

N. Molchaniuk, Senior Researcher, Ph. D.
State institution "The Filatov institute of eye diseases and tissue therapy
of the national academy of medical sciences of Ukraine", Odessa. Ukraine

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE VESSELS AND CAPILLARIES OF THE CHOROID AND IN THE RETINA OF RATS CAUSED BY A MIXTURE OF ALCOHOLS (40% ETHANOL AND 100% METHANOL)

We study the ultrastructure of blood vessels and capillaries of the choroid (CO), retina's pigment epithelium (RPE), its photoreceptor cells, ganglion cells, shoots of Muller cells of rats, that surround them, after intraperitoneal injection of a mixture of alcohols (40% ethanol and 100% methanol) in a 3:1 ratio and separately pure methanol (the methanol dose in each group was 0.75 g/kg rat body weight) in a PEM-100-01 electron microscope (Ukraine) in the period from 1 h 10 min to 14 days after the alcohol injection. It was shown that the most sensitive structures to the toxic effect of a mixture of alcohols were endothelial cells of CO and RPE cells. Pathological changes in RPE cells consist in alteration of mitochondria, in destruction of the elements of the smooth endoplasmic reticulum and other organelles, in alignment of folds on the basal side of the cell and in the destruction of apical microvilli. Significant destructive changes in its cells were not as early as 1 h 10 min after injection. In the dynamics of the study 1 h 10 min to 14 days the phenomenon of hydropic dystrophy and elements of destruction of organelles in the studied cells gradually progressed with simultaneous enhancement in the cells of the compensatory-restorative processes. After the injection of pure methanol, pathological changes in the choroid retina area and in the retina are unidirectional except for the first 3 hours. Ethanol potentiates the toxic effect of methanol in the initial observation terms and leads to deeper damage to the rat CO and RPE ultrastructure. The leading place in the amplification of pathological changes in the investigated structures, after injection of the alcohols' mixture, is given to methanol.

Keywords: ultrastructure, blood vessels, capillaries, choroid, retina.

УДК: 577.3

О. Подпалова, асист.
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ДИНАМІКА СКОРОЧЕННЯ СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ

Алкогольна міопатія вважається багатofакторною хворобою. Механізми, що ведуть до розвитку патології м'язів при надмірному споживанні алкоголю, мають декілька варіантів реалізації. Хронічний прийом алкоголю і гостра алкогольна інтоксикація здатні знижувати швидкість білкового синтезу, у тому числі і міофібрилярних білків, призводять як мінімум до двох функціональних змін показників скорочувальних процесів: збільшення часу релаксації та неадекватної, некоректної реалізації м'язевого скорочення. Хронічне зловживання алкоголем сприяє погіршенню здатності м'язів до скорочення, зокрема зменшення сили та механокінетичних параметрів скорочення, що може бути наслідком порушення ультраструктурної організації міоцитів та їхньої атрофії, оскільки етанол здатний безпосередньо взаємодіяти з мембранними структурами міоцитів. Порушення цілісності мембранних структур та підвищення активності Ca^{2+} -АТФази призводять до зміни гомеостазу кальцію і порушення скоротливої функції м'язів. Ознакою алкогольної міопатії також є слабкість скелетних м'язів, яка зумовлена зменшенням відносної маси скоротливих білків – міозину, десміну, актину і тропоніну, і скоротливих – титіну й небуліну, адже етанол і ацетальдегід виступають потужними інгібіторами синтезу міофібрилярних і саркоплазматичних білків. Метою дослідження було порівняти динаміку параметрів скорочення скелетних м'язів алкоголізованих щурів при застосуванні електростимуляції з різним часом релаксації. У першій серії експерименту ми провели стимуляцію *m.tibialis* щурів електричними імпульсами тривалістю 2, 3, 4, 5 секунд з періодом релаксації 30 с. У наступній серії експериментів ми збільшили час релаксації до 1 хв, у даних стимуляційних умовах міопатичні м'язи виявляють тенденцію до збільшення часу релаксації, а не до якісної або кількісної зміни динаміки їхніх скоротливих процесів.

Ключові слова: етанол; алкоголь; міопатія; скорочення; релаксація; динаміка.

Вступ. Алкоголізм є однією з першорядних медико-соціальних проблем сучасного суспільства. Хворі на алкоголізм помирають, як правило, не від алкогольної хвороби, а від супутніх захворювань і розладів. Раніше вважалося, що скелетні м'язи є стійкими до дії ушкоджуючих факторів, у тому числі етилового спирту і його метаболітів. Як виявилось, довготривалий вплив алкоголю викликає зміни навіть у скелетних м'язах, які раніше вважалися досить стійкими до дії зовнішніх факторів [1, 2]. Встановлено, що ускладнення алкоголізму супроводжується розвитком алкогольних міопатій у біля 60% хворих [3]. Алкогольна міопатія, яка зустрічається у хронічних алкоголіків, представляє собою сукупність метаболічних і біомеханічних змін у скелетних м'язах. Хронічне зловживання алкоголем є однією з причин загальної дисфункції скелетних м'язів, їх атрофії із супутньою втратою м'язової маси і, як наслідок, порушення рухливості кінцівок загалом. Алкоголь порушує усі ланки обміну речовин м'язової і кісткової тканин [4]. Значні незворотні зміни, що відбуваються у кістковій і м'язовій тканинах, є результатом дії алкогольної інтоксикації, яка призводить до порушення живлення тканин.

