



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123155

(13) C2

(51) МПК

A61B 5/05 (2021.01)

G01L 1/22 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2018 03639

(22) Дата подання заявки: 05.04.2018

(24) Дата, з якої є  
чинними права  
інтелектуальної  
власності:

(41) Публікація 27.08.2018, Бюл.№ 16  
відомостей про  
заявку:

(46) Публікація 24.02.2021, Бюл.№ 8  
відомостей про  
державну реєстрацію:

(72) Винахідник(и):  
Ноздренко Дмитро Миколайович (UA),  
Заводовський Данило Олександрович  
(UA)

(73) Володілець (володільці):

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА  
ШЕВЧЕНКА,

вул. Володимирська, 60, м. Київ, 01033 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:  
Зай С. Динаміка скорочення м.  
gastrocnemius medialis щурів при хронічній  
алкоголізації / С. Зай, Т. Матвієнко, В.  
Білобров, С. Парадізова, Д. Вулицька, О.  
Мотузюк // Науковий вісник  
Східноєвропейського національного  
університету імені Лесі Українки. - 2017. - №  
7(356). - С. 237-243  
Зай С. Зміна швидкісно-силових параметрів  
скорочення musculus soleus щурів при  
хронічній алкоголізації / С. Зай, В. Білобров,  
Д. Вулицька, О. Ноздренко, О. Абрамчук, О.  
Мотузюк // Науковий вісник  
Східноєвропейського національного  
університету імені Лесі Українки. - 2017. -  
№. 13 (362). - С. 90-97  
Мельничук О. А. Зміна показників  
тетанічного скорочення ішемізованого м.  
soleus в щурів з хронічною алкогольною  
інтоксикацією / О. А. Мельничук, О. П.  
Мотузюк, С. Є. Швайко // Фізіологічний  
журнал. - 2015. - Т. 61. - № 3. - С. 81-89  
Sacanella E. et al. Chronic alcoholic  
myopathy: diagnostic clues and relationship  
with other ethanol-related diseases / E.  
Sacanella, J. Fernandez-Sola, M. Cofan, J. M.  
Nicolas, R. Estruch, E. Antunez, A. Urbano-  
Marquez // QJM: An International Journal of  
Medicine. - 1995. - Vol. 88. - №. 11. - P.  
811-817  
UA 61291 U, 11.07.2011

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТУВАННЯ АЛКОГОЛЬНОЇ МІОПАТІЇ ТЕНЗОМЕТРИЧНИМ ШЛЯХОМ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу діагностування алкогольної міопатії тензометричним шляхом, згідно з яким до досліджуваного м'яза прикріплюють тензодатчик та електроди міостимулятора і

UA 123155 C2

через зовнішні електроди міостимулятора проводять шість циклів (I-VI) електростимуляції та отримання відповіді м'яза під час кожної електростимуляції кожного з циклів (I-VI), в якому кожен з циклів (I-VI) включає п'ять електростимуляцій, при кожній із яких досягають частоти стимуляційного сигналу 50 Гц, між електростимуляціями кожного циклу забезпечують релаксаційний проміжок та після кожного з циклів (I-VI) роблять перерву у 5 хвилин. По характеру відповіді м'яза на цикли електростимуляції діагностують наявність алкогольної міопатії.

Винахід належить до галузі біофізики, а саме до способів оцінки функціонального стану скелетних м'язів тензометричним способом фіксації механокінетичних параметрів його роботи.

Дослідження фундаментальних аспектів роботи м'язової системи за паталогічних станів та розробка на основі розуміння перебігу їх патогенезу діагностичних та терапевтичних способів вимагає усебічного та поліметодичного вивчення проблематики. При аналізі паталогічних станів які стосуються скелетних м'язів важливо фіксувати зміни у механокінетиці м'язової роботи, адже м'язове скорочення - основа функція м'язової тканини, отже зміна в її виконання є інтегративним відображенням функціонального стану самого м'язу. У прикладному аспекті зміни у механокінетиці м'язового скорочення є маркерами, у тому числі й паталогічних процесів які зачіпають скелетний м'яз.

