Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія.
Vìsnik Dnìpropetrovs'kogo unìversitetu. Serìâ Bìologìâ, ekologìâ
Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, ecology.

Vìsn. Dnìpropetr. Unìv. Ser. Bìol. Ekol. 2014. 22(1), 8–18.

doi:10.15421/011402

ISSN 2310-0842 print
ISSN 2312-301X online

www.ecology.dp.ua

УДК 599.323.4:591.2

Кінетика тетанусу *musculus gastrocnemius* в алкоголізованих щурів з експериментально-індукованою васкулярною ішемією задніх кінцівок за умов низькочастотної м'язової втоми

О.А. Мельничук[1], О.П. Мотузюк[1], С.Є. Швайко[1], О.М. Хома[2]

[1]Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна
[2]ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Досліджено зміну кінетики тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в алкоголізованих щурів з експериментально-індукованою унілатеральною васкулярною ішемією м'язів задніх кінцівок за умов прогресивної низькочастотної м'язової втоми. Кінетика тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в алкоголізованих щурів порівняно з неалкоголізованими не зазнає суттєвих змін. Характерною ознакою низькочастотної втоми *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) за умов ішемії є швидка поява вторинного провисання механограми тетанусу протягом експерименту, що не дозволяє м'язу досягти оптимального рівня тетанічної сили. Встановлено значне зменшення силової продуктивності *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в алкоголізованих щурів порівняно з неалкоголізованими за умов низькочастотної м'язової втоми. Оцінка змін силової продуктивності *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в алкоголізованих щурів порівняно з неалкоголізованими вказує на синергічну взаємодію хронічної алкогольної інтоксикації та васкулярної ішемії в обмеженні моторної функції. Обговорено синергічний зв'язок алкоголь-асоційованої м'язової атрофії та ішемічного ушкодження м'яких тканин нижніх кінцівок у патогенезі моторної дисфункції.

Ключові слова: *m. gastrocnemius*; м'язова втома; алкогольна інтоксикація; васкулярна ішемія; тетанічна сила

Musculus gastrocnemius tetanus kinetics in alcohol-intoxicated rats with experimentally-induced hindlimb vascular ischemia under conditions of low-frequence muscle fatigue

O.A. Melnychuk[1], O.P. Motuziuk[1], S.Y. Shvayko[1], O.M. Homa[2]

[1]Lesia Ukrainka Eastern European National University, Lutsk, Ukraine
[2]ESC "Institute of Biology" of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

Alcohol intoxication and ischemic injury of skeletal muscles often accompany each other. It is shown that patients hospitalized with chronic alcoholism develop muscle fatigue. Skeletal muscle dysfunction in alcohol-dependent patients is caused by ethanol-associated myofibrillar atrophy and metabolic disbalance, while compression-ischemic lesions result from unconsciousness of the patient, in case of taking the critical alcohol dose. Therefore, the aim of this study is to discover typical *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) tetanic kinetics changes in alcohol intoxicated rats with experimentally induced vascular ischemia of hindlimb muscles under conditions of low-frequency progressive muscle fatigue. Experiments were carried out on 10 young male Wistar rats (149.5 ± 5.8 g) kept under standard vivarium conditions and diet. The investigation was conducted in two phases: chronic (30 days) and acute (3 hours) experiment. All surgical procedures were carried out aseptically under general anesthesia. Ishemic *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) tetanic kinetic changes and force productivity in alcohol intoxicated rats were investigated in the isometric mode, with direct electrical stimulation. The fatigue of *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) was evaluated by three characteristic criteria: the first sag effect, the secondary force rise, the second sag effect. There have been 10 similar

Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки, пр. Волі, 13, Луцьк, 43025, Україна.
Eastern European National University named after Lesia Ukrainka, Volya ave., 13, Lutsk, 43025, Ukraine.
Tel.: +38-098-795-67-72. E-mail: olexiymelnychuk@gmail.com, cmoplutsk@gmail.com, svetashvaiko@ukr.net

ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, 01601, Київ, Україна.
ISC "Biology Institute" of Kyiv National University named after Taras Shevchenko, Volodymyrs'ka str., 64/13, 01601, Kyiv, Ukraine.
Tel.: +38-093-740-59-37. E-mail: madpilot.mail@gmail.com

experiments: 5 series in each study group with 10 tetanic runs in each series. The highest amplitude of the native *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) tetanus relative to isoline was taken as 100% force response. The same pattern of *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) low-frequency fatigue development was found in both rat groups under study. It is evidenced by the absence of substantial *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) tetanus kinetics differences in alcohol intoxicated rats, compared with non-alcohol intoxicated rats during fatigue test. However, the appreciable *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) tetanic force reduction in alcohol intoxicated rats, compared with non-alcohol intoxicated rats is found. During fatigue test, *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) of non-alcohol intoxicated rats featured 75.0 ± 17.4% loss, that of alcohol intoxicated rats has lost 75.0 ± 17.0%, while the native one – 62.0 ± 11.3% of initial force. Contraction-relaxation cycle kinetics changes were not identified. Thus, the tetanus kinetics and tetanic force change of *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) in alcohol intoxicated rats indicates no changes in the process of development of low-frequency muscle fatigue, compared with non-alcohol intoxicated rats. Low force productivity of *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) in alcohol intoxicated rats compared with non-alcohol intoxicated ones directly results from alcoholic myopathy complicated by vascular ischemia.

Keywords: *m. gastrocnemius*; muscle fatigue; alcohol intoxication; vascular ischemia; tetanic force

Вступ

Ішемічні захворювання складають групу серцево-судинних хвороб, зумовлених недостатньою оксигенацією тканини серця (викликають захворювання коронарної артерії), мозку (цереброваскулярні захворювання) та периферичних м'язів (захворювання периферичних артерій) (Lusis, 2000). Ішемічне ушкодження скелетних м'язів, зумовлене синдромом позиційної ішемії, за якого стиснення м'яких тканин нижніх кінцівок здійснюється масою власного тіла пацієнта, що перебуває в несвідомому стані, часто поєднується з алкогольною інтоксикацією. Безпосереднім патогенетичним механізмом ушкодження міоцитів у цьому випадку є або зменшення їх кровопостачання з наступним розвитком ішемії, або ж зміни метаболізму, що супроводжуються енергетичним дефіцитом (Zaugolnikov and Teplova, 2007). Ішемія викликає тяжкі морфофункціональні порушення м'язової тканини на рівні окремих міофібрил, що супроводжується пролонгованою дистрофією м'язових волокон (Patchenko et al., 2011). Безпосереднім наслідком ішемії є зменшення максимальної силової продуктивності (Lieber et al., 1992; Zavodovskiy et al., 2013), пришвидшення виникнення та розвитку процесу втоми (Lieber et al., 1992; Murthy et al., 2001).

У хворих на алкоголізм може виникнути алкогольна міопатія (Fernandez-Sola, 2003; Clary et al., 2011), яка вважається багатофакторною хворобою та характеризується генералізацією атрофічного процесу у скелетних м'язах, незалежно від їх гістологічної структури (Nicolas, 2003), оскільки при алкогольіндукованому ушкодженні скелетних м'язів найбільше страждають волокна II B (анаеробного) типу, на відміну від волокон I типу (аеробного) (Clary et al., 2011). Проте виявлені незначні атрофічні зміни й у м'язових волокнах I типу (Nicolas, 2003; Iraklis, 2008).

Нервово-м'язова втома може бути визначена як нездатність підтримувати необхідний чи очікуваний рівень сили, зумовлена змінами м'язової активності (Dimitrova et al., 2003; Barry and Enoka, 2007). Це складний процес, пов'язаний із різноманітними центральними та периферичними механізмами (Fitts, 1994). Центральні механізми полягають у зниженні нормальної активності м'язів, спричиненій зменшенням залучення моторних одиниць і зниженням швидкості їх розрядки (González-Izal et al., 2012), периферичні – у порушенні нервово-м'язової передачі та поширенні потенціалу дії, зменшенні сили скорочення м'язових волокон (Boyas and Guevel, 2011).

М'язова втома, пов'язана з ішемією, може бути зумовлена підвищенням концентрації H^+ або фосфатів у м'язах у результаті порушення кровообігу, нестачі кисню чи інших енергетичних субстратів (Murthy et al., 2001), розмежуванням процесів спряження збудження та скорочення або ж редукцією збудження (Fitts, 1994). Така втома асоціюється з ацидозом, що розвивається упродовж перших хвилин ішемії (Soussi et al., 1990). Припускають, що інгібування кальцієвої сензитивності та депресія м'язової сили, пов'язана із впливом реактивних форм кисню на міофібрили, спричинює м'язову втому (Reid, 2012). Оксидативний стрес – характерна ознака ішемічного ушкодження скелетних м'язів (Duarte et al., 1997) – посилюється за умов алкогольної інтоксикації (Gorshkova, 2013), внаслідок чого ушкоджуються міофібрили та мембранні системи сарколеми та мітохондрій. Найінтенсивніша м'язова втома спостерігається в людей із м'язовою дистрофією та може мати гострий чи хронічний статус (Angelini and Tasca, 2012).