Складність молекулярних механізмів м'язового скорочення та, ймовірно, їхня недостатня вивченість нерідко не дозволяє пояснити багато чого з того великого експериментального матеріалу, що був накопичений при дослідженні механічних реакцій цілого м'яза. Вод-

ночас феноменологічний підхід до аналізу механічних властивостей м'язу дозволяє, зокрема, емпіричним шляхом встановити дуже важливі співвідношення між реальними макроскопічними параметрами стану м'язу, такими як сила, довжина й рівень поступаючої до м'яза еферентної активності. Феноменологічний рівень опису м'язової динаміки в багатьох випадках виявляється цілком достатнім при аналізі центральних процесів регуляції рухової активності [5–7].

Метою дослідження було порівняння динаміки параметрів скорочення скелетних м'язів алкоголізованих щурів при застосуванні електростимуляції з різним часом релаксації. Для реєстрації сили скорочення використовували тензометричну установку, створену на кафедрі біофізики Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Матеріали та методи дослідження. Для індукції хронічної алкогольної інтоксикації, щурам протягом 30 днів ентерогастрально вводили 40% етиловий спирт (отриманий шляхом розведення 96% етилового спирту дистильованою водою), з розрахунку 2 мл/100 г маси тіла тварини, використовуючи епідуральний катетр: G 18 ("BBraun", Німеччина). Інтактним щурам, для отримання гомогенності стресових реакцій, в асептичних умовах і з дотриманням умов антисептики, ентеро-

гастрально вводився еквівалентний об'єм стерильної дистильованої води.

Під час підготовки до гострого експерименту, анестезію здійснювали введенням тіопенталу натрію. Ініціація наркотичного сну тіопенталом натрію (40 мг/кг, підтримуюча доза – 0,1 мг/ 100 г, швидкість введення – 5–10 мл/хв). Для реєстрації сили скорочення використовували тензометричну установку, створену на кафедрі біофізики Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Даний пристрій являв собою комплекс датчиків сили та довжини, температурного датчика, комплексу АЦП-ЦАП, персонального комп'ютера, стереотаксичного станку СЕЖ – 4, модульного біопідсилювача УБМ. Для зовнішнього механічного впливу на м'яз застосовували сервокерований механостимулятор, який був створений на основі електромагнітного двигуна, на рухливій частині якого були змонтовані датчики сили й довжини. Дослідження динамічних властивостей м'язового скорочення проводили в умовах активації м'язу з використанням методу модульованої стимуляції еферентів.

Стимуляцію здійснювали електричними імпульсами прямокутної форми тривалістю 2 мс, сформованими за допомогою генератора імпульсів, керованим АЦП, через платинові електроди. Тривалість стимуляційного сигналу варіювала від 2 до 6 с залежно від умов досліду. Характеристики стимулюючого сигналу задавали програмно й передавали з комплексу АЦП-ЦАП на генератор. Паралельний візуальний контроль стимулюючого сигналу здійснювали за допомогою осцилографа.

Для реєстрації зміни довжини препарату використовували систему, виготовлену на основі комплексу фотоелектронного помножувача, тріохпроменевого квантового генератору та системи рухомих фіксаналів. Збурення навантаження здійснювали лінійним електромагнітним двигуном. Крок зміщення електромагнітного двигуна становив 1 В/мм. Власна податливість механостимулятора становила ~ 5 мкН/мм. Пристрій рухомо фіксували на блоці установки за допомогою системи мікрomanipуляторів, навпроти датчика довжини, що дозволяло орієнтувати положення датчика паралельно відносно камери з досліджуванним препаратом. Датчик сили та механостимулятор були з'єднані зворотнім зв'язком. Така сервосистема дозволяла здійснювати дискретний контроль сили та довжини в будь-який момент скорочення об'єкту. Власна податливість сервосистеми пристрою складала ~ 0,01 град/Н.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Statistica 8.0 ("StatSoft", США). Перевірку вибірок на їхню приналежність до нормально розподілених генеральних сукупностей здійснювали за допомогою критерію Шапіро–Вілکا. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами вибірок використовували U-критерій Манна-Вітні. Достовірними вважалися відмінності при $p \leq 0,05$. Результати представлені як середнє арифметичне $\pm$ похибка середнього ($M \pm m$) і вказана кількість дослідів (n).

Експериментальні групи тварин. Для дослідження були використані здорові щурі-самці лінії *Wistar*, масою 150–200 г. Протокол дослідження був затверджений комісією з питань біоетики СНУ імені Лесі Українки згідно з правилами "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях" [8], і норм біомедичної етики згідно із Законом України № : 3446 – IV 21.02.2006 р., м. Київ, "Про захист тварин від жорстокого поводження" з проведенням медико-біологічних досліджень.

Алкоголізацію тварин здійснювали за методикою [9] в авторській модифікації. Тварин відбирали на основі їх індивідуальної схильності до споживання розчину етилового спирту, що оцінювалась протягом двох тижнів щоденним вимірюванням кількості спожитого 5 %-го розчину алкоголю.