Широко розповсюдженою скелетно-м'язовою патологією є хронічна алкогольна міопатія (ХАМ), що є одним з частих проявів алкогольної хвороби який зустрічається у пацієнтів з хронічною етаноловою інтоксикацією в 40-60 % випадків. Клінічні симптоми у вигляді нижнього проксимального парепарезу (неврологічний синдром, що охоплює дві кінцівки та характеризується непроходженням нервових сигналів і ослабленням м'язової активності) в поєднанні з гіпотрофією м'язів нижніх кінцівок призводять до порушення ходи і подальшої інвалідизації пацієнтів, що робить вивчення даної проблеми актуальним як з медичної, так і з соціальної точки зору. В даний час патогенез ХАМ залишається до кінця невивченим. В якості причин виникнення даного стану розглядаються глибокі багаторівневі порушення ростових і синтетичних процесів в м'язах. Визначальним механізмом їх розвитку, ймовірно, є зниження синтезу білка в м'язових волокнах.

Наразі в медицині для діагностування алкогольної міопатії, окрім біохімічного аналізу крові, використовують електроміографію, рентген та біопсію. Однак, найдостовірніший спосіб - біопсія - є складною, кошовною та інвазивною процедурою. Тому нові та точні способи діагностування такого важкого захворювання як алкогольна міопатія можуть мати велике практичне використання з одного боку як потенційно самостійні діагностичні заходи, з іншого як доповнення до існуючих задля більш точного та достовірного діагностування м'язових патологій за різних ступенів тяжкості травм та на різних етапах патогенезу.

Загальноновизнаним достовірним способом в діагностиці ХАМ вважають проведення біопсії проксимальних м'язів з подальшим імуногістохімічним і морфометричним досліджень з метою типування різних ізоформ важких ланцюгів міозину в м'язових волокнах і оцінки площі їх поперечного перерізу [Ю. Казанцева, Н. Щеглова, О. Зиновьева "Алкогольная миопатия: вопросы патогенеза и подходы к лечению". ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия 2012. Выпуск 3; Режим доступу: [http://umedp.ru/articles/alkogolnaya\\_miopatiya\\_voprosy\\_patogeneza\\_i\\_podkhody\\_k\\_lecheniyu.html](http://umedp.ru/articles/alkogolnaya_miopatiya_voprosy_patogeneza_i_podkhody_k_lecheniyu.html)]. Даний спосіб діагностування на основі прямої біопсії м'язової тканини базується на далі наведених принципах. М'язові волокна поділяють на два типи в залежності від того, які ізоформи важких ланцюгів скорочувального білка міозину в них синтезуються. Переважання того чи іншого типу ізоформ важких ланцюгів міозину визначає швидкість, силу м'язового скорочення і метаболічний тип його енергетичного забезпечення. Наявність атрофічного процесу підтверджується за допомогою вимірювання площі м'язових волокон різних типів і порівняння отриманих результатів з результатами аналогічних вимірювань в групі контролю (здорові добровольці). Більшість досліджень показало, що у осіб з хронічною алкогольною міопатією визначається переважне зменшення розмірів м'язових волокон II типу (швидкі гліколітичні і окислювально-гліколітичні волокна), в той час як волокна I типу залишаються відносно інтактними. Для ХАМ також характерно те, що атрофічні зміни м'язових волокон не супроводжуються некрозом і явищами запальної інфільтрації.