Kiessling зі співавторами показали, що у пацієнтів, госпіталізованих із хронічним алкоголізмом, спостерігаються ознаки втоми скелетних м'язів (Kiessling et al., 1975). В алкоголь-залежних пацієнтів із різним терміном алкоголізації відмічено значну м'язову дисфункцію, незалежно від віку. Найбільші зміни моторної функції виявлені під час анаеробних силових тестів (Pendergast et al., 1990).

Комплексні дослідження впливу етанолу на м'язову тканину виявили достовірні специфічні ознаки атрофії м'язових волокон (Hunter et al., 2003). Ці зміни супроводжуються зменшенням відносного вмісту м'язових протеїнів: міозину, десміну, актину та тропоніну, титіну та небуліну (Reilly et al., 2000), а також зниженням інтенсивності їх синтезу (Vary et al., 2004). Такий ефект алкоголю на скелетні м'язи є результатом ушкодження факторів ініціації трансляції (Frost et al., 2005). Навіть за незначних концентрацій етиловий спирт може змінювати динамічні, біохімічні, механічні параметри скорочення м'язів та їх структуру (Podpalova et al., 2012).

Домінуючими проявами таких змін є м'язова слабкість, ускладнення локомоторної активності (Adachi et al., 2003; Frost et al., 2005), судоми, зниження скоротливої активності та силової продуктивності м'язів, атрофія та некроз (Preedy, 2001), міоглобінурія, набряк, крововилив, гостре запалення, фіброз, дилатація саркоплазматичного ретикулуму, розширення та деформування мітохондрій, збільшення вмісту ліпідів та глікогену у м'язах (Rubin, 1976). Припускається, що причиною м'язової слабкості за умов алкогольної інтоксикації є редукція процесу спряження збудження-скорочення, зумовлена інгібуванням

виходу кальцію через потенціалзалежні кальцієві канали сарколеми (Cofán et al., 2000).

Зважаючи на значний науковий доробок у галузі ішемічного та алкогольного ушкодження м'яких тканин нижніх кінцівок, відсутні експериментальні роботи, пов'язані з вивченням моторної дисфункції в алкогользалежних пацієнтів із васкулярною ішемією, що зумовлює необхідність дослідження даної проблеми. Результати таких досліджень можуть мати прикладне застосування у травматології та токсикології, бути використані для поліпшення методик постішемічної терапії скелетних м'язів, оскільки дозволять краще зрозуміти перебіг процесу м'язової втоми в алкогользалежних пацієнтів з ішемічним ушкодженням м'язів.

Зважаючи на важливість медико-соціальних проблем, зумовлених алкоголем, метою дослідження є виявлення характерних змін кінетики тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в алкоголізованих щурів з експериментально-індукованою васкулярною ішемією м'язів задніх кінцівок за умов прогресивної низькочастотної втоми.

Матеріал і методи досліджень

Експерименти проводили на 10 молодих самцях щурів лінії Wistar (m = 149,5 ± 5,8 г), яких утримували у стандартних умовах і раціоні віварію. Тварин поділили на дві групи з експериментально-індукованою уніателеральною васкулярною ішемією м'язів задніх кінцівок: неалкоголізовані (n = 5, m = 154,1 ± 8,3 г) та алкоголізовані (n = 5, m = 156,0 ± 11,7 г).

Протокол експерименту затверджений комісією з питань біоетики СНУ імені Лесі Українки відповідно до правил «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1985) і норм біомедичної етики, згідно із Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3446-IV із проведенням медико-біологічних досліджень. Усі хірургічні процедури проводили в асептичних умовах під загальною анестезією.

Ініціація наркотичного сну тіопенталом натрію (0,04 мг/100 г, підтримувальна доза – 0,1 мг/100 г, швидкість уведення – 5–10 мл/хв) здійснювалась після попередньої премедикації атропіном для попередження ларингоспазму та бронхоспазму (0,1 мл за 30 хв перед уведенням у наркотичний сон). Глибина анестезії контролювалась шляхом оцінки сили згинального рефлексу під час пощипування великого пальця ноги.

Дослідження проходило у дві фази: хронічний (30 діб) і гострий (3 години) експеримент. Експериментальна хронічна алкогольна інтоксикація здійснювалась за методикою М.Х. Халілова та Ш.Я. Закірходжаєва (Haliliv and Zakirhodzhaev, 1983) протягом 30 календарних днів. Для ентеро-гастрального уведення 40% етилового спирту застосовували епідуральний катетер Perifix® – Epidural Catheter (d = 0,45 × 0,85 мм, L = 1000 мм; BBraun, Німеччина), контрольній групі перорально вводили воду.

Експериментальну унілатеральну васкулярну ішемію тривалістю 3 години індуковано через 30 діб після уведення останньої дози етилового спирту. Для оклюзії проксимального та дистального відділів *a. femoralis* застосовували поліамідні нитки Nurlon 2/0 (Ethicon Inc, США). Після проведення всіх оперативних втручань рану зашивали, цими ж нитками, та дезінфікували 5% спиртовим розчином йоду. Після завершення експерименту тварини були піддані евтаназії шляхом уведення критичної дози тіопенталу натрію (0,7 мг/100 г).

M. gastrocnemius (*cap. med.*), який містить пучки м'язових волокон різного типу (56% – швидкі гліколітичні, 38% – швидкі окисно-гліколітичні, 4% – повільні аеробні (Ariano et al., 1973)) експонований та звільнений від навколишніх тканин. Поверхневі м'язи *m. biceps femoris* та *m. semitendinosus* вирізали, *m. soleus*, глибокі м'язи згиначі, малогомілкові м'язи та м'язи передньої поверхні гомілки залишили недоторканими, але денервували шляхом перерізання *n. peroneus comunnis* та відокремлення його поверхневих гілок – *n. peroneus*, *n. tibialis* та *n. suralis*. Після денервації здійснювали міотомію *m. gastrocnemius* відкритим способом по медіальній сполучній лінії до повного розірвання міжм'язових звязків медіальної та латеральної головок м'яза. Тенотомію *achilles tendon* здійснювали відокремленням дистального сухожильного кінця *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) від дистального сухожильного кінця *m. plantaris*. Проксимальний сухожильний кінець *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) відокремлювали від *os femoris* та *facies articularis sesamoidea lat. m. gastrocnemius* (*cap. med.*) контрлатеральної сторони у неалкоголізованих щурів використовувався як контрольний м'яз. Підготовку ізольованого м'язового препарату до тензометричного дослідження здійснювали з використанням стереомікроскопа Brunel IMX Zoom Trinocular (Brunel Microscopes Ltd, Велика Британія).

Адаптований (позбавлений залишків нервів, судин і фасціальної сполучної тканини) м'язовий препарат протягом 20 хв розміщували у плексигласовій камері з постійно циркулюючим фізіологічном розчином Тіроде (H_2O – 100 мл, $NaCl$ – 0,8 г, KCl – 0,02 г, $CaCl_2$ – 0,02 г, $NaHCO_3$ – 0,02 г, Na_2HPO_4 – 0,005 г, $MgCl_2$ – 0,01 г, глюкоза – 0,1 г, O_2 – насичення, Hepes – 0,92 г, pH – 7,0) за температури +37 ± 1 ºС.

Для індукції низькочастотної м'язової втоми *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) подразнювали через платинові електроди (розміщені на відстані 12 мм один відносно одного) імпульсами прямокутної форми: тривалість – 0,1 мс, частота – 30 Гц, напруга – 2 В, амплітуда – 10 mA. Тривалість стимуляційного сигналу становила 5 с, час релаксації – 2 хв. Імпульси генерували двоканальним імпульсним стимулятором із частотним діапазоном 0,5–50 Гц. Сигнал посилювали низькошумовим багатоканальним підсилювачем із низькочастотним (0,1 Гц) та високочастотним (10 кГц) фільтрами. Силу ізометричного скорочення реєстрували через силовий перетворювач, датчик сили був з'єднаний із підсилювачем і комплексом АЦП-ЦАП. Аналоговий сигнал від датчика подавали на двоканальний аналого-цифровий перетворювач, розрядністю 10 біт із частотою дискретизації 1 кГц.