Кожну експериментальну групу становили щури (20 тварин), що, перебуваючи в умовах вільного вибору, віддавали перевагу розчину алкоголю з першого дня тестування. Кількість споживаного спирту колилася від 15 мл і вище на тварину. Після тестування для експериментальних тварин наступні два тижні концентрацію етилового спирту поступово підвищували від 5 до 36 % (з кроком у 10%) і у подальшому не змінювали. Хронічну алкоголізацію тварин здійснювали протягом 2, 4, 6, та 8 місяців.

Для кожної експериментальної групи була своя контрольна група (6 тварин), що складалась із тварин, які демонстрували повну відмову від споживання алкоголю і яких утримували в аналогічних умовах віварію протягом строку експерименту.

Результати та їх обговорення. Хронічне зловживання алкоголем сприяє погіршенню здатності м'язів до скорочення, зокрема зменшення сили та механокінетичних параметрів скорочення, що може бути наслідком порушення ультраструктурної організації міоцитів та їх атрофії. Етанол здатний безпосередньо взаємодіяти з мембранними структурами міозитів [10] і призводити до порушення роботи й функції ферментних систем саркомери, зокрема, зниження активності Na^+/K^+ -АТФ-ази і підвищення Ca^{2+} -АТФ-ази. Порушення цілісності мембранних структур та підвищення активності Ca^{2+} -АТФази призводять до зміни гомеостазу кальцію і порушення скоротливої функції м'язів. На додаток до механічних змін у м'язах за міопатії виявлено порушення у метаболізмі білка усього організму, оскільки скелетні м'язи становлять 40% від маси тіла, та синтезу білків міофібрил зокрема, що негативно впливає на функціональний стан скелетних м'язів. Зазначено, що у людей, у яких підтверджено хронічний алкоголізм, синтез білків може знижуватися на 27–15 %. При цьому зменшується як відносна маса скоротливих білків – міозину, десміну, актину і тропоніну та структурних – титіну й небуліну, що ускладнює взаємодію актину й міозину, так і знижується інтенсивність їх біосинтезу. Етанол та його похідні сприяють розвитку окисного стресу, який призводить до зростання кількості АФК і, як наслідок, відбуваються редукція клітинних механізмів захисту, зміни стану мембран м'язів та пошкодження структурних білків, ДНК і РНК. Виражений інтенсивний синтез АФК у мітосомальній системі органел впливає на процес окиснення жирних кислот і підвищує ПОЛ, що є характерною ознакою ішемічного ушкодження.

У першій серії експерименту ми провели стимуляцію *m.tibialis* щурів електричними імпульсами тривалістю 2, 3, 4, 5 секунд. З періодом релаксації 30 с. Слід зауважити, що в нативних м'язах достовірних змін м'язової динаміки не відбувається протягом 2–3 год. У даному випадку ми бачимо яскраво виражене падіння максимальних значень сили і довжини як із збільшенням тривалості стимуляційного імпульсу, так і зі збільшенням часу проведення експерименту. Тривалість експерименту складала 30 хв, після досягнення яких падіння сили і довжини становило від 90 до 100 % (рис. 1.). Слід зауважити, що плавне падіння сили і довжини при стимуляції 2 с імпульсами переходять в хаотичну флуктуаційну нестабільну зміну м'язової динаміки при стимуляції 4 і 5 с. В даному випадку практично неможливо розділити

стаціонарну і динамічну фазу скорочення внаслідок високоамплітудних флуктуацій як довжини, так і сили. Після 30 хв стимуляції м'яз переходить у фізіологічну

ригідність, не відповідаючи зміною динаміки на стимуляційний сигнал.