Недоліком даного способу діагностування ХАМ є його інвазійність з одного боку, а з іншого те, що в ньому взагалі не враховуються зміни у виконанні основної функції скелетно-м'язової тканини - зміни у механокінетиці скорочення, яка є інтегративним показником функціонального стану скелетного м'язу. А саме зміни механокінетики м'язового скорочення є вкрай чутливим до найменших паталогічних станів які зачіпають скелетний м'яз, як показано на прикладі діагностування ішемічної травми скелетних м'язів в нашому попередньому патенті "Спосіб оцінки рівня ішемічного ушкодження скелетних м'язів способом модульованої електростимуляції" № 119974 від 25.10.2017.

Найбільш близькою до запропонованого способу діагностування ХАМ за сукупністю суггевих ознак та напрямку діагностичного підходу є голкова міографія [Daube J., Rubin D. Needle electromyography. Muscle Nerve. 2009, 39(2):244-270. doi: 10.1002/mus.21180.], що є стандартним способом діагностування міопатій. Діагностику проводять за допомогою концентричного голчастого електроду, введеного у рухову точку м'язу (допустимий радіус - не більше 1 см для

великих м'язів і 0,5 см для дрібних). Реєструють потенціали рухових одиниць (РО) - ПРО. Багаторазові голчасті електроди попередньо стерилізують в автоклаві або за допомогою інших способів стерилізації. Одноразові стерильні голчасті електроди розкривають безпосередньо перед дослідженням м'язу. Після введення електрода в повністю розслаблений м'яз і кожний раз при його переміщенні стежать за можливою появою спонтанної активності. Реєстрацію ПРО переводять при мінімальному довільному напруженні м'язи, що дає змогу ідентифікувати окремі ПРО. Відбирають 20 різних ПРО, дотримуючись певної послідовності переміщення електрода в м'язі. При оцінці стану м'язу проводять кількісний аналіз виявленої спонтанної активності. Аналізують параметри зареєстрованих потенціалів різних РО.

Як продемонстровано способом голкової міографи за ХАМ спостерігається зменшення середньої тривалості ПРО (потенціалів рухових одиниць) та збільшення числа їх середньої та максимальної амплітуди - усі ці три ознаки є характерні для первинно-м'язових патологій [Ю. Казанцева, О. Зиновьева, Б. Шенкман, Н. Щеглова, Е. Лысенко "Вопросы диагностики и патогенеза хронической алкогольной миопатии". Нервно-мышечные болезни. 2013. Выпуск 2. С. 35-38; Режим доступу: <http://nmb.abvpress.ru/jour/article/viewFile/47/43>].

Недоліком даного способу є те, що він вимагає багаторазового інвазивного втручання (більше 20 введень електродів внутрішньом'язово для кожного м'язу) і дає лише опосередковане уявлення про прогресування механокінетичних змін у роботі скелетного м'язу, адже відомо, що ПРО у різних людей залежно від віку, фізичної активності та ряду інших факторів будуть сильно різнитися, до того ж характеристики ПРО та механокінетична характеристика відповідного скорочення не є лінійно залежними величинами, що сильно ускладнює діагностичне використання способу для остаточного встановлення діагнозу особливо на початкових стадіях патогенезу м'язових патологій.

Отже спосіб діагностування даної м'язової патології шляхом міографії є інвазивним і таким, за якого не враховуються зміни які відбуваються у виконанні основної функції м'язу - скороченні.

В основу винаходу поставлено задачу, яка полягає в створенні неінвазивного способу діагностування алкогольної міопатії тензометричним шляхом - способу який дозволить ідентифікувати ХАМ спираючись на зміни в виконанні основної функції скелетних м'язів - скорочення. Даний спосіб має спиратися на зміну біомеханічних параметрів скорочення скелетних м'язів які є інтегративним показником морфо-функціонального стану скелетних м'язів і є маркером чутливим до всіх етапів (навіть початкових) розвитку патологічних станів, що доведено на прикладі ішемічних травм м'язової тканини у патенті "Спосіб оцінки рівня ішемічного ушкодження скелетних м'язів способом модульованої електростимуляції" № 119974 від 25.10.2017.