За 100% силової відповіді брали максимальну висоту тетанусу нативного *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) відносно ізолінії. Для характеристики змін тетанічної сили

m. gastrocnemius (*cap. med.*) розраховували такі параметри: F_{tet} (%) – тетанічна сила, t_{max} (мс) – час досягнення максимальної тетанічної сили, *Fui* (fusion index) – індекс злиття, *FI* (fatigue index) – індекс втоми (Celichowski, 1992). Для останнього м'язового скорочення в кожному тетанічному пробігу розраховували *CT* (contraction time) (мс) – час від початку механічної активності до піка м'язового скорочення, *HRT* (half-relaxation time) (мс) – половина часу розслаблення. *HRT* – розраховували як час від тетанічного піка останнього скорочення у тетанусі до половини максимальної сили цього скорочення (Pioterkiewicz, 2007). Остання м'язова відповідь у тетанічному скороченні була обрана тому, що для неї добре простежується час досягнення піка сили та час розслаблення у зубчастому тетанусі.

Індекс злиття *Fui* (fusion index) розраховано як відношення мінімальної м'язової сили (F_{min}) перед останнім скороченням у тетанусі до максимальної сили (F_{max}) цього скорочення у зубчастому тетанусі: F_{min}/F_{max}.

Індекс втоми *FI* розраховано як співвідношення кінцевої тетанічної сили (F) у кінці тесту до початкової (I), яку приймали за 100%: $FI = I / F$. Процес втоми *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) оцінювали за трьома характеристичними критеріями: ефектом першого провисання, вторинним силовим підйомом, ефектом другого провисання (Celichowski, 1992).

Для зручності аналізу зміни кінетики тетанічного скорочення під час низькочастотної м'язової втоми, механограму тетанусу було поділено на чотири функціональні періоди (рис. 1): (t_0–t_1) – перше провисання (час від початку короткочасного зниження м'язової сили до моменту появи її зростання під час вторинного силового підйому), t_1–t_2 – вторинний силовий підйом (характеризує зростання сили м'язу), t_2–t_3 – вторинне провисання механограми тетанусу (відповідає різкій втраті м'язової сили протягом інтервалу часу t_1–t_2 або ж після досягнення максимальної сили F_{tet}), до початку її градуального зниження упродовж наступних компонентів тетанічного скорочення), t_3–t_4 – прогресивне зниження м'язової сили після досягнення F_{tet}. Час t_0 відповідає початку стимуляції.

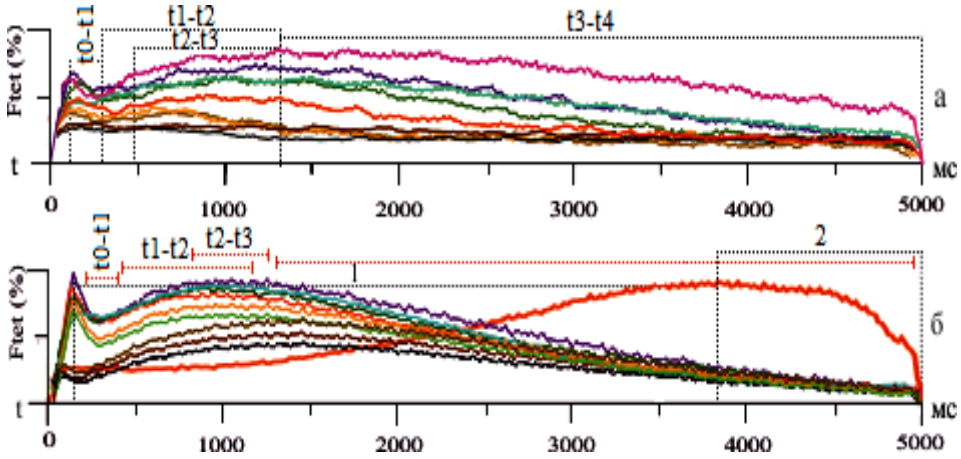

Рис. 1. Критерії оцінки змін кінетики механограми тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) за умов прогресивної низькочастотної м'язової втоми: *а* – ішемієзованого (в обох досліджуваних групах щурів), *б* – нативного *m. gastrocnemius* (*cap. med.*); t_0–t_1 – перше провисання, t_1–t_2 – вторинний силовий підйом, t_2–t_3 – вторинне провисання механограми тетанусу, t_3–t_4 – прогресивне зниження м'язової сили після досягнення F_{tet}; *1* – вторинний силовий підйом у першому тетанусі, *2* – прогресивне зниження тетанічної сили у цьому ж тетанусі; горизонтальні відмітки на рис. 1 *б* позначають тренд відповідних контрактильних інтервалів у кожному наступному тетанічному пробігу після першого

В експериментальному дослідженні використано хімічні реактиви кваліфікації х.ч. або ч.д.а. (Хімлаборреактив, Україна), етиловий спирт 96% (Біофарма ЛТД, Україна), дистильована вода, тіопентал натрію (Arterium, Україна), атропіну сульфат (0,1%) (ДЗ ГНЦЛС, Україна).

Для аналізу механограми тетанічного скорочення використовували програму Origin 7.0 (OriginLab Corporation, США). Графіки створювали у графічному редакторі CorelDraw x6 (Corel Corporation, Канада). Статистичну обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0 (StatSoft, США). Перевірку вибірок на їх приналежність до нормально розподілених генеральних сукупностей здійснювали за допомогою критерію Шапіро – Вілка. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами вибірок застосовували U-критерій Манна – Вітні. Достовірними вважали відмінності за $P < 0,05$. Результати представлені як середнє арифметичне ± похибка середнього ($M \pm m$), вказана кількість дослідів (n).

Результати та їх обговорення

Скелетні м'язи, залежно від виконуваних ними функцій, містять різне кількісне співвідношення повільних і швидких м'язових волокон. У зв'язку із цим рухові одиниці ссавців володіють значними відмінностями за їх функціональними властивостями. Ці відмінності проявляються у часовому ході зубчастого тетанусу (Celichowski, 1992). Швидкі рухові одиниці, які складаються з м'язових волокон анаеробного типу, порівняно з повільними, володіють так званим провисанням, тобто швидке зростання тетанічної напруженості упродовж перших компонентів зубчастого тетанусу супроводжується її наступним зниженням у наступних

його компонентах (Burke, 1981). Ця властивість моторних одиниць є критерієм їх диференціації на швидкі та повільні, пов'язана зі зміною у потенціюванні тетанічної сили. У зв'язку із цим обрана нами частота стимуляції дозволила простежити кінетику тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*), що складається винятково з анаеробних м'язових волокон (Ariano et al., 1973) за умов прогресивної низькочастотної м'язової втоми.

Результати досліджень показали, що зміна часового ходу тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в обох досліджених групах щурів відбувається однаково, причому очевидною є тенденція до зменшення вираженості характеристичних параметрів низькочастотної втоми механограми тетанусу в останніх тетанічних пробігах в алкоголізованих і неалкоголізованих щурів (рис. 2). У кожному наступному тетанічному пробігу час появи та тривалість цих параметрів зменшуються (табл. 1), одночасно із прискоренням досягнення піку тетанічної сили. Відсутність суттєвих відмінностей у кінетиці тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) дає підстави говорити про однаковий темп розвитку процесу низькочастотної м'язової втоми у досліджуваних групах щурів, а також вказує на ішеміє-асоційовану зумовленість кінетичних змін тетанусу, свідченням чого є швидка поява вторинного провисання механограми тетанусу, внаслідок чого м'яз не може досягти верхньої межі тетанічної сили.