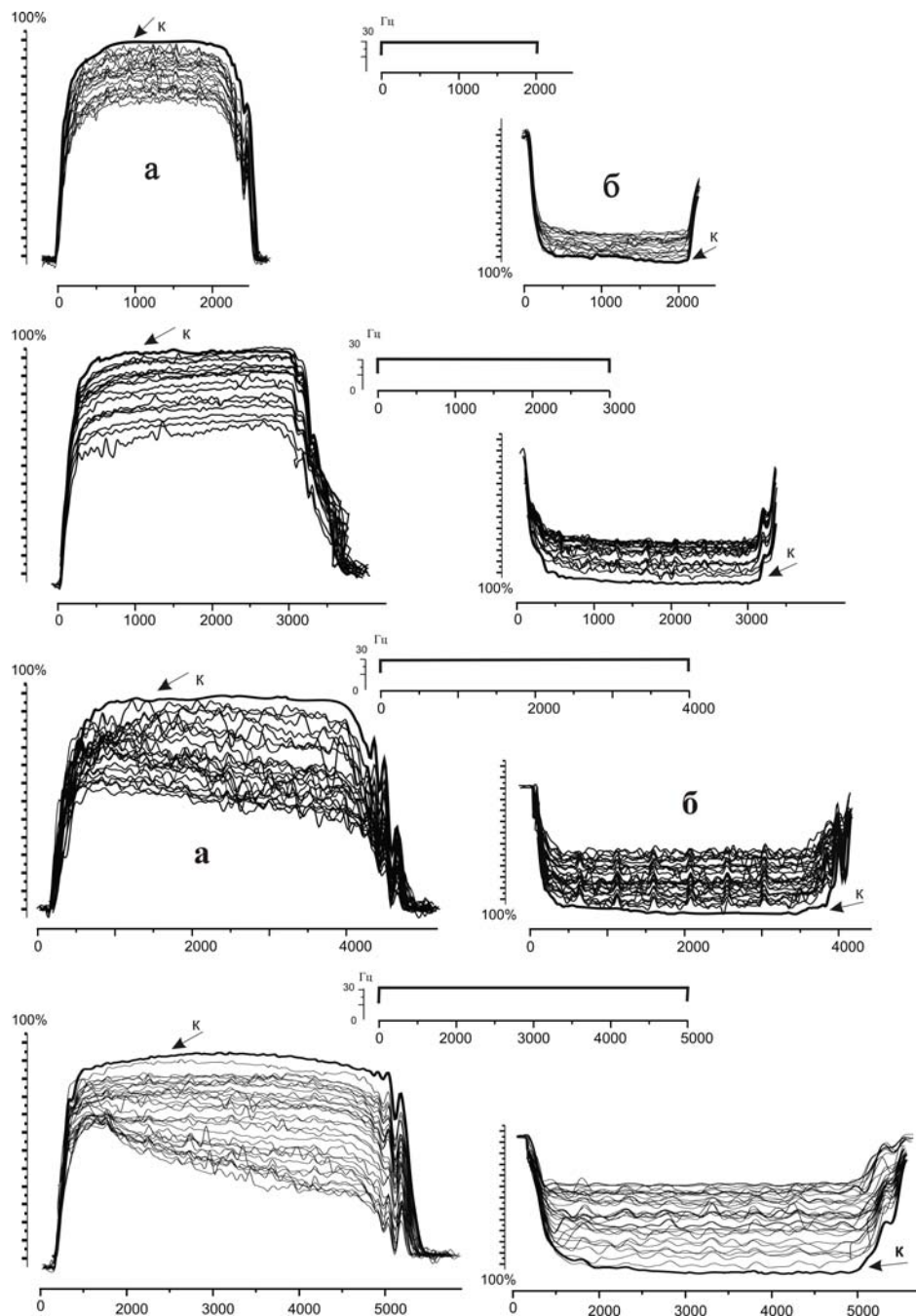


Рис. 1. Зміна динаміки параметрів скорочення m.tibialis алкоголізованих щурів при застосуванні модульованої електростимуляції з часом релаксації 30 с.

К – контроль значення динамічних параметрів. Вихідний рівень.

а – зміна сили скорочення, б – зміна довжини м'яза

У наступній серії експериментів ми збільшили час релаксації до 1 хв. У цьому випадку контрольний м'яз не проявляв тенденції до зміни динамічних параметрів (прояву втомних ефектів) протягом 6–8 год. З рисунка 2 видно, що із збільшенням часу релаксації зменшується падіння динамічних параметрів. У цьому випадку ми спостерігаємо зміну динаміки скорочення по довжині, що не перевищує 50% змін від норми. По силі не перевищує 40%. У цьому випадку слід відзначити відсутність ригідності, яка спостерігалася раніше про-

тягом проведення всього експерименту. Флуктуаційні зміни динаміки скорочення при 3 і 4-секундній стимуляції були помітні менше і виявляли тенденцію до періодичності. При збільшенні часу релаксації до 5 хв будь-яких достовірних змін у динаміці скорочення м'язів алкоголізованих щурів не виявлялося. Таким чином, можна стверджувати, що в даних стимуляційних умовах міопатичні м'язи виявляють тенденцію до збільшення часу релаксації, а не до якісної або кількісної зміни динаміки її скоротливих процесів.

