетной мышцы белых 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.
13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян (ред.), Минздрав РФ, ЗАО «Гриф и К», Москва (2012).
14. Galea V. The number and relative size of motor units estimated by computer / V. Galea, H. De Bruin, R. Cavasin, A. J. McComas // Muscle and Nerve. – 1991. – №14. – P. 1123–1130.
15. Труш В. В. Влияние ятрогенного гиперкортицизма, индуцируемого длительным введением дексаметазона, на энергетику мышечного сокращения у белых крыс / В. В. Труш, В. И. Соболев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. □ 2016. □ Т. 60, № 4. □ С. 39–46.
16. MacIntosh B. Skeletal muscle. Form and function. – 2th edition. / B. MacIntosh, Gardiner Ph., A. J. McComas. – Champaign: Human Kinetics, 1998. – 432 с.
17. Гехт Б. М. Теоретическая и клиническая электромиография. / Б. М. Гехт. – Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1990. – 229 с.
18. Yawo H. Noradrenaline modulates transmitter release by enhancing the  $Ca^{2+}$  sensitivity of exocytosis in the chick ciliary presynaptic terminal / Yawo H. // J. Physiol. – 1996. – Vol. 493. – P. 387–391.
19. Tavi P. Cardiac mechanotransduction: From sensing to disease and treatment. / Tavi P., Laine M., Weckstrom M., Ruscoabo H. // Trends Pharm. Sci. – 2001. – Vol. 22. – P. 254–260.
20. Бухараева Э. А. Синхронизация вызванной секреции квантов медиатора как механизм облегчающего действия симпатомиметиков / Э. А. Бухараева, К. Х. Ким, Е. Е. Никольский, Ф. Выскочил // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1998. – Т. 84, № 10. – С. 1123–1141.
21. Vizi S. Evidence that catecholamines increase acetylcholine release from neuromuscular junction through stimulation of alpha-1 adrenoreceptors. / S. Vizi // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 1991. – Vol. 343. – P. 435–438.
22. Wessler J. Beta-adrenoreceptor stimulation enhances transmitter output from the rat phrenic nerve / J. Wessler, S. Anschuetz // Brit. J. Pharmacol. – 1988. – Vol. 94, №3. – P. 669–674.
23. Божко Г. Х. Влияние катехоламинов на синтез белков и нуклеиновых кислот / Г. Х. Божко // Проблемы эндокринологии – 1987. – № 5. – С. 3–9.
24. Соболев В. И. Характер действия адреналина на латентный период М-ответа скелетной мышцы крыс в зависимости от уровня циркулирующего трийодтиронина / В. И. Соболев // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». □ 2016. □ Т. 2 (68), № 2. □ С. 58–69.
25. Зимовщикова О. В. Содержание высокоэнергетических веществ в скелетной мышце в покое и при физической нагрузке в условиях действия разных доз адреналина / О. В. Зимовщикова,

- Г. А. Узбеков // Материалы 5-й Поволжской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов с участием морфологов. – Ярославль, 1969. – С. 313.
26. Орбели Л. А. Симпатическая иннервация скелетной мускулатуры / Л. А. Орбели // В кн. Избранные труды, 2-е изд. – М., Л.: Изд-во АН СССР. 1960. – С. 53–58.
27. Nakamura Y. Beta-2-adrenergic agonists up-regulates uncoupling proteins 2 and 3 in skeletal muscle of the mouse / Y. Nakamura, I. Nagase, A. Asano // J. Vet. Med. Sci. – 2001. – V. 63, № 3. – P. 309–314.
28. Popham P. Potassium infusions cause release of adrenaline in anaesthetized cats / P. Popham, D. Band, R. Linton // Journal of Physiology. – 1990. – V. 427. – P. 43–49.
29. Манухин Б. Н. Изменение активности Na, К-АТФазы при блокаде адренорецепторов / Б. Н. Манухин, Г. Д. Курбанова, Е. В. Волина, П. А. Ерохов // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. – 1985. – Т. 71, № 6. – С. 731–736.
30. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – Вводный курс: Пер. с англ. / Под ред. Я. И. Ажипы. – М.: Мир, 1989. – 656 с.