Поставлена задача досягається шляхом створення способу діагностування ХАМ тензометричним шляхом який базується на фіксації патологічних закономірностей у механокінетиці відповідей скелетного м'язу на частотно-модульовану електричну стимуляцію за розвитку ХАМ. Запропонований спосіб діагностування ХАМ вимагає наступної послідовності дій:

1) До обраного для проведення діагностики м'язу через зовнішні електроди міостимулятора подають тетанічний стимуляційний сигнал частотою 50 Гц тривалістю 4 секунди, стимуляцію повторюють 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 30 секунд, а механокінетичну відповідь м'язу фіксують тензодатчиком.

2) Через 5 хвилин після завершення дій описаних в пункті 1, через зовнішні електроди міостимулятора подають тетанічний стимуляційний сигнал частотою 50 Гц тривалістю 4 секунди, стимуляцію повторюють 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 5 хвилин, а механокінетичну відповідь м'язу фіксують тензодатчиком.

3) Через 5 хвилин після завершення дій описаних в пункті 2, через зовнішні електроди міостимулятора подають тетанічний стимуляційний сигнал частотою 50 Гц тривалістю 2 секунди, якому передуює фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 3 секунди, стимуляцію повторюють 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 30 секунд, а механокінетичну відповідь м'язу фіксують тензодатчиком.

4) Через 5 хвилин після завершення дій описаних в пункті 3, через зовнішні електроди міостимулятора подають тетанічний стимуляційний сигнал частотою 50 Гц тривалістю 4 секунди, якому передуює фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 1 секунду, стимуляцію повторюють 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 30 секунд, а механокінетичну відповідь м'язу фіксують тензодатчиком.

5) Через 5 хвилин після завершення дій описаних в пункті 4, через зовнішні електроди міостимулятора подають тетанічний стимуляційний сигнал частотою 50 Гц тривалістю 2 секунди, якому передуює фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 3

секунди, стимуляцію повторюють 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 5 хвилин, а механокінетичну відповідь м'язу фіксують тензодатчиком.

б) Через 5 хвилин після завершення дій описаних в пункті 5, через зовнішні електроди міостимулятора подають тетанічний стимуляційний сигнал частотою 50 Гц тривалістю 4 секунди якому передують фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 1 секунду, стимуляцію повторюють 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 5 хвилин, а механокінетичну відповідь м'язу фіксують тензодатчиком.

Запропонований спосіб діагностування базується на виявленні двох сукупностей механокінетичних закономірностей характерних для м'язу за ХАМ:

1) Реалізація тетанічного скорочення

За тетанічної стимуляції (електричної стимуляції яка викликає тетанічне скорочення) силова відповідь м'язу залежить від тривалості релаксаційних інтервалів між стимуляційними пулами. За тетанічної частоти стимуляції тривалістю 2-6 секунд при міжстимуляційних проміжках 30 секунд усі силові криві переходять в хаотичну флюктуаційну нестабільну зміну м'язової динаміки при стимуляції (у здорового м'язу, за такого режиму роботи, силова крива залишається стабільно-незмінною протягом декількох годин). В даному випадку практично неможливо розділити стаціонарну і динамічну фазу скорочення внаслідок високоамплітудних флюктуацій як довжини, так і сили. Після 30-ти хвилин стимуляції за ХАМ м'яз переходить у фізіологічну регідність, не відповідаючи зміною динаміки на стимуляційний сигнал. За збільшення часу релаксації м'язу - механокінетичні параметри скорочення м'язу наближалися до контрольних значень. За часу релаксації між стимуляційними пулами 5 хвилин динаміка утримання стаціонарного стану (тетанічного скорочення) не відрізнялися від контрольних значень - "здоровий м'яз". За часу релаксації між 30 секундами та 5 хвилинами спостерігається зміна лінійно залежна від часу між двома описаними типами силових відповідей.