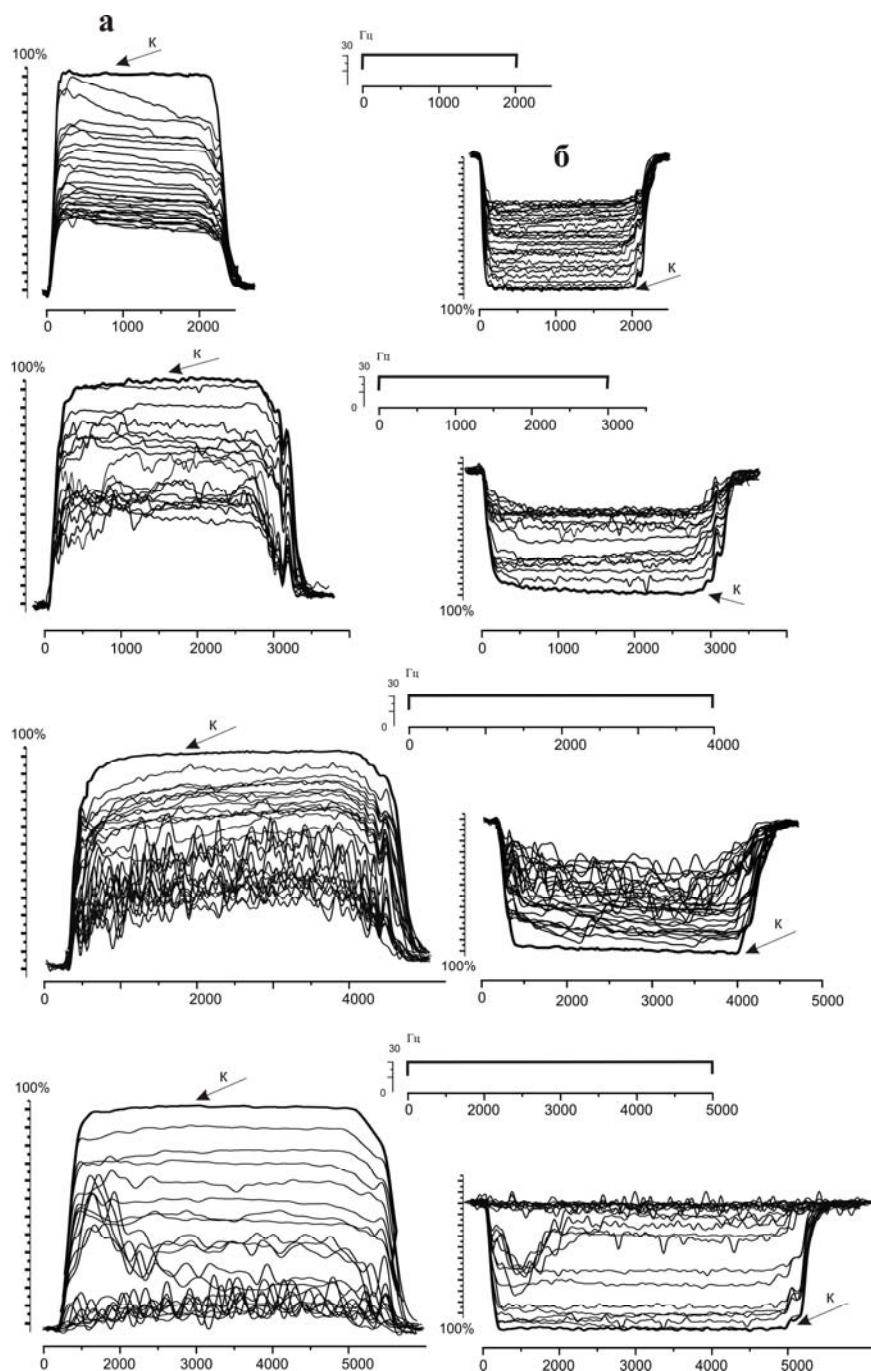


Рис. 2. Зміна динаміки параметрів скорочення *m.tibialis* алкоголізованих щурів при застосуванні модульованої електростимуляції з часом релаксації 1 хв.

К – контроль значення динамічних параметрів. Вихідний рівень.

а – зміна сили скорочення, б – зміна довжини м'яза

Виявлені зміни розвитку силової відповіді та механокінетичних параметрів тетанічних скорочень м'яза є результатом значних біохімічних порушень, які відбуваються за алкогольної міопатії. Насамперед внаслідок зниження припливу крові артеріальними судинами зменшується доставка до м'яза кисню, поживних і регуляторних речовин, що призводить до численних іонних та метаболічних змін. В нормальних фізіологічних умовах незначна частина АТФ використовується для підтримки мембранного потенціалу та розподілу іонів, проте за нестачі кисню процеси окисного фосфорилування та електронтранспортні ланцюги мітохондрій інгібуються, а мембранний потенціал знижується. Це в свою чергу призводить до зниження синтезу АТФ та збільшення

кількості неорганічних фосфатів і АДФ. З функціональної точки зору ці дані вказують на те, що значна кількість високоенергетичних фосфатних сполук витрачається ушкодженою м'язовою клітиною на підтримку гомеостазу, як наслідок, порушення обміну речовин призводить до значного зростання втомлюваності м'яза.

Виснаження клітинних енергетичних субстанцій, особливо розпад АТФ, призводить до різкого порушення гомеостазу і втрати іонного градієнта через клітинні мембрани. Водночас спостерігається накопичення НАД, лактату та H^+ , і, відповідно, підкислення рН внутрішньої та позаклітинного середовища. Зниження продукції АТФ пригнічує діяльність Na^+-K^+-ATP ази, що призводить до зростання концентрації внутрішньоклітинного Na^+ , і, як

наслідок, внутрішньоклітинного Ca^{2+} . Отже, підвищений вміст K^+ спричиняє затримку генерації ПД, і, відповідно, його поширення по Т – трубочках. Можна припустити, що при алкогольної міопатії, іонні зміни погіршують здатність м'яза реагувати на електричні імпульси, оскільки втрату здатності м'яза до скорочення пов'язують з деполяризацією мембранних систем міоцитів і порушенням внутрішньоклітинної провідності, що перешкоджає розвитку збудження і призводить до його згасання.

