

УДК 612.83:612.662.9:618.173–073.7/-076–085:615.2.1–092.9

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1038-1047](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1038-1047)

Родинський Олександр Георгійович доктор медичних наук, професор кафедри фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-8011-6104>

Селезньова Ольга Іванівна аспірант кафедри фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044

АНАЛІЗ БІОЕЛЕКТРИЧНИХ ЗМІН У НЕРВОВО - М'ЯЗОВОМУ КОМПЛЕКСІ ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Анотація. Результати проведених досліджень дали змогу виявити загальні закономірності змін, які відбуваються після формування метаболічного синдрому у нервовій тканині спинного мозку у молодих та старих щурів, що супроводжується у першу чергу, патологічним станом, при якому на клітинному рівні були доказово підтверджені змінами в показниках електрофізіологічних параметрів - порогу збудження, латентному періоду, хронаксії та рефрактерності. У нашому дослідженні ми дослідили, щодія метаболічного синдрому спричиняє суттєві зміни у функціонуванні нервово-м'язового комплексу, але ці зміни різні, частіше протилежні у двох експериментальних групах – тварин молодого та старого віку. А саме, у старих щурів, підвищений поріг збудження, хронаксія, латентний період при непрямому подразненні литкового м'яза у зрівнянні з тваринами контрольної групи. У експериментальній групі молодих щурів відмічався підвищення поріга збудження, але він різний - зліва більше, а справа – нижче, відносно контрольної г у молодих щурів. Хронаксія при непрямому подразненні достовірно зросла у старих щурів, але не синхронно, відносно контрольної групи. Тривалість викликаної відповіді залишилась без виражених змін, особливо у старих щурів, оскільки подразнення подвійними стимулами чітких відмінностей не продемонструвало при метаболічному синдромі, але при порушенні обміну речовин відбувається достовірно збільшення амплітуди, як у молодих та і у старих тварин, але більш виражений у першій експериментальній групі. За умов моделювання порушення обміну речовин при метаболічному синдромі розвиваються достовірні зміни зумовленої біоелектричної активності литкового м'яза, що проявляється у підвищенні збудливості, зменшенні ступеня синхронізації відповіді досліджуваного м'яза та в уповільненні його відповіді на непряме подразнення в групі старих тварин.

Ключові слова: метаболічний синдром, спинний мозок, хронаксія, рефрактерність.

Rodynskyi Oleksandr Georgiyovych Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Physiology, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-8011-6104>

Seleznyova Olga Ivanivna Graduate student of the Department of Physiology, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044

ANALYSIS OF BIOELECTRIC CHANGES IN THE NERVE - MUSCULAR COMPLEX UNDER THE CONDITIONS OF THE METABOLIC SYNDROME

Abstract. The results of the research made it possible to reveal the general patterns of changes that occur after the formation of the metabolic syndrome in the nervous tissue of the spinal cord in young and old rats, which is accompanied primarily by a pathological condition, which at the cellular level was evidenced by changes in electrophysiological parameters - excitation threshold, latent period, chronaxia and refractoriness. In our study, we investigated whether metabolic syndrome causes significant changes in the functioning of the neuromuscular complex, but these changes are different, often opposite, in two experimental groups - young and old animals. Namely, in old rats, the excitation threshold, chronaxia, latent period at indirect irritation of the calf muscle in comparison with animals of the control group is increased. In the experimental group of young rats, an increase in the excitation threshold was noted, but it was different - it was higher on the left, and lower on the right, relative to the control group in young rats. Chronoxia with indirect irritation increased reliably in old rats, but not synchronously, relative to the control group. The duration of the evoked response remained without pronounced changes, especially in old rats, since irritation with double stimuli did not show clear differences in metabolic syndrome, but in metabolic disorders there is a significant increase in amplitude, both in young and in old animals, but it is more pronounced in the first experimental groups. Under the conditions of modeling metabolic disorders in metabolic syndrome, reliable changes in the conditioned bioelectric activity of the calf muscle develop, which is manifested in increased excitability, a decrease in the degree of synchronization of the response of the studied muscle, and in a slowing of its response to indirect irritation in a group of old animals.

Keywords: metabolic syndrome, spinal cord, chronaxia, refractoriness.