Таблиця 1

Часовий хід (с) тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*)

№	Час появи			Тривалість		
	контроль	неалкоголізовані	алкоголізовані	контроль	неалкоголізовані	алкоголізовані
			t_0–t_1			
1	0	0,15 ± 0,09*	0,20 ± 0,16*,**	0	0,23 ± 0,11	0,19 ± 0,06
2	0,19 ± 0,09	0,12 ± 0,06*	0,17 ± 0,14	0,15 ± 0,01	0,10 ± 0,08	0,23 ± 0,14
3	0,19 ± 0,03	0,13 ± 0,06	0,17 ± 0,09	0,17 ± 0,01	0,16 ± 0,12	0,19 ± 0,13
4	0,18 ± 0,01	0,19 ± 0,07	0,17 ± 0,08	0,17 ± 0,01	0,25 ± 0,14	0,23 ± 0,18
5	0,16 ± 0,01	0,12 ± 0,04	0,17 ± 0,12*,**	0,12 ± 0,01	0,26 ± 0,10	0,25 ± 0,23
6	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,06	0,14 ± 0,05	0,12 ± 0,02	0,25 ± 0,10	0,35 ± 0,23
7	0,14 ± 0,02	0,10 ± 0,05	0,21 ± 0,10	0,19 ± 0,02	0,26 ± 0,07	0,43 ± 0,31
8	0,15 ± 0,02	0,08 ± 0,03*	0,14 ± 0,08	0,17 ± 0,01	0,22 ± 0,10	0,27 ± 0,06
9	0,14 ± 0,02	0,08 ± 0,02*	0,14 ± 0,13	0,15 ± 0,01	0,22 ± 0,09	0,19 ± 0,15
10	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,03	0,15 ± 0,14	0,13 ± 0,02	0,26 ± 0,17	0,16 ± 0,12
			t_1–t_2			
1	0	0,31 ± 0,14*	0,34 ± 0,15	3,80 ± 0,02	0,21 ± 0,75*	1,04 ± 0,12
2	0,36 ± 0,02	0,17 ± 0,10*	0,19 ± 0,13	1,23 ± 0,17	0,64 ± 0,45	0,14 ± 1,40
3	0,37 ± 0,05	0,34 ± 0,30	0,29 ± 0,11	1,02 ± 0,10	0,61 ± 0,38	0,54 ± 1,40
4	0,32 ± 0,04	0,32 ± 0,17	0,43 ± 0,22	0,61 ± 0,19	0,60 ± 0,34	0,62 ± 0,28
5	0,26 ± 0,01	0,42 ± 0,23	0,30 ± 0,29	0,69 ± 0,07	0,55 ± 0,23	0,90 ± 0,85
6	0,29 ± 0,01	0,33 ± 0,15	0,37 ± 0,14	0,73 ± 0,07	0,65 ± 0,30	0,72 ± 0,25
7	0,27 ± 0,01	0,23 ± 0,14	0,37 ± 0,27	0,77 ± 0,05	0,61 ± 0,22*	0,41 ± 0,33
8	0,26 ± 0,03	0,22 ± 0,12	0,26 ± 0,21	0,81 ± 0,01	0,40 ± 0,23	0,49 ± 0,41
9	0,28 ± 0,02	0,23 ± 0,16	0,17 ± 0,14	0,65 ± 0,15	0,20 ± 0,03	036 ± 0,40
10	0,26 ± 0,01	0,29 ± 0,24	0,14 ± 0,12	0,76 ± 0,06	0,21 ± 0,17	0,47 ± 0,80
			t_2–t_3			
1		0,63 ± 0,46*	0,87 ± 0,14		1,47 ± 0,38*	1,33 ± 0,36
2		0,61 ± 0,27*	1,14 ± 1,05		1,45 ± 1,37*	1,59 ± 1,78
3		0,71 ± 0,07*	0,64 ± 0,29		0,90 ± 0,23*	0,31 ± 0,21*,**
4		0,83 ± 0,37*	0,53 ± 0,50		0,71 ± 0,62*	0,53 ± 0,26
5		0,66 ± 0,37*	0,66 ± 0,30		0,54 ± 0,41*	0,36 ± 0,09
6	0	1,44 ± 0,82*	0,80 ± 0,35	0	0,74 ± 0,41*	0,45 ± 0,07
7		0,81 ± 0,13*	0,78 ± 0,41		0,50 ± 0,35*	0,44 ± 0,32
8		0,71 ± 0,31*	0,71 ± 0,39		0,56 ± 0,31*	0,38 ± 0,31
9		0,70 ± 0,35*	0,47 ± 0,30		0,50 ± 0,12*	0,21 ± 0,37
10		0,62 ± 0,24*	0,49 ± 0,26		0,57 ± 0,67*	0,36 ± 0,53
			t_3–t_4			
1	4,20 ± 0,56	2,74 ± 1,12*	2,79 ± 0,68	1,04 ± 0,09	2,37 ± 1,21	2,59 ± 0,39
2	1,67 ± 0,02	2,14 ± 1,40	1,94 ± 0,54	3,43 ± 0,50	3,07 ± 1,24	2,79 ± 1,68
3	1,14 ± 0,21	1,54 ± 1,40	1,87 ± 1,20	3,34 ± 0,44	3,71 ± 0,30	4,03 ± 0,48
4	1,05 ± 0,02	1,62 ± 0,28*	1,44 ± 0,62	4,34 ± 0,15	3,91 ± 0,32*	4,21 ± 0,36
5	0,96 ± 0,02	1,90 ± 0,85*	1,32 ± 0,48	4,38 ± 0,01	3,90 ± 0,11*	4,31 ± 0,51
6	0,97 ± 0,02	1,72 ± 0,25*	1,18 ± 0,39*,**	4,04 ± 0,05	3,77 ± 0,49	4,38 ± 0,43
7	0,95 ± 0,11	1,41 ± 0,33*	1,57 ± 0,31	4,03 ± 0,01	3,95 ± 0,52	4,07 ± 0,10
8	1,15 ± 0,09	1,49 ± 0,41	1,46 ± 0,18	4,05 ± 0,02	3,86 ± 0,42	4,18 ± 0,17
9	1,09 ± 0,08	1,36 ± 0,40	1,21 ± 0,21	4,00 ± 0,08	4,23 ± 0,39	4,69 ± 0,21
10	1,07 ± 0,02	1,47 ± 0,80	1,00 ± 0,51	4,03 ± 0,04	4,00 ± 0,85	4,87 ± 0,17

Примітки: t_0–t_1 – перше провисання, t_1–t_2 – вторинний силовий підйом, t_2–t_3 – вторинне провисання механограми тетанусу, t_3–t_4 – прогресивне зниження тетанічної сили після досягнення тетанічного піку; № – номер тетанічного пробігу; * – $P < 0,05$ у неалкоголізованих щурів порівняно з контролем, * – $P < 0,05$ в алкоголізованих щурів порівняно з контролем, ** $P < 0,05$ в алкоголізованих щурів порівняно з неалкоголізованими ($n = 5$).

Стосовно першого провисання механограми тетанусу встановлено, що даний параметр найвираженіший у першому тетанічному пробігу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в обох досліджених групах щурів (рис. 2). Його поява на механограмі тетанусу нативного *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) спостерігається в усіх тетанічних пробігах, окрім першого. Ми пояснюємо це повільним залученням у процес тетанічного скорочення швидких рухових одиниць, оскільки вони володіють високим порогом збудження (Mrówczyn´ski et al., 2011). Необхідно зазначити, що в останніх тетанічних пробігах простежується тенденція до зменшення вираженості першого провисання механограми тетанусу (рис. 2).

Даний параметр з'являється на механограмі тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) у неалкоголізованих щурів через 0,12 ± 0,06 с після початку механічної активності, а в алкоголізованих – через 0,17 ± 0,12 с відносно часу t_0. Середній час тривалості першого прогину у групі неалкоголізованих щурів становить 0,21 ± 0,11 с, у групі алкоголізованих – 0,25 ± 0,18 с ($P < 0,05$). Натомість, у нативного м'яза часові інтервали періоду t_0–t_1 становлять: час появи – 0,14 ± 0,06 с, тривалість 0,14 ± 0,05 с.

Початок вторинного зростання тетанічної сили під час вторинного силового підйому в неалкоголізованих щурів збігається з таким у нативного м'яза: 0,26 ± 0,10 с. У неалкоголізованих тварин вторинне зростання тетанічної сили починається через 0,28 ± 0,18 с, тоді як у групі алкоголізованих – через 0,29 ± 0,19 с відносно часу t_0. Зважаючи на незначні відмінності в часі появи, тривалість вторинного підйому дещо відмінна: 0,57 ± 0,42 с у неалкоголізованих щурів і 0,51 ± 0,48 с в алкоголізованих. В алкоголізованих щурів вторинний силовий підйом триває 1,10 ± 0,93 с. Однак ці відмінності не є статистично достовірними.

Вторинне провисання механограми тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) є параметром, що вказує на різке зменшення тетанічної сили у досліджуваних групах щурів. У нативного *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) даний показник не був ідентифікований. Натомість у неалкоголізованих щурів цей параметр спостерігається через 0,81 ± 0,56 с, а в алкоголізованих – через 0,73 ± 0,46 с відносно часу t_0. Характерно, що як і під час першого прогину та вторинного силового підйому, тривалість другого прогину дещо менша в групі алкоголізованих щурів (0,58 ± 0,34 с) порівняно з неалкоголізованими (0,79 ± 0,74 с), проте ці відмінності не є суттєвими. Другий прогин не був виявлений на механограмі тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в алкоголізованих щурів в останніх двох тетанічних пробігах у серії експерименту 3, 4 та 5 через відсутність чітких меж для його ідентифікації (рис. 2). У нативного м'яза за умов короткочасної повторюваної стимуляції протягом експерименту вторинне провисання механокінетичної кривої є наслідком тривалої м'язової роботи, що свідчить про настання процесу втоми (Celichowski, 1992). У нашому дослідженні друге провисання механограми тетанусу нативного *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) не спостерігається, оскільки за умов безперервної електричної стимуляції м'яз розвиває силу, яка, досягнувши пікового значення, прогресивно знижується до вихідного рівня.