Сила скорочення м'яза залежить і від кількості поперечних актино-міозинових містків, які утворилися під час скорочення, кількість яких, насамперед обумовлена: концентрацією іонів кальцію в міоплазмі та енергетичним забезпеченням скорочення. Зниження її може бути зменшення кількості поперечних містків залучених у скорочення або зменшенням сили їхнього зв'язку. Модулятором цих процесів є рівень концентрації іонів вільного саркоплазматичного Ca^{2+} у міоплазмі. Головним депо Ca^{2+} в скелетних м'язах є саркоплазматичний ретикулум (СР), він забезпечує вихід кальцію в цитозоль, після надходження ПД, що забезпечує взаємодію міозину й актину. Як зазначалося, за алкогольної міопатії зростає кількість цитозольного Ca^{2+} . У результаті цього підвищується проникність саркоплазматичного ретикула для іонів Ca^{2+} , одночасно зі зменшенням швидкості його акумуляції в СР. Можна припустити, що надлишок Ca^{2+} призводить до порушення механізмів Ca^{2+} -опосередкованої функціональної сигналізації, а саме пригнічення здатності Ca^{2+} зв'язуватись із тропоніном-С, від чого залежить швидкість молекулярної взаємодії актину і міозину. Коливання рівнів вільного Ca^{2+} в міоцитах є ключовим чинником скорочення і розслаблення м'яза й загалом впливають на кінетику розвитку сили. Водночас, на звільнення іонів Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикула впливає виснаження запасів глікогену у скелетних м'язах, внаслідок чого порушуються механізми ресинтезу АТФ. Нестача АТФ, яка може бути спричинена дефіцитом креатинфосфокіназного шляху або накопиченням недоокиснених продуктів під час гліколізу, призводить до зміщення рН саркоплазми у кислий бік, що, в свою чергу, гальмує активність гліколітичних ферментів і спричинює швидкий розвиток втоми під час експерименту. Крім того, однією з ознак алкогольної міопатії є слабкість скелетних м'язів, яка обумовлена зменшенням відносною маси скоротливих білків – міозину, десміну, актину і тропоніну, і скоротливих – титіну й небуліну, адже етанол і ацетальдегід виступають потужними інгібіторами синтезу міофібрилярних і саркоплазматичних білків.

Висновки. Отже, з огляду на отримані результати, можна зробити висновок, що алкогольна міопатія призводить до значних морфологічних і функціональних змін. Причиною таких порушень є виснаження клітинних енергетичних субстанцій, особливо розпад АТФ, що призводить до різкого порушення гомеостазу і втрати іонного градієнта через клітинні мембрани, а також зменшує кількість поперечних актин-міозинових містків, які утворюються під час скорочення. Патологічні зміни опосередковуються дією вільних радикалів кисню, які пошкоджують клітинні компоненти, зокрема сарколеми та мітохондрій, на фоні пригнічення антиоксидантних систем організму.

З представлених даних видно, що, збільшуючи час релаксації м'яза алкоголізованих щурів, ми можемо практично повністю усунути ефекти, викликані алкогольною міопатією. Перед нами стояло завдання визна-

чити ефекти, які не усуваються збільшенням релаксації і можуть бути чіткими маркерами змін, рівня, викликані алкогольною міопатією, і дозволять якісно описати отримані ефекти. Таким чином, наші результати показують, що алкоголізація щурів 6–8 місяців призводить до збільшення часу релаксації для можливості адекватної м'язової відповіді на стимуляційні пули.

Список використаних джерел:

1. Fernandez-Sola J. Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease / J. Fernandez-Sola, V.R. Preedy, C.H. Lang et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2007. – Vol. 31. – P. 1953–1962.
2. Vary T.C. Restoration of protein synthesis in heart and skeletal muscle after withdrawal of alcohol / T.C. Vary, A.C. Nairn, C.H. Lang. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2004. – Vol. 28. – P. 517–525.
3. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. / R. Estruch, J.M. Nicolas, E. Villegas et al. // *Alcohol Alcohol.*, 1993. – Vol. 28. – P. 543–550.
4. Oba T. Differential contribution of clinical amounts of acetaldehyde to skeletal and cardiac muscle dysfunction in alcoholic myopathy / T. Oba, Y. Maeno, K. Ishida // *Curr. Pharm. Des.*, 2005. – Vol. 11, N 6. – P. 791–800.
5. Chronic alcohol feeding impairs hepatic translational initiation by modulating eIF2 and eIF4E / C.H. Lang, D. Wu, R.A. Frost et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 1999. – P. 805–814.
6. Structural characterization of the binding of myosin ADP-P_i to actin in permeabilized rabbit psoas muscle / Xu Sengen, Gu Jin, B. Belknap et al. // *Biophys. J.*, 2006. – Vol. 91, № 9. – P. 3370–3382.
7. De La Cruz E.M. Kinetic and equilibrium analysis of the myosin ATPase / E.M. de la Cruz, E.M. Ostap // *Meth. Enzymol.* – 2009. – Vol. 455. – P. 157–192.
8. The influence of complex drug cocarbit on the nerve conduction velocity in nerve tibialis of rats with diabetic polyneuropathy / D.N. Nozdrenko, S.M. Berehovi, N.S. Nikitina et al. // *Res. Article – Biomed. Res.*, 2018. – Vol. 29, Issue 19. – P. 3629–3634.
9. Бардина Л.П. Метаболическая адаптация к алкоголю у крыс, различающихся по предпочтению этанола воде / Л.П. Бардина, В.И. Сатановская // *Вопросы медицинской химии*, 1999. – 45, № 2. – С. 117–122.
10. Ethanol inhibits skeletal muscle cell proliferation and delays its differentiation in cell culture / J. Garrica, E. Adanero, J. Fernandez-Sola et al. // *Alcohol & Alcoholism.*, 2000. – Vol. 35 (3). – P. 236–241.