Механограма роботи м'язу за ХАМ з характерними флюктуаціями наведена на Фігурі 1: 1 - прямокутна тетанічна стимуляція тривалістю 4 секунди; 2 - механограма силової відповіді м'язу; 3 - механограма зміни довжини м'язу; 4 - контролі (без патології).

2) Реалізація зміни рівня силової відповіді у дотетанічній фазі скорочення

За дотетанічних стимуляцій з часом релаксації між стимуляційними пулами у 30 секунд відсутня чітка розмежованість дотетанічного скорочення та тетануса, також наявні яскраво виражені флюктуації. Чим менший час дотетанічної стимуляції тим гірше виражена розмежованість фаз скорочення. Також добре помітна тенденція до збільшення часу досягнення тетануса м'язом з кожною наступною стимуляцією та зі зменшенням часу дотетанічної стимуляції. Має місце тенденція до зменшення сили кожного наступного м'язового скорочення. При збільшенні часу релаксації від 30 секунд до 5 хвилин, за тривалості дотетанічної стимуляції 2 секунди вихід на стаціонарний рівень силової відповіді м'язів за ХАМ аналогічний контрольному "здоровий м'яз". За зменшення часу дотетанічної стимуляції до 1 секунди вихід м'язу на стаціонарний стан займає більше 1 секунди. Відповідь м'язу не відповідала стимуляції. За зменшення часу дотетанічної стимуляції до 0,5 секунд дотетанічна фаза м'язового скорочення збільшується на 50 %.

При 5 хвилинних релаксаційних міжстимуляційних проміжках максимальна сила м'язового скорочення практично не змінюється, чітко розмежовані фази м'язового скорочення та відсутні флюктуації, що відображає тензометричну характеристику умовно "здорового" м'язу. За часу релаксації між 30 секундами та 5 хвилинами спостерігається зміна лінійно залежна від часу між двома описаними типами силових відповідей.

Механограма роботи м'язу за ХАМ наведена на Фіг. 2 за комбінованих електростимуляцій з релаксаційним проміжком 30 секунд: 5-7 - комбіновані стимуляції тривалістю 5 секунд (верхній ряд) та відповідні силові відповіді м'язу (нижній ряд); 8 - ділянка силових кривих що відповідає часу лінійної зміни частоти стимуляційного сигналу; 9 - ділянка силових кривих що відповідає часу утримання тетанічного стимуляційного сигналу.

Механограма роботи м'язу за ХАМ наведена на Фіг. 3 за комбінованих селектростимуляцій з релаксаційним проміжком 5 хвилин: 5-7 - комбіновані стимуляції тривалістю 5 секунд (верхній ряд) та відповідні силові відповіді м'язу (нижній ряд); 8 - ділянка силових кривих що відповідає часу лінійної зміни частоти стимуляційного сигналу; 9 - ділянка силових кривих що відповідає часу утримання тетанічного стимуляційного сигналу.

Універсальність даного способу діагностування полягає у тому, що хоча для ідентифікації ХАМ бажано використовувати тетанічні так і комбіновані стимуляційні сигнали, можливо отримати діагностично цінну інформацію застосовуючи лише тетанічні стимуляції, що є більш зручним через обмеженість програмування більшості електростимуляторів для зовнішньої нашіркоелектродної стимуляції якими обладнані вітчизняні медичні та реабілітаційні заклад

Міністерство охорони здоров'я (наприклад приладів серій "Миоритм" та "АЭСТ"). Запропонований неінвазійний тензометричний спосіб здатен якісно доповнити сукупність існуючих заходів покликаних діагностувати ХАМ.

Процес діагностування ХАМ запропонованим тензометричним способом відбувається наступним чином:

1) До досліджуваного м'язу прикріплюють тензодатчик та електроди міостимулятора. (Так як ХАМ розвивається першочергово на м'язах нижніх кінцівок то для реєстрації оптимально підходять великі м'язи нижніх кінцівок, такі як м'язи-розгиначі стегна та гомілковий м'яз. Вимір сили генерованої м'язом можна виконувати будь-яким стандартним протоколом тензометрії в умовах ізометричного скорочення.)