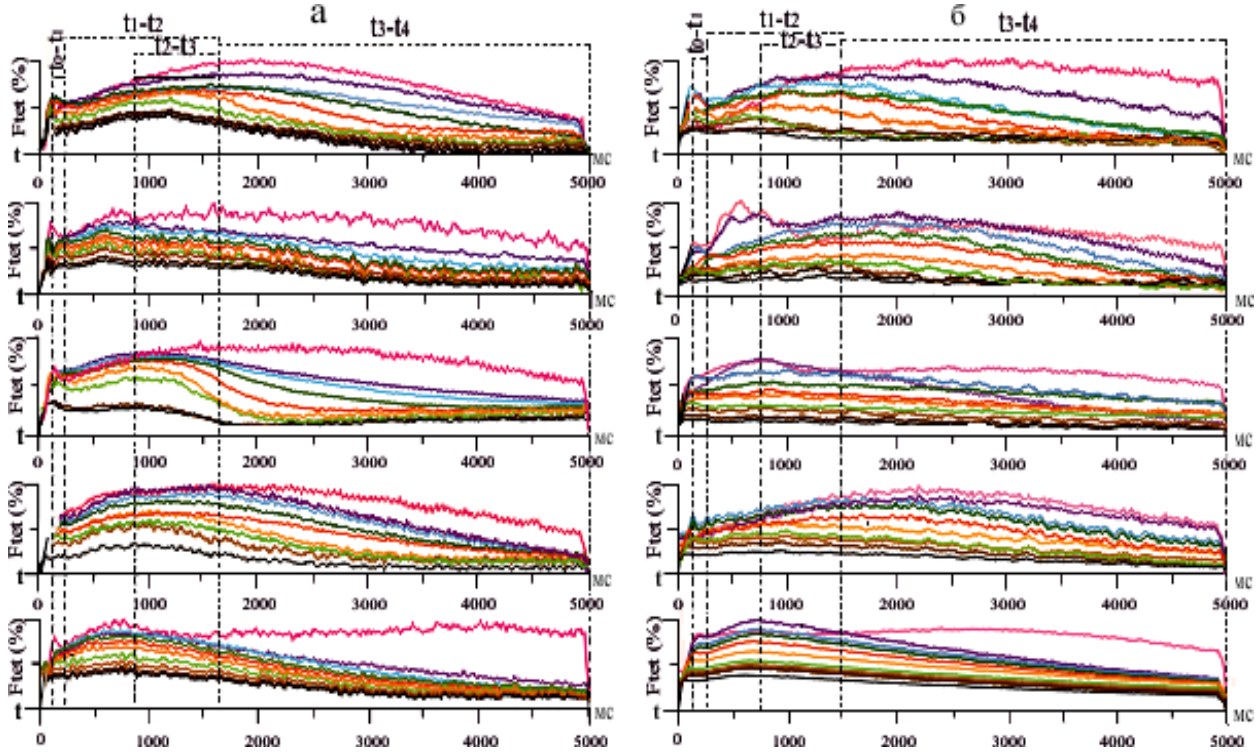

Рис. 2. Кінетика тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) за умов прогресивної низькочастотної втоми неалкоголізованих (*а*) і алкоголізованих (б) щурів: t_0–t_1 – перше провисання, t_1–t_2 – вторинний силовий підйом, t_2–t_3 – вторинне провисання механограми тетанусу, t_3–t_4 – прогресивне зниження м'язової сили; F_{tet} (%) – максимальна тетанічна сила, t (мс) – час; механограма тетанусу нативного *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) показана на рис. 1*б*

Що стосується контрактильного інтервалу t_3–t_4, то в неалкоголізованих щурів прогресивне зниження тетанічної сили починається через 1,74 ± 0,72 с, в алкоголізованих – через 1,58 ± 0,72 с відносно часу t_0. Тривалість інтервалу t_3–t_4 становить 3,68 ± 0,81 та 4,01 ± 0,91 с відповідно, ці відмінності не є статистично значущими. Для порівняння, у нативного м'яза ці показники становлять: початок – 1,58 ± 1,17, тривалість – 3,72 ± 1,05 с. Можна стверджувати, що кінетика тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) у досліджуваних групах щурів порівняно з нативним м'язом за умов низькочастотної втоми не зазнає суттєвих змін, оскільки середній час, протягом якого ці зміни можуть бути ідентифіковані, а також тривалість характеристичних параметрів тетанусу суттєво не відрізняються (табл. 2).

Поряд із незначними відмінностями у кінетиці тетанусу силова продуктивність м'яза зазнає суттєвих змін, особливо в алкоголізованих щурів, порівняно з нативним *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) ($P < 0,05$) (табл. 3). В алкоголізованих щурів тетанічна сила *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) становить 62,5 ± 11,6% від F_{tet} неалкоголізованих ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Середні показники характеристичних періодів тетанусу (с) *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) під час тесту на втому

Параметр	Контроль		Неалкоголізовані		Алкоголізовані	
	час виявлення	тривалість	час виявлення	тривалість	час виявлення	тривалість
t_0–t_1	0,14 ± 0,06	0,14 ± 0,05	0,12 ± 0,06	0,21 ± 0,11	0,17 ± 0,12	0,25 ± 0,18
t_1–t_2	0,26 ± 0,10	1,10 ± 0,93	0,28 ± 0,18	0,57 ± 0,42	0,29 ± 0,19	0,51 ± 0,48
t_2–t_3	0	0	0,81 ± 0,56	0,79 ± 0,74	0,73 ± 0,46	0,58 ± 0,34
t_3–t_4	1,58 ± 1,17	3,72 ± 1,05	1,74 ± 0,77	3,68 ± 0,81	1,58 ± 0,72	4,01 ± 0,91

Примітки: t_0–t_1 – перше провисання, t_1–t_2 – вторинний силовий підйом, t_2–t_3 – вторинне провисання механограми тетанусу, t_3–t_4 – прогресивне зниження тетанічної сили після досягнення піка тетанічного скорочення, * – $P < 0,05$, $n = 50$.

Таблиця 3

Параметри силової відповіді *m. gastrocnemius* (*cap. med.*)

№	F_{tet}, %			*FuI*		
	контроль	неалкоголізовані	алкоголізовані	контроль	неалкоголізовані	алкоголізовані
1	100	73,17 ± 7,86	31,17 ± 17,17*,**	0,81 ± 0,06	0,64 ± 0,03*	0,56 ± 0,16
2		73,84 ± 14,7*	36,26 ± 18,59*,**	0,71 ± 0,05	0,60 ± 0,04*	0,45 ± 0,15
3		64,35 ± 9,73*	37,73 ± 18,89*,**	0,65 ± 0,12	0,54 ± 0,04	0,46 ± 0,07*,**
4		64,22 ± 8,45*	37,33 ± 18,04*,**	0,57 ± 0,13	0,50 ± 0,05	0,41 ± 0,09
5		63,06 ± 6,24	34,94 ± 15,92*,**	0,47 ± 0,11	0,46 ± 0,04	0,34 ± 0,05*,**
6		59,25 ± 6,14*	29,01 ± 14,63*,**	0,43 ± 0,11	0,43 ± 0,02	0,26 ± 0,03*,**
7		57,29 ± 6,11*	29,56 ± 14,49*,**	0,45 ± 0,08	0,38 ± 0,01	0,23 ± 0,06*,**
8		51,33 ± 2,33	26,23 ± 13,04*,**	0,40 ± 0,06	0,31 ± 0,03	0,22 ± 0,08
9		49,20 ± 4,33	23,60 ± 13,91*,**	0,34 ± 0,05	0,27 ± 0,03	0,20 ± 0,07*,**
10		52,09 ± 5,21	20,11 ± 10,04*,**	0,31 ± 0,10	0,23 ± 0,04	0,17 ± 0,06
	t_{max}, с			*FI*		
1	4,07 ± 0,09	2,28 ± 0,48*	1,40 ± 0,89	0,38 ± 0,04	0,71 ± 0,06*	0,64 ± 0,04*,**
2	2,63 ± 0,32	1,89 ± 0,62*	1,63 ± 0,41			
3	2,31 ± 0,16	1,68 ± 0,41*	1,56 ± 0,39			
4	1,49 ± 0,42	1,61 ± 0,29	1,61 ± 0,41			
5	1,10 ± 0,01	1,16 ± 0,88	1,54 ± 0,47			
6	0,84 ± 0,05	1,31 ± 0,12*	1,43 ± 0,44			
7	0,78 ± 0,08	1,21 ± 0,27	0,94 ± 0,22			
8	0,78 ± 0,12	1,04 ± 0,22	0,76 ± 0,21			
9	0,67 ± 0,09	0,82 ± 0,49	0,68 ± 0,18			
10	0,55 ± 0,14	0,74 ± 0,44	0,60 ± 0,23			

Примітки: F_{tet} – тетанічна сила, t_{max} – час розвитку максимальної тетанічної сили, *FuI* – індекс злиття, *FI* – індекс втоми, № – номер тетанічного пробігу; * – $P < 0,05$ у неалкоголізованих щурів порівняно з контролем, * – $P < 0,05$ в алкоголізованих щурів порівняно з контролем, ** – $P < 0,05$ в алкоголізованих щурів порівняно з неалкоголізованими; $n = 5$.