References (Scopus):

1. Fernandez-Sola J., Preedy V.R., Lang C.H. et al. Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2007. – V. 31. – P. 1953–62.
2. Vary T.C., Nairn A.C., Lang C.H. Restoration of protein synthesis in heart and skeletal muscle after withdrawal of alcohol // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2004. – V. 28. – P. 517–525.
3. Estruch R., Nicolas J.M., Villegas E., Junque A., Urbano-Marquez A. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men // *Alcohol Alcohol.* – 1993. – V. 28. – P. 543–550.
4. Oba T., Maeno Y., Ishida K. Differential contribution of clinical amounts of acetaldehyde to skeletal and cardiac muscle dysfunction in alcoholic myopathy // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11, N 6. – P. 791–800.
5. Lang C.H., Wu D., Frost R.A., Jefferson L.S., Vary T.C., Kimball S.R. Chronic alcohol feeding impairs hepatic translational initiation by modulating eIF2 and eIF4E // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 1999. – P. 805–814.
6. Sengen Xu, Jin Gu, Belknap B. et al. Structural characterization of the binding of myosin ADP-P_i to actin in permeabilized rabbit psoas muscle // *Biophys. J.* – 2006. – Vol. 91, № 9. – P. 3370–3382.
7. De La Cruz E.M., Ostap E.M. Kinetic and equilibrium analysis of the myosin ATPase // *Meth. Enzymol.* – 2009. – Vol. 455. – P. 157–192.
8. Nozdrenko D.N., Berehovi S.M., Nikitina N.S., Stepanova L.I., Beregova T.V. and Ostapchenko L.I. The influence of complex drug cocarbit on the nerve conduction velocity in nerve tibialis of rats with diabetic polyneuropathy // *Research Article – Biomedical Research (2018) Volume 29, Issue 19. P.3629-3634*
9. Бардина Л.П., Сатановская В.И. Метаболическая адаптация к алкоголю у крыс, различающихся по предпочтению этанола воде // *Вопросы медицинской химии*, 1999. – 45, № 2. – С. 117–122.
10. Garrica J.; Adanero, E.; Fernandez-Sola, J.; Urbano-Marquez, A.; Cusso, R. Ethanol inhibits skeletal muscle cell proliferation and delays its differentiation in cell culture // *Alcohol & Alcoholism.* – 2000. – Vol. 35 (3). – P. 236-241.

Надійшла до редколегії 07.10.19

Отримано виправлений варіант 08.11.19

Підписано до друку 08.11.19

Received in the editorial 07.10.19

Received revised version on 08.11.19

Signed in the press on 08.11.19

О. Подпалова, ассист.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ДИНАМИКА СОКРАЩЕНИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Алкогольная миопатия считается многофакторной болезнью. Механизмы, ведущие к развитию патологии мышц при чрезмерном потреблении алкоголя, имеют несколько вариантов реализации. Хронический прием алкоголя и острая алкогольная интоксикация способны снижать скорость белкового синтеза, в том числе и миофибриллярных белков, приводит как минимум к двум функциональным изменениям показателей сократительных процессов: увеличение времени релаксации и неадекватной, некорректной реализации мышечного сокращения. Хроническое злоупотребление алкоголем способствует ухудшению способности мышц к сокращению, в частности уменьшению силы и механокинетических параметров сокращения, что может быть следствием нарушения ультраструктурной организации миоцитов, их атрофии, поскольку этанол способен напрямую взаимодействовать с мембранными структурами миоцитов. Нарушение целостности мембранных структур и повышение активности Ca^{2+} -АТФазы приводят к изменению гомеостаза кальция и нарушению сократительной функции мышц. Признаком алкогольной миопатии также является слабость скелетных мышц, которая обусловлена уменьшением относительной массы сократительных белков – миозина, десмина, актина и тропонина, и сократительных – титина и небулина, ведь этанол и ацетальдегид выступают мощными ингибиторами синтеза миофибриллярных и саркоплазматического белков. Целью исследования было сравнение динамики параметров сокращения скелетных мышц алкоголизованных крыс при применении электростимуляции с разным временем релаксации. В первой серии эксперимента мы провели стимуляцию *m.tibialis* крыс электрическими импульсами длительностью 2, 3, 4, 5 секунд. С периодом релаксации 30 с. В следующей серии экспериментов мы увеличили время релаксации до 1 мин. В данных стимулирующих условиях миопатические мышцы обнаруживают тенденцию к увеличению времени релаксации, а не к качественному или количественному изменению динамики ее сократительных процессов.