2) Через зовнішні електроди міостимулятора подається тетанічний стимуляційний сигнал частотою 50 Гц та тривалістю 4 секунди. Стимуляція повторюється 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 30 секунд. Далі робиться перерва у 5 хвилин.

3) Через зовнішні електроди міостимулятора подається стимуляційний сигнал частотою 50 Гц та тривалістю 4 секунди. Стимуляція повторюється 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 5 хвилин. Далі робиться перерва у 5 хвилин.

4) Через зовнішні електроди міостимулятора подається комбінований стимуляційний сигнал частотою 50 Гц та тривалістю 2 секунди якому передуює фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 3 секунди. Стимуляція повторюється 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 30 секунд. Далі робиться перерва у 5 хвилин.

5) Через зовнішні електроди міостимулятора подається комбінований стимуляційний сигнал частотою 50 Гц та тривалістю 4 секунди якому передуює фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 1 секунду. Стимуляція повторюється 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 30 секунд. Далі робиться перерва у 5 хвилин.

6) Через зовнішні електроди міостимулятора подається стимуляційний сигнал частотою 50 Гц та тривалістю 2 секунди якому передуює фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 3 секунди. Стимуляція повторюється 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 5 хвилин. Далі робиться перерва у 5 хвилин.

7) Через зовнішні електроди міостимулятора подається стимуляційний сигнал частотою 50 Гц та тривалістю 4 секунди якому передуює фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 1 секунду. Стимуляція повторюється 5 разів з релаксаційними проміжками між стимуляціями 5 хвилин.

8) За результатами проведених тестів заповнюється наведена діагностична форма (Таб. 1).

9) Якщо відповіді на всі твердження таблиці «+», то м'яз - пошкоджений ХАМ.

10) Якщо устаткування не дозволяє програмувати електричні сигнали з фазами наростання частоти стимуляції - можливо обмежуватися пунктами 1-3,8,9 даного протоколу, з урахуванням що достовірність діагностування ХАМ буде значно меншою.

Суть винаходу пояснюється фігурами та таблицею, де:

- На Фіг. 1 зображено характерний вигляд механокінетичних кривих силової відповіді м'язу на тетанічну стимуляцію за ХАМ.

- На Фіг. 2 зображено характерний вигляд механокінетичних кривих силової відповіді м'язу за ХАМ на комбіновані стимуляції за міжстимуляційних релаксаційних проміжках у 30 секунд.

- На Фіг. 3 зображено характерний вигляд механокінетичних кривих силової відповіді м'язу за ХАМ на комбіновані стимуляції за міжстимуляційних релаксаційних проміжках у 5 хвилин.

- У таб. наведено приклад заповненої діагностичної форми яка застосовується за використання способу діагностування алкогольної міопатії тензометричним шляхом.

Приклад застосування способу у тензометричних дослідженнях

Алкогольна міопатія - це комплекс патологічних змін у м'язових волокнах, який зустрічається у більшості пацієнтів, хронічно вживаючих алкоголь. Діагноз алкогольної міопатії серед хронічних алкоголіків зустрічається навіть частіше ніж діагноз цироз печінки.

Ушкодження ДНК та РНК, порушення регуляції генів, апоптоз, порушення білкового, вуглеводного, ліпідного та енергетичного обмінів, зміни у синтезі білків м'язів, порушення клітинних мембран, зміни у окиснювально-відновних процесах клітин та антиоксидантний дисбаланс - все це не повний перелік патологічних змін при розвитку алкогольної міопатії. Також відбуваються порушення швидкісно-силових показників скелетних м'язів, які виникають за ураження актин-міозинового комплексу, роботи АТФ-аз, залучених у процес м'язового скорочення та необернених змін у структурі та роботі мітохондрій і саркоплазматичного ретикулуму.