Силова продуктивність *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) у досліджуваних групах щурів зменшується з кожним реалізованим тетанічним пробігом, одночасно зі зменшенням часу досягнення максимальної сили та показників індексу злиття. Відмінності у часі досягнення F_{tet} не є статистично достовірними. На підставі показників індексу злиття можемо стверджувати, що зменшення ступеня злиття окремих м'язових скорочень упродовж послідовних тетанічних пробігів свідчить про залежність зменшення тетанічної сили від дефіциту вільного Ca^{2+}, оскільки кальцієвий дисбаланс – характерна ознака м'язової дисфункції у таких патологічних умовах (Oba et al., 1997; Westerblad and Allen, 1998).

Показники індексу втоми свідчать про пришвидшення розвитку низькочастотної втоми *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в алкоголізованих щурів порівняно з неалкоголізованими (табл. 1, рис. 3 *б*), оскільки в даному випадку упродовж тесту м'яз втрачає 36,0 ± 17,0% початкової тетанічної сили, в неалкоголізованих – 29,0 ± 17,4%. F_{tet} нативного *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) до кінця тесту зменшується на 62,0 ± 11,3%. Отже, темп

розвитку низькочастотної втоми нативного *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) значно більший, аніж у неалкоголізованих і алкоголізованих щурів ($P < 0,05$). Ми пояснюємо це високою тетанічною силою нативного м'яза у першому тетанічному пробігу, внаслідок чого зменшення тетанічної сили відбувається швидше, про що свідчить високий показник індексу втоми. У неалкоголізованих і алкоголізованих тварин *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) початково розвиває меншу тетанічну силу порівняно з нативним м'язом, що зумовлює зменшення показників індексу втоми (табл. 3).

F_{tet} *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) зменшується рівномірно упродовж усього експерименту. Проте у нативного м'яза F_{tet} у другому тетанусі становить 82,3 ± 3,0%, у кожному наступному – 91,3 ± 1,1% тетанічної сили попереднього тетанусу. У неалкоголізованих щурів F_{tet} у кожному наступному тетанічному пробігу становить 84,5 ± 1,9% тетанічної сили попереднього тетанусу. В алкоголізованих тварин цей показник дорівнює 84,1 ± 1,6%. Ці відмінності не є статистично достовірними, що свідчить про відсутність змін у швидкості зменшення тетанічної сили в цих групах (див. рис. 3 *а*).

Аналіз контрактильних параметрів останнього м'язового скорочення у тетанусі також вказує на відсутність достовірних відмінностей кінетики циклу скорочення – розслаблення. Для нативного *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) *CT* = 0,04 ± 0,006 с, а *HRT* = 0,02 ± 0,006 с. У неалкоголізованих і алкоголізованих щурів ці показники дещо збільшуються, однак статистично не відрізняються: *CT* = 0,05 ± 0,01 с, *HRT* = 0,02 ± 0,006 с; *CT* = 0,05 ± 0,01 с, HRT = 0,02 ± 0,007 с відповідно.

Можливим поясненням відсутності змін кінетики тетанусу можуть бути особливості гістологічної структури *m. gastrocnemius* (*cap. med.*). Враховуючи співвідношення м'язових волокон у досліджуваному м'язі (Ariano et al., 1973), можна стверджувати, що головну роль у тонічному підтриманні сили відіграють повільні рухові одиниці, які за низьких частот стимуляції повільно досягають необхідного рівня сили (Nicolas et al., 2003) та є резистентними до впливу етилового спирту.

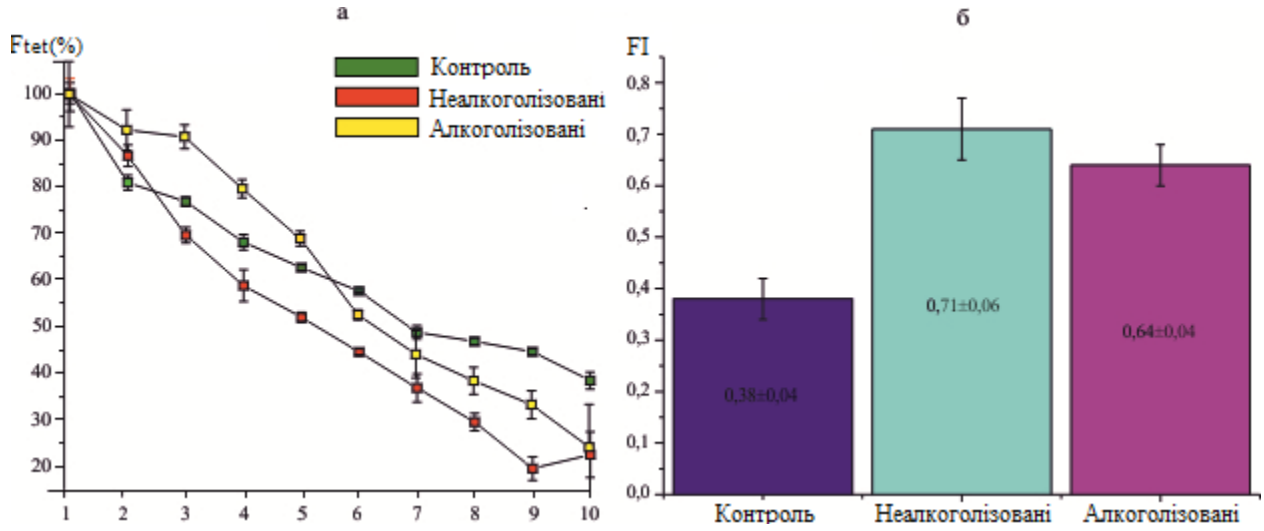

Рис. 3. Зміна тетанічної сили (*а*) та показники індексу втоми (*б*) *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) за умов прогресивної низькочастотної м'язової втоми: на рис. 3 *а* вісь ординат відповідає тетанічній силі F_{tet} (%), на рис. 3 *б* – індексу втоми (Fatigue Index); на рис. 3 *а* вісь абсцис – порядковий номер тетанусу під час тесту

У досліджуваних групах щурів перше провисання ідентифікується вже у першому тетанусі, тоді як у нативного м'яза воно не спостерігається. Втома швидких рухових одиниць супроводжується чітко вираженим першим провисанням механокінетичної кривої першого тетанусу з тенденцією до зникнення в наступних послідовних тетанічних пробігах (Celichowski, 1992). Ми пояснюємо це тонічною активністю повільних рухових одиниць, для яких ефект першого провисання не характерний (Burke, 1981), тому залучення швидких рухових одиниць потребує більше часу через високий поріг чутливості. Залучення у процес тетанічного скорочення анаеробних волокон супроводжується швидким виходом на тетанічне плато, оскільки вони забезпечують високу силу (Mrówczyn'ski et al., 2011). Більш раннє досягнення піка ізометричної напруженості в наступних тетанусах у нативного м'яза, ймовірно, пов'язане зі зниженням порогу чутливості внаслідок фосфорилювання міозину, що робить м'яз чутливішим до активації, оскільки зазначено, що посилення рівня фосфорилювання міозину передує втомі м'яза (Cooke, 2007). Під час ішемії та алкогольної інтоксикації функціональна активність швидких рухових одиниць обмежується (Soussi et al., 1990), тому основне функціональне навантаження забезпечують повільні рухові одиниці, відносно резистентні до міотоксичного впливу алкоголю та його метаболіту – ацетальдегіду, проте вразливі до ішемії. Цей факт пояснює рівномірне зменшення тетанічної сили протягом експерименту в обох досліджуваних групах.