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF ADRENALINE AND SELECTIVE  $\beta_2$ -ADRENOAGONIST FORMOTEROL ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE SKELETAL MUSCLE OF WHITE RATS**

*Trush V. V.<sup>1</sup>, Sobolev V. I.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Donetsk national university, Donetsk, Ukraine*

<sup>2</sup>*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Yalta, Russian Federation*

*E-mail: v.sobolev@mail.ru*

Research objective consisted in the comparative research in the model experiments on animals of the influence of long-term administration (from 10 to 60 days) of the adrenaline (A, 0,2 mg/kg/days) and selective  $\beta_2$ -adrenoagonist formoterol (F, 1,5 mkg/kg/days) on the functional parameters of a skeletal muscle of the mixed type (*m. tibial anterior*).

**Method.** Experiments were performed on sexually mature rats-females of 4–5 monthly age divided into 3 groups: control (n=10, K-group), the I-st experienced (n=30, A-group), animals of which received the adrenaline hydrochloride ("Zdorov'e", Ukraine, 0,2 mg/kg/days), and the II-nd experienced (n=30, F-group), animals of which received the selective  $\beta_2$ -adrenoagonist formoterol (Foradil, "Novartis", Switzerland, 1,5 mkg/kg/days). The adrenoagonists were administered daily hypodermically for 10, 30 and 60 days. Thus, animals of each experienced group in the subsequent have been divided into 3 subgroups (n=10 in everyone) which have received different quantity of the adrenoagonists' injections: 10 (groups 10A and 10F), 30 (groups 30A and 30F) and 60 (groups 60A and 60F).

Upon termination of the terms of adrenoagonists' administration on the anesthetized animals (sodium thiopental, 100 mg/kg, intraperitoneally) made the acute experiment during which studied the electrophysiological, ergometrical and power parameters of the forward tibial muscle in the conditions of the caused its contraction. The muscle's contraction was induced by the irritation of the fibular nerve by superthreshold electric current.

**Results.** The long-term adrenergic stimulation which was modeled by daily hypodermic introduction of adrenaline (0,2 mg/kg/days) or formoterol (1,5 mkg/kg/days) was followed already the first 10 days of the medicines' use by the shortening of the latent

period of the M-response of the muscle (for 14–18 %) and by the increase in its amplitude (for 38–82 %) against the background of invariable duration at rats 10A- and 10F-groups, respectively, that specifies in the favor of the possible acceleration and facilitation of synaptic transmission, the improving of the level of synchronization of muscle fibers' excitement and the increase in its irritability. This improving of the electrophysiological parameters of the muscle remained throughout all further 2-month period of adrenoagonists' administration with the much more expressed increase in amplitude of M-responses at animals of 30F- and 60F-groups (for 95–137 %) in comparison with 30A- and 60A-groups (for 46–61 %).

Upon termination of the 2-month period of adrenoagonists' administration the significant shortening concerning the control of the latent period (for 15–16 %) and the shortening phase (for 19–16 %) of single contraction and also the increase in the amplitude of tetanic contraction (for 33–35 %) of the muscle of animals 60A- and 60F-groups, respectively, was watched that specifies in a favor of the possible increase in the level of synchronization of excitement and contraction in the muscle, improving of electromechanical coupling in its fibers and energetic support of the contracting act.