Постановка проблеми. В екстремальній ситуації багато людей, насамперед з окремим типом психологічної реакції, схильні недооцінювати тяжкість пошкоджень від метаболічного синдрому і не звертати уваги на «незначне», на їхню думку, погіршення самопочуття та якості життя на фоні ожиріння та серцево-судинної патології.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Відповідно сучасним уявленням, метаболічний синдром – комплекс метаболічних, гормональних та клінічних порушень, які тісно асоційовані з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких лежить інсулінорезистентність (ІР) [1,2]. Наразі в якості компонентів метаболічного синдрому розглядають абдомінальне (вісцеральне) ожиріння [3,4], цукровий діабет та інші порушення толерантності до глюкози, артеріальну гіпертензію [5], атерогенну дисліпідемію, гіперурикемію, неалкогольну жирову хворобу печінки, гіперандрогенію і синдром полікістозних яєчників у жінок та гіпоандрогенію – у чоловіків [6,7], причому перелік патологічних станів, об'єднаних цим терміном, продовжує неухильно зростати.

Є низка досліджень змін функціонування спинного мозку та соматичних нервів після експериментального моделювання різних патологічних станів [8,9], та формування метаболічного синдрому, проте робіт, присвячених вивченню розвитку біоелектричної дисфункції на фоні порушення обміну речовин при метаболічному синдромі, нами не знайдено.

Мета нашої статті – проаналізувати динаміку змін біоелектричної активності нервово-м'язової системи за умов метаболічного синдрому.

Виклад основного матеріалу. Дослідження проводили на кафедрі фізіології Дніпровського медичного університету. У морфологічному дослідженні було задіяні 90 білих безпородних статевозрілих щура, але с різною вагою, враховуючи експериментальні групи – від 180 до 200 г. (контрольна група) та від 320 до 530 грам у експериментальних групах. Увесь період підготовки к експерименту та під час його проведення, щури знаходилися у віварії ДЗ"ДМУ", при температурі 20-25 С, вологості не менш 50%, у добре провітреному приміщенні та світовому режимі день / ніч, у стандартних пластикових клітках з розмірами, не більш п'яти особин у кожній при стандартному раціоні харчування у контрольної групі: добова потреба дорослої тварини становить у середньому 30-32 г (25 г сметанного корма, 5-7 г овочів (контрольна група) та щурів двох експериментальних груп годували дуже калорійною їжею для формування метаболічного синдрому у експерименті. Усі щури, які прийняли участь у експерименті, мали здоровий вигляд і були менш більш активними, але по різному, враховуючи ожиріння та цукровий діабет. Експериментальні тварини були розподілені на 2 експериментальні групи (молоді та старі групи щурів) по 30 об'єктів та по 20 об'єктів – у контрольної групі (їх було дві для кожної із експериментальних груп). Експеримент виконаний з дотриманням правил проведення робіт щодо експериментальних тварин, з додержанням принципів гуманності, викладених в директивах Європейського співтовариства та Гельсінкської декларації. Для наркозу вводили тіопентал натрію в дозі 50 мг/кг маси та після експерименту відпаровували сідничний нерв для дослідження біоелектричних змін у нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому. Відпрепарований сідничний нерв розміщували на біполярних подразнювальних електродах. Відведення потенціалу дії (ПД) від литкового м'яза, а також його пряме

подразнення здійснювали за допомогою двох голчастих електродів, які вводили безпосередньо в м'яз. Аналізували такі показники збудливості нервово-м'язової системи, як амплітуда, латентний період (ЛП), тривалість ПД, поріг (П) та хронаксія литкового м'яза. Явище рефрактерності аналізували шляхом непрямого подразнення парними стимулами з інтервалом від 1 до 20 мс, тривалістю 0,3 мс, інтенсивністю 2П. Дослідження проводили за допомогою стандартної електрофізіологічної апаратури (електростимулятор ЕСУ-2, підсилювач УБП 2-03, аналого-цифровий пристрій з реєстрацією та обробкою даних на комп'ютері). Отримані результати оброблені за допомогою статистичних методів з визначенням середнього (\bar{I}), помилки середнього (m), середньоквадратичного відхилення (σ) для подальшого аналізу за критерієм Стьюдента з визначенням рівня достовірності (p). Експерименти з лабораторними тваринами відповідали етичним вимогам Європейської конвенції з використання хребетних тварин для експериментів.