Ключевые слова: этанол; алкоголь; миопатия; сокращения; релаксация; динамика.

O. Podpalova, assist.

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

MUSCLE CONTRACTIONS DYNAMICS DURING CHRONIC ALCOHOLIZATION

Alcoholic myopathy is considered a multifactorial disease. The mechanisms leading to the development of muscle pathology in the case of excessive alcohol consumption have several implementation options. Chronic alcohol intake and acute alcohol intoxication can to reduce the rate of protein synthesis, including myofibrillar proteins, leading to at least 2 functional changes in contractile processes: increased relaxation time and inadequate, incorrect muscle contraction. Chronic alcohol abuse contributes to the impairment of muscle contraction, including the reduction of the force and mechanokinetic parameters of contraction, which may be the result of the ultrastructural organization disruption of myocytes and their atrophy, because ethanol is able to interact directly on membrane structures. Impaired membrane structures and increased Ca^{2+} -ATPase activity lead to changes in calcium homeostasis and impaired muscle contractile function. Alcohol myopathy is also represents by skeletal muscles weakness, which is caused by a decrease of the relative weight of myosin, desmin, actin and troponin, titin and nebulin, as ethanol and acetaldehyde act like as potent inhibitors of synthesis of myofibrillar and sarcoplasmic proteins. The purpose of the study was to compare the dynamics of the parameters of skeletal muscle contraction of alcoholic rats using electrical stimulation with different relaxation times. In the first series of the experiment, we performed stimulation of *m.tibialis* rats with electrical pulses of 2.3.4.5 seconds. With a relaxation period of 30 s. In the next series of experiments, we increased the relaxation time to 1 min. In these stimulating conditions, myopathic muscles tend to increase the relaxation time rather than qualitatively or quantitatively change the dynamics of its contractile processes.

Keywords: ethanol; alcohol; myopathy; contraction; relaxation; dynamics.

УДК 577.352.4:581.43

М. Рудницька, асп., Т. Палладіна, д-р біол. наук, проф.
Інститут ботаніки імені М. Г. Холодного НАН України, Київ, Україна

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ МЕТІУРУ ТА ІВІНУ НА ВАКУОЛЯРНИЙ $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ АНТИПОРТЕР КЛІТИН КОРЕНЯ *ZEА МАУС L.* ЗА УМОВ СОЛЬОВОГО СТРЕСУ

Оскільки кальцій відіграє важливу роль у регуляції процесів росту і розвитку рослинного організму, а також формуванні специфічної фізіологічної реакції на дію різних стресових факторів, виконуючи функцію вторинного месенджера, метою роботи було вивчити вплив гетероциклічних препаратів Метіуру та Івіну на $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ антипортер у вакуолярні клітини кореня *Zea mays L.* за умов сольового стресу. Для цього корені проростків кукурудзи гібриду Остреч СВ експонували в присутності 0,1 М хлориду натрію протягом 1 та 10 діб. Вакуолярні мембрани отримували із гомогенату коренів кукурудзи шляхом центрифугування в подвійнастом градієнті в сахарозі. Активність $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ антипортера оцінювали за шходом центрифугування в дотриманні іонів кальцію в інкубаційне середовище, виражаючи в $\Delta F\%$ на мг протеїну за хвилину. Встановлено, що за контрольних умов гетероциклічні препарати Метіур та Івін не впливають на активність $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ -антипортера у вакуолярних мембранах кореня кукурудзи і істотно не сприяють розвитку стрес-реакції у рослин. Однак за умов сольової експозиції проростків кукурудзи було виявлено протилежно направлений вплив препаратів Метіуру та Івіну на активність $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ -антипортера в мембранах вакуолей кореня. За умов тривалої сольової експозиції Метіур підвищує активність $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ -антипортера у вакуолярній мембрані кореня, а Івін, навпаки, знижує її, що може бути пов'язано з хімічним складом цих гетероциклічних препаратів. Отримані результати вказують на те, що солепротекторна дія гетероциклічного препарату Метіур може бути зумовлена також і його впливом на функціональну активність $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ -антипортера у вакуолярній мембрані кореня кукурудзи.

Ключові слова: $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ антипортер, вакуолярна мембрана, корінь, кукурудза, засолення, Метіур, Івін.

Вступ. Ca^{2+} відіграє важливу роль у процесах регуляції росту, розвитку рослинного організму та формуванні специфічної фізіологічної реакції на дію різних стресових факторів, виконуючи функцію вторинного месенджера [1]. Ця функція забезпечується функціонуванням системи Ca^{2+} -залежної трансдукції сигналів, що починається з підвищення концентрації Ca^{2+} в цитоплазмі ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$) та активації відповідних протеїнів [2]. На-

ступним етапом є відновлення концентрації цього йону в цитоплазмі, до початкового рівня, порядку 100-200 нмоль/л, оскільки довготривала висока концентрація Ca^{2+} може викликати цитотоксичні ефекти: агрегацію протеїнів і нуклеїнових кислот, осадження фосфатів, порушення цілісності мембран в результаті високої реакційної здатності Ca^{2+} [3]. У генерації Ca^{2+} -сигналів і підтримці його клітинного гомеостазу вирішальну роль