Throughout the entire period of adrenoagonists' administration (from 10 to 60 days) the increase in the speed of tetanic contraction, essential in comparison with control (for 229–207 % at rats of 10A- and 10F-groups and for 128–566 % at animals of 60A- and 60F-groups) and the lengthening of the periods of the maximum (for 63–88 % at rats of 10A- and 10F-groups and for 77–83 % at animals of 60A- and 60F-groups) and submaximum (for 67–65 % at rats of 10A- and 10F-groups and for 84–87 % at animals of 60A- and 60F-groups) capacity of the muscle took place. The increase in the speed of tetanic contraction testifies in a favor of the possible improvement of electromechanical coupling in the muscle fibers and the increase in the speed of actin-myosin interaction, and the lengthening of the periods of the maximum and submaximum working capacity – in favor of improvement of the power support of the contracting act. At the same time, already the first 10 days of adrenoagonists' administration the increase in temperature cost of muscular work, significant in comparison with control (for 25–36 % at animals of 10A- and 10F-groups) was observed, which remained up to the end of the 2-month period of its administration (for 41–47 % at rats of 60A- and 60F-groups) and indicated in a favor of the decrease in the efficiency of muscular contraction. Throughout the entire period of adrenoagonists' administration (from 10 to 60 days) the muscle of experienced animals showed the higher in comparison with control resistance to fatigue. In favor of it the absence at rats of A-group of significant decrease of the quantity of the activated motive units of the muscle, less expressed decrease of the amplitude of M-responses against the background of the absence of significant increase in its duration and less expressed lengthening of the latent period of single contraction after execution of the tiring work in comparison with those at control animals demonstrated. Increase in the muscle's resistance to fatigue was more expressed at animal of F-group in comparison with A-groups in a favor of what the total absence at rats of F-group of decrease of amplitude of M-responses and single contraction of the muscle after execution of the tiring work testifies.

The selective  $\beta_2$ -adrenoagonist formoterol caused the more expressed increase in amplitude of the M-response, speed of tetanic contraction of the muscle and its resistance to fatigue in comparison with the effect of adrenaline.

**Keywords:** skeletal muscle, catecholamine, adrenaline, formoterol, rats.

### References

1. LevtoV V. A., Shustova N. Ya., Vasil'eva N. I., Shuvaeva V. N., Krovosnabzhenie i potreblenie kisloroda ikronozhnoi myshtsei koshki pri izometricheskom tetanuse v usloviyakh vnutriarterial'noi infuzii noradrenalina, *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*, **68** (11), 1544 (1982). (In Russian)
2. Kozlov A. G., Kaz'min S. G., Vliyanie izoprenalina na energotraty izolirovannoi myshtsy lyagushki pri utomlenii, *Fiziologicheskii zhurnal*, **24** (4), 562 (1978). (In Russian)
3. Marsden C. D., Meadows J. C., The effect of adrenaline on the contraction of human muscle, *Journal of Physiology*, **207**, 429 (1970).
4. Guseva E. A., Pushkarev Yu. P., O vliyanii katekholaminov na nervno-myshechnuyu peredachu, *Problemy endokrinologii*, **3**, 58 (1970). (In Russian)
5. Breckenridge B., Me L., Burn I. K., Matscinsky F. M., Theophylline, epinephrine and neostigmine facillitation of neuromuscular transmission, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **57** (4), 1853 (1967).
6. Everts M. F., Retterstol K., Clausen T., Effects of adrenaline on excitationinduced stimulation of the sodium-potassium pump in rat skeletal muscle, *Acta Physiologica Scandinavica*, **134**, 189 (1988).
7. Smith U., Adrenergic control of metabolic functions, *Acta Med. Scand*, **5** (Suppl.), 671 (1983).
8. Sobolev V. I. Dependence of functional parameters of rat skeletal muscle contraction from level circulating triiodothyronine. *Russian Journal of Physiology (formerly I.M. Sechenov Physiological Journal, Russian Journal)*, **87** (4), 468 (2016). (In Russian)
9. Rutter G. A., Rizzuto R. Regulation of mitochondrial metabolism by ER  $Ca^{2+}$  release: an intimate connection, *Trends Biochem.Sci.*, **25**, 215 (2000).
10. Jensen J., Brennesvik E. O., Bergensen H., Quantitative determination on cell surface beta-adrenoreceptors in different skeletal muscles, *Pflugers Arch*, **444** (1-2), 213 (2002).
11. Navegantes L. C., Resano N. M., Migliorini R. H., Kettelhut I. C. Caatecholamines inhibit  $Ca^{2+}$ -dependent proteolysis in rat skeletal muscle through beta2-adrenoreceptors and cAMP, *Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab.)*, **281** (3), E449 (2001).
12. Trush V. V., Sobolev V. I. Influence of the adrenaline entered into the period of sharp experience on functional parameters of the working skeletal muscle of white rats and its exhaustion resistance, *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. – Series: Biology, Chemistry*, **1** (67), 145 (2015). (In Russian)
13. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*, A. N. Mironova, N. D. Bunatyan (red.). Minzdrav RF, ZAO «Grif i K», Moscow (2012). (In Russian)
14. Galea V., De Bruin H., CavaSin R., McComas A. J. The number and relative size of motor unites estimated by computer, *Muscle and Nerve*, **14**, 1123 (1991).
15. Trush V. V., Sobolev V. I. Influence of iatrogenic hypercorticoidism induced by long-term application of dexamethasone on power of muscle contraction of white rats, *Pathological physiology and experimental therapy*. **60** (4), 39 (2016). (In Russian).
16. MacIntosh B., Gardiner Ph., McComas A. J., *Skeletal muscle. Form and function*, Human Kinetics, 2th edition, Champaign, 1998.
17. Gekht B. M., *Teoreticheskaya i klinicheskaya elektromiografiya*, 229 p. (Nauka, Leningradskoe otdelenie, Leningrad, 1990). (In Russian)
18. Yawo H. Noradrenaline modulates transmitter reiease by enchancing the  $Ca^{2+}$  sensitivity of exocytosis in the chick ciliary presynaptic terminal, *J. Physiol.*, **493**, 387 (1996).
19. Tavi P., Laine M., Weckstrom M., Ruscoabo H. Cardiac mechanotransduction: From sensing to disease and treatment., *Trends Pharm. Sci.*, **22**, 254 (2001).
20. Buharaeva Eh. A., Kim K. H., Nikol'skij E. E., Vyskochil F. Synchronization of called secretion of mediator's quanta as the mechanism of the facilitating action of sympathomimetics, *Russian Journal of*