Встановлено, що в контрольних групах, їх було дві для молодих та старих щурів показник збудження литкового м'яза при його непрямому подразненні становила 100% ($n=20$), тоді як у тварин першої експериментальної групи – молоді щури ($n=30$), цей показник збудження при непрямому подразненні порівняно з контрольною групою (по 20 щурів у кожній контрольній групі) достовірно ($p<0,05$) зростає – зліва - до 161,32% та справа - до 56,60%; у старих щурів ($n=30$), зліва - 135,61%, справа – до 188,68%. Поріг збудження – це мінімальна сила подразника, достатня у тому, щоб викликати збудження клітини. У нашому дослідженні ми спостерігали у старих щурів більш виражений поріг збудження, що можливо, було пов'язано з виникненням у старих щурів - набряку нерву, мікросудинними пошкодженнями та порушеннями ультраструктури мембрани аксону, що в свою чергу призвело до збільшення мінімальної сили подразника у зрівнянні з молодими щурами (рис.1).

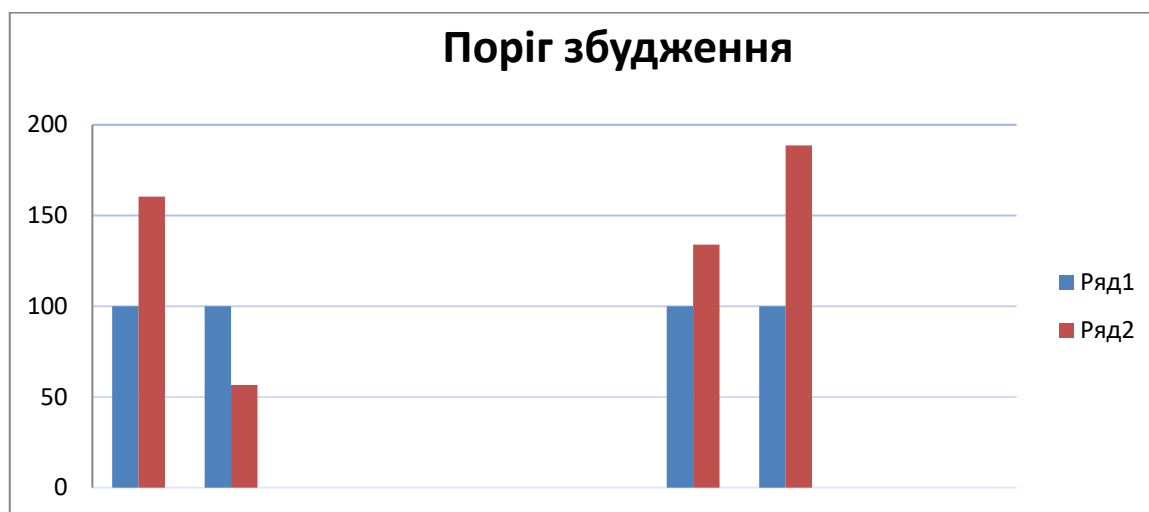


Рис. 1. Середні показники порогу збудження литкових м'язів білих щурів при їх непрямому подразненні. За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин при метаболічному синдромі.

Для оцінки часової динаміки збудження ми використовували метод хронаксиметрії. Хронаксія (мкс) – це мінімальний час, необхідний для того, щоб електричний струм вдвічі перевищував силу реобазис (найнижчої інтенсивності з невизначеною тривалості імпульсу, який стимулює м'язи або нерви), яка при непрямому подразненні була більш виражена у старих щурів. Так, в експериментальній групі старих щурів (n=30) показник хронаксії у молодих тварин був зменшений – зліва та справа, відносно контрольної групи, а у старих тварин другої експериментальної групи зліва був підвищений, а справа був таким же, як і справа у молодих щурів (рис.2). Результати дослідження засвідчили, що значення хронаксії литкового м'яза при непрямому подразненні відрізняються у молодих та старих тварин.