Таким чином, прогресивна низькочастотна втома *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) супроводжується значним зменшенням тетанічної сили в алкоголізованих щурів порівняно з неалкоголізованими. Низька тетанічна сила *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в алкоголізованих тварин пояснюється алкоголь-індукованими структурно-

функціональними змінами: зміною окислювально-відновного статусу та антиоксидантного балансу (Fernandez-Sola et al., 2002), зниженням швидкості білкового синтезу, в тому числі й міофібрилярних білків (Vary et al., 2004), зміною стану мембран (Martin et al., 1984) та утворенням ацетальдегід-білкових адуктів (Estruch et al., 1993), порушенням вуглеводного, білкового, ліпідного та енергетичного обміну, структури та активності ферментів скелетних м'язів (Martin et al., 1984), ушкодженням ДНК та РНК (Hofer et al., 2005).

У неалкоголізованих щурів безпосереднім чинником редукції силової продуктивності будуть насамперед ультраструктурні зміни міофібрил, оскільки показано, що судинна оклюзія тривалістю 1 годину спричинює інтенсивну тканинну дегенерацію, яка супроводжується набряком, відокремленням м'язових волокон, розширенням міжфібрилярного простору (Carmo-Araújo et al., 2007), а також зменшенням площі поперечного перерізу м'язів, зумовленим фагоцитами (Motoharu et al., 2011). Інтенсивна міофібрилярна деградація викликатиме зміни структури саркомерів, унаслідок чого змінюватимуться механічні параметри м'яза, а кожний новий цикл механічної активності дедалі більше дестабілізуватиме саркомер (Nozdrenko et al., 2012). Ішемія скелетних м'язів, зумовлена тривалим стисненням або судинним ушкодженням в анаеробних умовах і за зниження продукції АТФ, пригнічує активність Na^+,K^+-АТФази, що зумовлює накопичення внутрішньоклітинної рідини та зростання концентрації інтрафібрилярного Ca^{2+} або зниження рівня його акумуляції чи відтоку внаслідок підвищення проникності мембрани саркоплазматичного ретикулуму (Tupling et al., 2001) та викликає розвиток контрактури.

За умов хронічної алкогольної інтоксикації ці зміни поглиблюватимуться, оскільки мембранна дестабілізація супроводжується підвищенням активності Ca^{2+}-АТФази, що змінює гомеостаз кальцію та дестабілізує скоротливу функцію м'язів (Ohlendieck et al., 2003), причому відмічене помітне збільшення концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} під час алкогольної інтоксикації (Oba et al., 1997). Збільшення клітинної концентрації Ca^{2+} активує кальційактивовані нейтральні протеази, які спричинюють дегенерацію внутрішньоклітинних білків (Kako, 1986). Це за умов алкогольної міопатії є фактором додаткового протеолізу. У цілому, зміни швидкісно-силових характеристик скелетних м'язів у досліджуваних груп щурів схожі зі змінами динамічних параметрів скорочення скелетних м'язів у разі виникнення фізіологічної втоми (Holobar et al., 2009).

Висновки

Під час низькочастотної втоми кінетика тетанусу *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в алкоголізованих щурів порівняно з неалкоголізованими не зазнає суттєвих змін. Часові характеристики функціональних періодів механограми тетанусу у досліджуваних групах тварин порівняно з нативним м'язом ткож не відрізняються. Маркером, що свідчить про ускладнення моторної функції, в даному випадку виступає вторинне провисання механограми тетанусу. Його поява уже під час вторинного силового підйому вказує на ішеміє-асоційовану зміну кінетики тетанусу, зумовлену ультраструктурною дезорганізацією міофібрил, що супроводжується різкою втратою тетанічної сили. Це дозволяє говорити про однаковий темп розвитку процесу низькочастотної втоми *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) у досліджуваних групах щурів, однак швидший порівняно з нативним м'язом. Відсутність суттєвих відмінностей у швидкості зміни сили та кінетики циклу скорочення – розслаблення в алкоголізованих щурів порівняно з неалкоголізованими також вказує на однаковий темп розвитку низькочастотної м'язової втоми. Низька силова продуктивність і вищий індекс втоми *m. gastrocnemius* (*cap. med.*) в алкоголізованих щурів порівняно з неалкоголізованими не є наслідком прогресивної низькочастотної втоми. Ці відмінності зумовлені алкогольасоційованою міопатією. У зв'язку з цим васкулярна ішемія є фактором додаткового поглиблення контрактильної дисфункції *m. gastrocnemius* (*cap. med.*), що не дозволяє м'язу досягти оптимуму тетанічної сили в даних умовах.

Бібліографічні посилання

Adachi, J., Asano, M., Ueno, Y., Niemelä, O., Ohlendieck, K., Peters, T.J., Preedy, V.R., 2003. Alcoholic muscle disease and biomembrane perturbations (Review). J. Nutr. Biochem. 14(11), 616–625.

Angelini, C., Tasca, E., 2012. Muscle fatigue in neuromuscular disorders pathogenic mechanisms and treatme. Neuromuscular Disord. 22(3), 214–220.

Ariano, M.A., Armstrong, R.B., Edgerton, V.R., 1973. Hind limb muscle fiber populations of five mammals. J. Histochem. Cytochem. 21, 51–55.

Barry, B.K., Enoka, R.M., 2007. The neurobiology of muscle fatigue: 15 years later. Integr. Comp. Biol. 47(4), 465–473.

Boyas, S., Guevel, A., 2011. Neuromuscular fatigue in healthy muscle: Underlying factors and adaptation mechanisms. Ann. Phys. Rehabil. Med. 54, 88 –108.

Burke, R.E. 1981. Motor unit: Anatomy, physiology and functional organization. Handbook of Physiology 2, 345–422.

Carmo-Araújo, E.M., Dal-Pai-Silva, M., Dal-Pai, V., Cecchini, R., Anjos Ferreira, A.L., 2007. Ischaemia and reperfusion effects on skeletal muscle tissue: Morphological and histochemical studies. Int. J. Exp. Pathol. 88(3), 147–154.

Celichowski, J., 1992. Motor units of medial gastrocnemius muscle in the rat during the fatigue test. I. Time course of unfused tetanus. Acta Neurobiol. Exp. 52, 17–21.

Clary, C.R., Guidot, D.M., Bratina, M.A, Otis, J.S., 2011. Chronic alcohol ingestion exacerbates skeletal muscle myopathy in HIV-1 transgenic rats. AIDS Res. Ther. 8(30), 1–9.

Cofán, M., Nicolás, J.M., Fernández-Solá, J., Jordi, R., Tobías, E., Sacanella, E., Estruch, R., Urbano-Márquez, A., 2000. Acute ethanol treatment decreases intracellular calciumion transients in mouse single skeletal muscle fibres *in vitro*. Alcohol & Alcoholism 35(2), 134–138.

Cooke, R., 2007. Modulation of actomyosin interaction during fatigue of skeletal muscle. Muscle Nerve 36(6), 756–777.

Dimitrova, N.A., Dimitrov, G.V., 2003. Interpretation of EMG changes with fatigue: Facts, pitfalls, and fallacies. Journal of Electromyography and Kinesiology 13, 13–36.

Duarte, J.A., Glöser, S., Remião, F., Carvalho, F., Bastos, M.L., Soares, J.M., Appel, H.J., 1997. Administration of tourniquet. I. Are edema and oxidative stress related to eachother

and to the duration of ischemia in reperfused skeletal muscle? Arch. Orthop. Trauma Surg. 116(1–2), 97–100.

Estruch, R., Nicolas, J.M., Villegas, E., Junqué, A., Urbano-Márquez, A., 1993. Relationship between ethanol related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. Alcohol & Alcoholism 28(5), 543–550.

Fernandez-Sola, J., Garcıa, G., Elena, M., Tobías, E., Sacanella, E., Estruch, R., Nicolás, J.M., 2002. Muscle antioxidant status in chronic alcoholism. Alcohol Clin. Exp. Res. 26(12), 1858–1862.

Fernandez-Sola, J., Preedy, V.R., Lang, C.H., Gonzalez-Reimers, E., Arno, M., Lin, J.C., Wiseman, H., Zhou, S., Emery, P.W., Nakahara, T., Hashimoto, K., Hirano, M., Santolaria-Fernández, F., González-Hernández., T., Fatjó, F., Sacanella, E., Estruch, R., Nicolás, J.M., Urbano-Márquez, A., 2007. Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease. Alcohol Clin. Exp. Res. 31(12), 1953–1962.

Fitts, R.H., 1994. Cellular mechanisms of muscle fatigue. Physiol. Rev. 74(1), 49–94.