Міопатія, головним симптомом якої є слабкість у м'язах та швидка втомлюваність пацієнтів може мати різний генез, тому діагностування первопричини - є важливим. Наразі в медицині

для діагностування алкогольної міопатії, окрім біохімічного аналізу крові, використовують електроміографію, рентген та біопсію. Однак, найдостовірніший спосіб - біопсія - є складною, коштовною та інвазивною процедурою. Тому нові та точні способи діагностування такого важкого захворювання як алкогольна міопатія можуть мати велике практичне використання.

5 Для проведення даного дослідження використовувались щури лінії "Wistar", самці, з вагою  $200 \pm 5$  г. Використовували дві групи щурів: контрольні щури, які не піддавалися алкоголізації, та експериментальні щури, які піддавалися алкоголізації протягом 6 місяців. Алкоголізацію проводили наступним чином: 40 % розчином 96 %-етилового спирту к концентрації 2мг/100г. Вводили розчин за допомогою м'якого зонду, один раз на день. Наркотизувалися тварини

10 внутрішньочеревним введенням нембуталу (40 mg/kg)  
Дослідження проводили на сервокерованій тензометричній дослідницькій системі НДЛ "Фізико-хімічної біології" - ННЦ Інститут біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка за оригінальним протоколом.

15 Було встановлено і підтверджено, що алкогольна міопатія призводить до атрофії м'язових волокон. Саме на цьому і ґрунтуються сучасні способи діагностування.

Однак, було показано, що вживання алкоголю має безпосередній вплив і на відновлювальні властивості м'язів. Як виявилось, алкоголь інгібує ре-синтез глікогену.

Також за вживання алкоголю спостерігається зменшення відновлення силових параметрів м'язів. Як було вже зазначено, алкоголь інгібує синтез протеїнів м'язу, та також блокує

20 молекулярні шляхи які за це відповідають. Варто зазначити, що алкоголь блокує фосфорилування та активацію молекулярних шляхів mTOR, який є дуже важливим для ініціації трансляції.

Аналіз зареєстрованих зусиль м'язу, які реєструються під час частотно-модульованої стимуляції його нерву в ізометричному стані дає вичерпну інформацію щодо розвитку

25 патологічних нейро та міопатій.

При дослідженні була зареєстрована зміна часу утримання стаціонарного стану. Такий параметр є показником адаптивності нервово-м'язового препарату до свого нового стану, який розвинувся внаслідок розвитку патології. Наявність флуктуацій за реєстрування цього параметру може свідчити про перебудову та відмінність нервово-м'язового препарату

30 досліджуваних об'єктів.

Інший параметр, який аналізувався в роботі це зміна рівню генерації максимального зусилля у відповідь на певний стимуляційний сигнал. Цей маркер є показником загальної дисфункції м'язової системи за певної патології.

35 При аналізуванні даних отриманих при дослідженні утримання стаціонарного стану за довжини стимулу 2 с, 3 с, 4 с, 5 с та релаксації 30 секунд добре помітні флуктуації, які свідчать про патологічну неможливість м'яза утримувати стаціонарний стан. Можливість м'язу утримувати стаціонарний стан є показником його функціонального стану.

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. Падіння силових параметрів та амплітуди зміни довжини під кінець експерименту складала 90-100 %.

Слід зауважити, що поступове падіння сили і довжини при стимуляції імпульсами з довжиною 2с переходять в хаотичну флуктуаційну нестабільну зміну м'язової динаміки при стимуляції 4 і 5 сек. В даному випадку практично неможливо розділити стаціонарну і динамічну

45 фазу скорочення внаслідок високоамплітудних флуктуацій як довжини, так і сили. Після 30-ти хвилин стимуляції м'яз переходить у фізіологічну регідність, не відповідаючи зміною динаміки на стимуляційний сигнал.