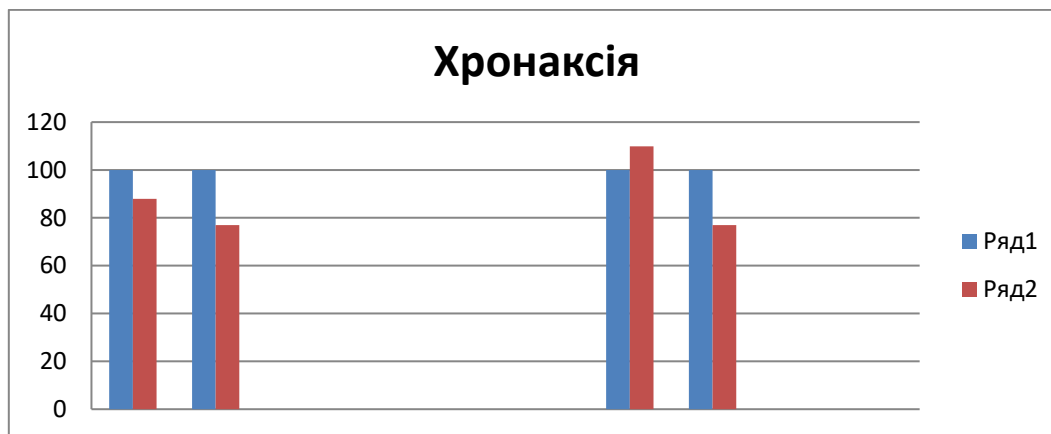


Рис. 2. Середні показники хронаксії викликаних відповідей литкових м'язів білих щурів при їх непрямому подразненні при метаболічному синдромі. За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин при метаболічному синдромі.

Ми проаналізували латентний період у двох експериментальних групах – молодих та старих щурів. Зафіксоване нами збільшення латентного періоду у експериментальній групі старих щурів (n=30) під час непрямой стимуляції литкового м'яза можна пояснити погіршенням аксонального транспортування та уповільненням проведення імпульсу нервовим волокном через порушення нормальної системи аксонів з деструктивними змінами фізичної організації аксолеми в умовах метаболічного синдрому та порушення обміну речовин. У експериментальній групі молодих щурів (n=30), спостерігається зменшення латентного періоду, що вірогідно, викликано підвищенням збудливості нервової системи через збільшення рівня гормонів - глюкокортикоїдів у відповідь на стрес, який був більш виражений у молодих щурів, викликаний порушенням обміну речовин при метаболічному синдромі (рис.3).

У нашому дослідженні в групі молодих щурів (n=30) більше та в групі старих щурів (n=30) менше, спостерігалось збільшення амплітуди викликаной

відповіді литкового м'язу, достовірно ($p < 0,05$) відносно двох контрольних груп (блакитний стовбур) ($n=20$), ($n=20$) (рис.4).

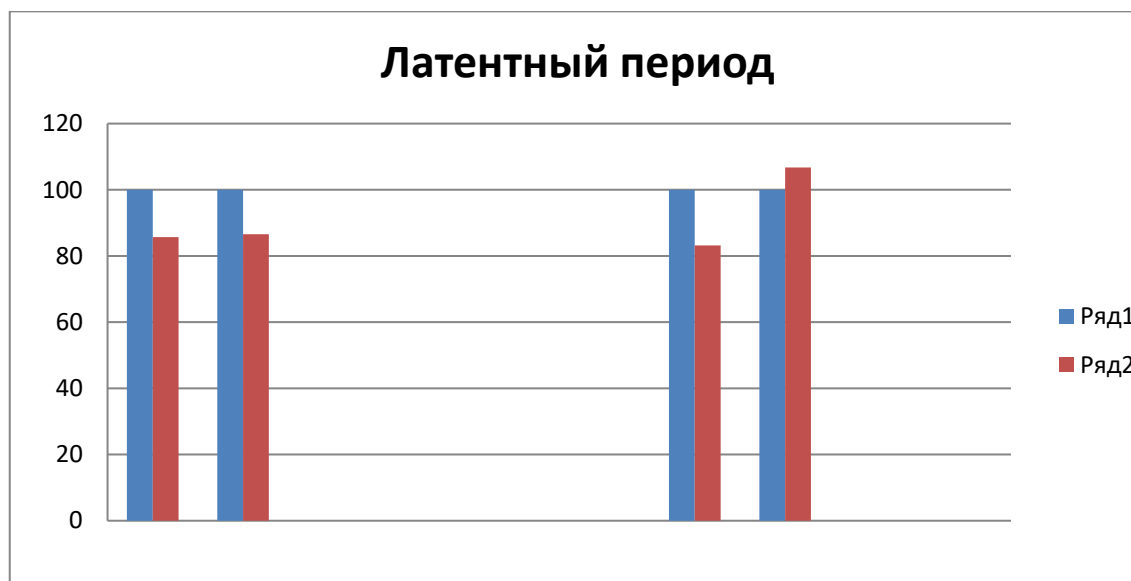


Рис. 3. Середні показники латентного періоду литкових м'язів білих щурів при їх непрямому подразненні при метаболічному синдромі. За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин при метаболічному синдромі.