- Physiology (formerly I.M. Sechenov Physiological Journal, Russian Journal)*, **84** (10), 1123 (1998). (In Russian)
21. Vizi S. Evidence that catecholamines increase acetylcholine release from neuromuscular junction through stimulation of alpha-1 adrenoreceptors, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **343**, 435 (1991).
  22. Wessler J., Anshuetz S. Beta-adrenoreceptor stimulation enhances transmitter output from the rat phrenic nerve, *Brit. J. Pharmacol.*, **94** (3), 669 (1988).
  23. Bozhko G. H. Influence of catecholamine on synthesis of proteins and nucleic acids, *Problems of Endocrinology*, **5**, 3 (1987). (In Russian)
  24. Sobolev V. I. Character of adrenaline effect on the latent period of the M-response rat skeletal muscle depending on the circulating levels of triiodothyronine, *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo. Seriya: Biologiya, khimiya*, **2(68)**, 2, 58 (2016) (In Russian).
  25. Zimovshchikova O. V., Uzbekov G. A., Soderzhanie vysokoenergeticheskikh veshchestv v skeletnoi myshitse v pokoe i pri fizicheskoi nagruzke v usloviyakh deistviya raznykh doz adrenalina, *Materialy 5-i Povolzhskoi konferentsii fiziologov, biokhimikov i farmakologov s uchastiem morfologov* (Yaroslavl', 1969), 313 (In Russian)
  26. Orbeli L. A., *Simpaticheskaya inervatsiya skeletnoi muskulatury*. V kn. *Izbrannye trudy*, 2-e izd., 53–58 p. (Izdatel'stvo AN SSSR, Moskva, Leningrad, 1960). (In Russian)
  27. Nakamura Y., Nagase I., Asano A., Beta-2-adrenergic agonists up-regulates uncoupling proteins 2 and 3 in skeletal muscle of the mouse., *J. Vet. Med. Sci.*, **63** (3), 309 (2001).
  28. Popham P., Band D., Linton R., Potassium infusions cause release of adrenaline in anaesthetized cats, *Journal of Physiology*, **427**, 43 (1990).
  29. Manukhin B. N., Kurbanova G. D., Volina E. V., Erokhov P. A., Izmenenie aktivnosti Na, K-ATFazy pri blokade adrenoretseptorov, *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova*, **71** (6), 731 (1985). (In Russian)
  30. Teppermen Dzh., Teppermen Kh.. *Fiziologiya obmena veshchestv i endokrinnoy sistemy. [Physiology of Metabolism and Endocrine System]*. In 2 Volumes. Moscow, Mir Publ., 1989 (In Russian)