Frost, R.A., Nystrom, G., Burrows, P.V., Lang, C.H., 2005. Temporal differences in the ability of ethanol to modulate endotoxin-induced increases in inflammatory cytokines in muscle under *in vivo* conditions. Alcohol Clin. Exp. Res. 29(7), 1247–1256.

González-Izal, M., Malanda, A., Gorostiaga, E., Izquierdo, M., 2012. Electromyographic models to assess muscle fatigue. J. Electromyog. Kines. 22, 501–512.

Gorshkova, D.A., 2013. Sostojanie svobodnoradikal'nih processov pri hronicheskoj alkogol'noj intoksikacii [Free radical processes state in chronic alcohol intoxication]. Actual Problems of Medicine. Materials of final annual scientific-practical conference on January 22, 2013 [Aktual'nie Problemy Mediciny. Materialy ezhegodnoj itogovoj nauchno-prakticheskoj konferencii 22 janvarja 2013]. Grodno, 191–193 (in Bilorus).

Halilov, M.H., Zakirhodzhaev, S.J., 1983. K harakteristike nekotoryh patohimicheskih sdvigov v krovi, tkanjah pecheni i golovnogo mozga pry eksperimentalnoj alkogolnoj intoksikatcii. Voprosy Kliniki Alkogolizma. Tashkent, 38–41.

Hofer, T., Badouard, C., Bajak, E., Ravanat, J.L., Mattsson, A., Cotgreave, I.A., 2005. Hydrogen-peroxide causes greater oxidation in cellular RNA than in DNA. Biol. Chem. 386(4), 333–337.

Holobar, A., Farina, D., Gazzoni, M., Merletti, R., Zazula, D., 2009. Estimating motor unit discharge patterns from high-density surface electromyogram. Clin. Neurophysiol. 120(3), 551–562.

Hunter, R.J., Neagoe, C., Järveläinen, H.A., Martin, C.R., Lindros, K.O., Linke, W.A., Preedy, V.R., 2003. Alcohol affects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female rats. J. Nutr. 133(4), 1154–1157.

Iraklis, I., 2008. Chronically ischemic mouse skeletal muscle exhibits myopathy in association with mitochondrial dysfunction and oxidative damage. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 295(1), 290–296.

Kako, K.J., 1986. Membrane phospholipids and plasmalogens in the ischemic myocardium. Can. J. Cardiol. 2(3), 184–194.

Kiessling, K.H., Pilström, L., Bylund, A.C., Piehl, K., Saltin, B., 1975. Effect of chronic ethanol abuse on structure and enzyme activities of skeletal muscle in man. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 35(6), 601–607.

Lieber, L.R., Pedowitz, R.A., Friden, J., Gershuni, D.H., 1992. Decrease muscle speed. Strength and fatigability following two hours of tourniquet-induced ischemia. Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg. 26, 127–132.

Lusis, A.J., 2000. Atherosclerosis. Nature 407, 233–241.

Martin, F.C., Slavin, G., Levi, A.J., Peters, T.J., 1984. Investigation of the organelle pathology of skeletal muscle in chronic alcoholism. J. Clin. Pathol. 37(4), 448–454.

Motoharu, I., Yasuhiro, K., 2011. Morphologic changes in rat skeletal muscle after anterior tibial muscle and artery ligation. J. Clin. Welfare 10(8), 55–63.

Mrówczyn´ski, W., Celichowski, J., Krutki, P., Cabaj, A., Slawińska, U., Majczyński, H., 2011. Changes of the force-frequency relationship in the rat medial gastrocnemius muscle after total transection and hemisection of the spinal cord. J. Neurophysiol. 105, 2943–2950.

Murthy, G., Hargens, A.R., Lehman, S., Rempel, D.M., 2001. Ischemia causes muscle fatigue. J. Orthop. Res. 19(3), 436–440.

Nicolás, J.M., García, G., Fatjó, F., Sacanella, E., Tobías, E., Badía, E., Estruch, R., Fernández-Solà, J., 2003. Influence of nutritional status on alcoholic myopathy. Am. J. Clin. Nutr. 78(2), 326–333.

Nozdrenko, D.M., Motuzjuk, O.P., Zavodovs'kij, D.O., Stepanjuk, J.V., 2012. Ul'trastrukturni zminy miofibryl u ljudiny pry ishemichnij kontrakturi. Naukovyj Visnyk Volyns'kogo Nacional'nogo Universytetu imeni Lesi Ukrainki 2, 89–92.

Oba, T., Koshita, M., Yamaguchi, M., 1997. Ethanol enhances caffeine-induced Ca^{2+}release channel activation in skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. Am. J. Physiol. 272(2 Pt1), 622–627.

Ohlendieck, K., Harmon, S., Koll, M., Paice, A.G., Preedy, V.R., 2003. Ca^{2+} regulatory muscle proteins in the alcohol-fed rat. Metabolism 52(9), 1102–1112.

Patchenko, J.V., Saljutin, R.V., Dambrovs'kyj, D.B., Martynenko, S.I., 2011. Stan sudynnogo endoteliju ta gistologichni zminy m'jazovoi' tkanyny u hvoryh pry hronichnij ishemii'. Klinichna Hirurgija 3, 41–44.

Pendergast, D.R., York, J.L., Fisher, N.M., 1990. A survey of muscle function in detoxified alcoholics. Alcohol. 7(4), 361–366.

Pioterkiewicz, M., Celichowsci, J., 2007. Tetanic potentiation in motor units of rat medial gastrocnemius. Acta Neurobiol. Exp. 67, 35–42.

Podpalova, O.M., Nuryshhenko, N.J., Cejsljer, J.V., Peljuh, L.I., Andrejchenko, S.V., Martynjuk, V.S., 2012. Vplyv hronichnoi' alkogolizacii' shchuriv na stupin' destruktyvnogo porushennja skeletnyh m'jaziv [Effect of chronic alcoholisation of rats on skeletal muscle destructive shifts]. Tezy dokladov mezhdisciplinarnoj nauchnoj konferencii: "Adaptacionnye strategii zhyvyh system" [Interdisciplinary scientific conference "Adaptive Strategies of living systems"]. AR Crimea, 179 (in Ukraine).

Preedy, V.R., Peters, T.J., Adachi, J., Ahmed, S., Mantle, D., Niemela, O., Parkkila, S., Worrall, S., 2001. Pathogenic mechanisms in alcoholic myopathy. In: Alcohol in Health and Disease. International titisee symposium on health effects of alcohol intake, titisee Germany, 243–259.

Reid, M.B., 2008. Free radicals and muscle fatigue: Of ROS, canaries, and the IOC. Free Radic. Biol. Med. 44(2), 169–179.

Reilly, M.E., McKoy, G., Mantle, D., Peters, T.J., Goldspink, G., Preedy, V.R., 2000. Protein and mRNA levels of the myosin heavy chain isoforms I, IIa, IIx and IIb in type I and type II fibre predominant rat skeletal muscles in response to chronic alcohol feeding. J. Muscle Res. Cell Motil. 21(8), 763–777.

Rubin, E., Katz, A.M., Lieber, C.S., Stein, Puskin, S., 1976. Muscle damage produced by chronic alcohol consumption. Am. J. Pathol. 83(3), 499–516.

Soussi, B., Idström, J.P., Bylund-Fellenius, A.C., Scherstén, T., 1990. Dynamics of skeletal muscle energetics during ischemia and reperfusion assessed by *in vivo* 31P NMR. NMR Biomed. 3(2), 71–77.

Tupling, R., Green, H., Senisterra, G., Lepock, J., Mckee, N., 2001. Effects of ischemia on sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}

uptake and Ca^{2+} release in rat skeletal muscle. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 281(2), 224–232.
Vary, T.C., Nairn, A.C., Lang, C.H., 2004. Restoration of protein synthesis in heart and skeletal muscle after with drawal of alcohol. Alcohol Clin. Exp. Res. 28(4), 517–525.
Westerblad, H., Allen, D.J., 1991. Changes of myoplasmic calcium concentration during fatigue in single mouse muscle fibers. J. Gen. Physiol. 98(3), 615–635.
Zaugolnikov, V.S., Teplova, N.N., 2007. Rabdomioliz i sindrom pozitsionnoy ishemii. Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik 2, 71–73.
Zavodovs'kyj, D., Nozdrenko, D., Homa, O., Soroka, V., 2013. Zmina shvydkisno-sylovyh pokaznykiv skorochennja gomilkovogo m'jazu shhura za umov shtuchno vyklykanoi' vaskuljarnoi' ishemii'. Visnyk Kyi'vs'kogo Nacional'nogo Universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Biologija 63, 5–7.

Надійшла до редколегії 01.04.2014