Рис.4. Середні показники амплітуди викликаної дії литкових м'язів білих щурів при їх непрямому подразненні при метаболічному синдромі. За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин при метаболічному синдромі.

Аналіз загальної тривалості викликаної відповіді свідчить, що у контрольній групі він становив ($n=20$) -100% і майже не змінювався у експериментальній групі старих щурів ($n=30$) та залишалась майже на тому ж рівні (100 -102%).



Рис. 5. Середні показники тривалості викликаної відповіді литкових м'язів білих щурів при їх непрямому подразненні. За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин при метаболічному синдромі.

Тривалість викликаної відповіді залишилась без виражених змін, особливо у старих щурів, оскільки подразнення подвійними стимулами чітких відмінностей не продемонструвало при метаболічному синдромі (рис. 6). Подразнення пачками з 10 стимулів з метою дослідження функціональної стійкості нервово-м'язового синапсу продемонструвало збільшення максимально граничної частоти подразнення без трансформації ритму, при чому, ймовірно, максимальні зміни відбувались у експериментальної групи – старих щурів (червоний колір), а у експериментальної групи молодих щурів функціональна мобільність нервово-м'язового апарату майже не змінювалась при метаболічному синдромі у зрівнянні з контрольною групою. Так, якщо у тварин контрольної групи ($n=20$) середнє значення лабільності становило від 55 до 500 Гц, то у піддослідних тварин у старих щурів ($n=30$) червона крива, показник був підвищене відносно тварин контрольної групи двічі – від 55 до 150 Гц та від 150 до 200 Гц, а к 500 Гц знижувався, а у молодих щурів – підвищився незначно від 150 до 250 Гц та на протязі всього періоду більш збігався з показниками контрольної групи. При стимуляції сідничного нерва парними стимулами із заданими часовими інтервалами (від 1 до 20 мс) реєстрували зміни в динаміці фаз рефрактерності відповідей литкового м'яза. З одного мс і до 3,5 мс було виявлено достовірне ($p<0,05$) збільшення рефрактерності у експериментальної групи старих щурів (червона крива) та зменшення у експериментальної групі молодих щурів (блакитна крива) відносно контрольної групи (рис. 6).

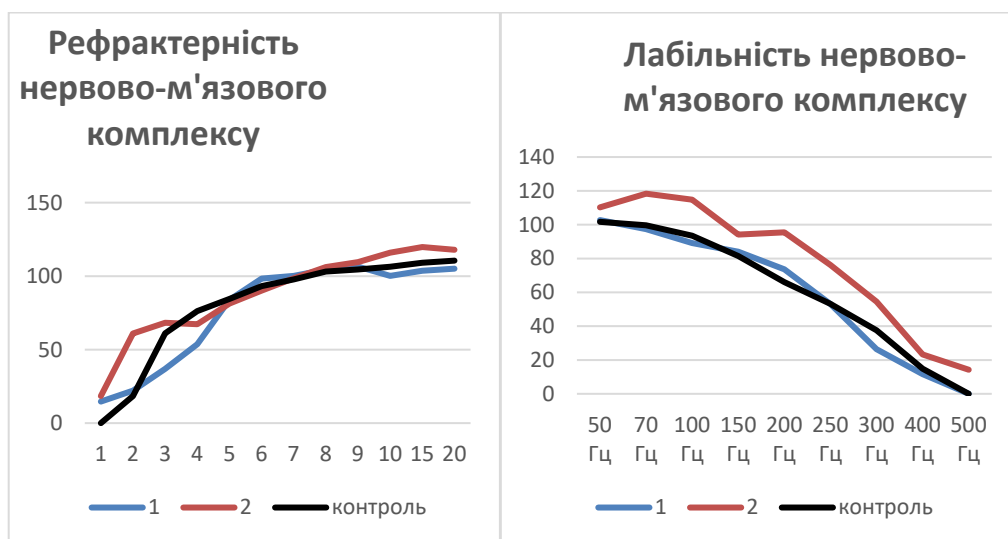


Рис.6. Середні показники рефрактерності і лабільності нервово – м'язового комплексу литкових м'язів білих щурів при їх непрямому подразненні при метаболічному синдромі.

Так, отримані дані свідчать про те, що при порушенні обміну речовин можуть викликати тривалі патофізіологічні зміни, що призводять до дефіциту основних синаптичних властивостей. Так, посмуговані м'язи продемонстрували тенденцію до зростання збудливості у експериментальній групі старих щурів (червона крива), які на наш погляд, з гіперкальціємією спочатку (а у нервно – м'язовому синапсі за допомогою іонів кальцію виділяється ацетилхолін, який є медіатором нервового збудження при метаболічному синдромі, з порушенням обміну речовин) та з 1,5 до 1,9 – знижується збудження різнопорогових нейромоторних одиниць, відносно контрольної групи, що нами інтерпретувалось, як період зі зниженим показником кальцію, а потім к нормалізації цього збудження у тварин усіх груп. А у молодих щурів (блакитна крива) причиною змін амплітуди може бути збільшення початкового трансмембранного потенціалу через зниження концентрації позаклітинного кальцію, викликаного підвищеним рівнем глюкокортикоїдів (рис.7).

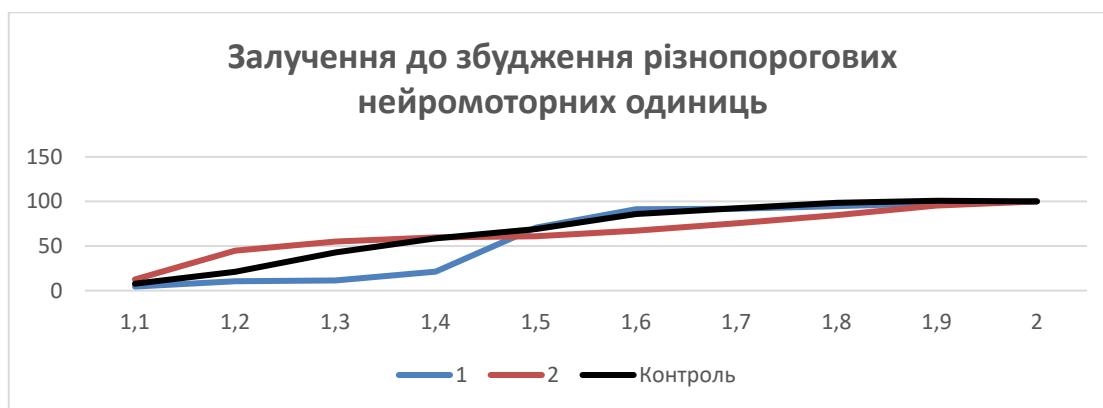


Рис.7. Середні показники залучення до збудження різнопорогових нейромоторних одиниць литкових м'язів білих щурів при їх непрямому подразненні при метаболічному синдромі.

Подразнення пачками з 10 стимулів з метою дослідження функціональної стійкості нервово-м'язового синапсуможе свідчити про швидке виснаження пулу медіатора у пресинаптичних нервових закінченнях через зниження швидкості його відновлення чи сповільнення вивільнення ацетилхоліну у синаптичну щілину, можливо, через зниження вхідного кальцієвого струму.

Висновки. Таким чином, отримані дані свідчать про те, що при порушенні обміну речовин можуть викликати тривалі патофізіологічні зміни, що призводять до дефіциту основних синаптичних властивостей. Так, ми бачимо, що дія метаболічного синдрому спричиняє суттєві зміни у функціонуванні нервово-м'язового комплексу, але ці зміни різні, частіше протилежні у двох експериментальних групах – тварин молодого та старого віку. А саме, у старих щурів, підвищений поріг збудження, хронаксія, латентний період при непрямому подразненні литкового м'яза у зрівнянні з тваринами контрольної групи. У експериментальній групі молодих щурів відмічався підвищення поріга збудження, але він різний - зліва більше, а справа – нижче, відносно контрольної у молодих щурів. Хронаксія при непрямому подразненні достовірно зросла у старих щурів, але не синхронно, відносно контрольної групи. Тривалість викликаної відповіді залишилась без виражених змін, особливо у старих щурів, оскільки подразнення подвійними стимулами чітких відмінностей не продемонструвало при метаболічному синдромі. Метаболічний синдром призводить до змін фаз рефрактерності, відбувається достовірне збільшення амплітуди, як у молодих та і у старих тварин, але більш виражений у молодих тварин. За умов моделювання порушення обміну речовин при метаболічному синдромі розвиваються достовірні зміни зумовленої біоелектричної активності литкового м'яза, що проявляється у підвищенні збудливості, зменшенні ступеня синхронізації відповіді досліджуваного м'яза та в уповільненні його відповіді на непряме подразнення в групі старих тварин.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідити корелятивні зв'язки різних медіаторів при метаболічному синдромі.

Література:

1. Lee W. MicroRNA, Insulin Resistance, and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24):16215.
2. El-Sehrawy AA, State O, Elzehery RR, Mohamed AS. Insulin Resistance and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Premenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res.* 2021;53(2):100-104.
3. Kalmykova Y, Kalmykov S, Bismak H, Beziazychna O, Okun D. Results of the use of physical therapy for metabolic syndrome according to anthropometric studies. *Journal of Human Sport and Exercise.* 2021;16(2):333-347.
4. Shalitin S, Giannini C. Obesity, Metabolic Syndrome, and Nutrition. *World Rev Nutr Diet.* 2022;125:41-63.
5. Бондаренко ОО., Сорочка МІ. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції – від повного заперечення до всесвітнього визнання проблеми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018;3:13-19.

6. Iafrate M, Ermacora C, Morlacco A, Dal Moro F, DI Vincenzo A, Rossato M. Metabolic syndrome and andrological diseases. *Panminerva Med.* 2022;64(3):324-328.

7. Cohen DJ, Giaccagli MM, Herzfeld JD, González LN, Cuasnicú PS, Da Ros VG. Metabolic syndrome and male fertility disorders: Is there a causal link? *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1057-1071.

8. Родинський О. Г. Електрофізіологічний аналіз збудливості нервово-м'язового комплексу за умов експериментальної менопаузи / О. Г. Родинський, С. С. Ткаченко, О. В. Мозгунов // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – № 3. – С. 7–13.

9. Toran-Allerand C. Estrogen receptors co localize with low-affinity nerve growth factor receptors in cholinergic neurons of the basal fore brain / C. Toran-Allerand, R. Miranda, W. Bentham // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – P. 4668–4672.

References:

1. Lee W. MicroRNA, Insulin Resistance, and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24):16215.

2. El-Sehrawy AA, State O, Elzehery RR, Mohamed AS. Insulin Resistance and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Premenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res.* 2021;53(2):100-104.

3. Kalmykova Y, Kalmykov S, Bismak H, Beziazychna O, Okun D. Results of the use of physical therapy for metabolic syndrome according to anthropometric studies. *Journal of Human Sport and Exercise.* 2021;16(2):333-347.

4. Shalitin S, Giannini C. Obesity, Metabolic Syndrome, and Nutrition. *World Rev Nutr Diet.* 2022;125:41-63.

5. Bondarenko OO., Sorochka MI. Metabolichnyy syndrom: dovhyy shlyakh evolyutsiyi – vid povnoho zaperechennya do vsesvitn'oho vyznannya problemy. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymental'noyi medytsyny.* 2018;3:13-19. [in Ukrainian].

6. Iafrate M, Ermacora C, Morlacco A, Dal Moro F, DI Vincenzo A, Rossato M. Metabolic syndrome and andrological diseases. *Panminerva Med.* 2022;64(3):324-328.

7. Cohen DJ, Giaccagli MM, Herzfeld JD, González LN, Cuasnicú PS, Da Ros VG. Metabolic syndrome and male fertility disorders: Is there a causal link? *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22(4):1057-1071.

8. Rodyns'kyy O. H. Elektrofiziolohichnyy analiz zbudlyvosti nervovo-m'yazovoho kompleksu za umov eksperymental'noyi menopauzy / O. H. Rodyns'kyy, S. S. Tkachenko, O. V. Mozhunov // *Eksperymental'na ta klinichnafiziolohiya i biokhimiya.* – 2014. – № 3. – С. 7–13. [in Ukrainian].

9. Toran-Allerand C. Estrogen receptors co localize with low-affinity nerve growth factor receptors in cholinergic neurons of the basal fore brain / C. Toran-Allerand, R. Miranda, W. Bentham // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – P. 4668–4672