Для порівняння, для контрольних тварин не було зареєстровано достовірних змін у динаміці скорочення триголового м'язу гомілки протягом 3 годин за часу міжстимуляційної релаксації 30 секунд. А для досліджуваних груп час релаксації виявився критичним.

Якщо збільшити час релаксації між пулами стимуляції до 1 хв показники утримання стаціонарного стану м'язом ростуть, однак є дуже відмінними від контрольних значень. У порівняння, здорові м'язи здатні витримувати такі стимуляції без прояви втомлювальних ефектів до 8 годин. За стимуляції з тривалістю 4 с та 5 с з часом релаксації 1 хв наявні

55 флуктуації у м'язовому скороченні. Однак, ці флуктуації є значно меншими у порівнянні з зареєстрованими флуктуаціями для таких самих стимуляцій з часом релаксації 30 с.

Зі збільшенням часу релаксації від 30 с до 1 хв м'яз мав вищі силові показники. Разом 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.

60 Зміни силових показників не перевищують 40 % від показників норми. У цьому випадку слід

відзначити відсутність ригідності, яка спостерігалася при стимуляціях з релаксацією 30 секунд. Флуктуаційні зміни, що характерні для 3 і 4 секундних стимуляцій з 30-ти секундною релаксацією при алкоголізації, були наявні і за стимуляцій з часом релаксації 1 хв, проте ступінь вираженості флуктуацій був значно менше.

5 Було показано, що за збільшення часу релаксації м'яза - динамічні параметри скорочення м'язу наближалися до контрольних значень. За часу релаксації 5 хвилин було показано, що динаміка утримання стаціонарного стану за стимуляцій м'язів алкоголізованих щурів нічим не відрізнялися від контрольних значень.

10 Наведені данні є критичними для діагностування розвитку алкогольної міопатії. Для аналізу силової відповіді міопатичних м'язів також використовувався такий показник як інтегрована потужність м'язового скорочення. Показник вираховувався з загальної площі під силовими кривими. Аналіз цього показника дає змогу зробити висновки щодо загальної роботоспроможності м'язової системи за даних стимуляцій загалом. За часу релаксації 5 хв значення інтегральної потужності та довжини м'язу не сильно відрізнялися від контрольних значень, не були нижчими за 80 %. Проте при стимуляційних пулах 2, 3, 4 та 5 секунд і часом релаксації 30 секунд та 1 хвилини інтегральна потужність м'язового скорочення падала до 20 %. Довжина м'язу при стимуляції 5 секунд падала до 10 %. Також з 20-ої хвилини довжина м'язу перестає змінюватися, що свідчить про фізіологічну неспроможність м'язу відповідати на подразник. Ця тенденція спостерігається незалежно від часу релаксації. Збільшуючи час релаксації м'язу алкоголізованих щурів можливо практично повністю усунути ефекти, викликані алкогольною міопатією. Той факт, що час релаксації м'язу є критичним для діагностування алкогольної міопатії значно ускладнює цей процес.

25 Для покращення способів діагностування алкогольної міопатії необхідно визначити такі параметри, які не усуваються збільшенням часу релаксації і можуть бути чіткими маркерами змін, рівня викликаної алкогольної міопатії та зможуть якісні та кількісні дані, щодо розвитку патології. Для досягнення поставлених цілей нами було використано модульований стимуляційний сигнал з різним часом дотетанічної фази скорочення. Важливими показниками були відповідність м'язової відповіді на дотетанічну стимуляцію та вихід м'язового скорочення на стаціонарний рівень. Тривалість до тетанічної стимуляції була 2 сек, 1 сек та 0,5 сек. Слід зауважити, що в контрольних експериментах тривалість фази зміни рівня силової відповіді повністю корелювала з тривалістю ділянки наростання частити подразнюючої електростимуляції. За дотетанічних стимуляцій з часом релаксації 30 секунд відсутня чітка розмежованість додетанічного скорочення та тетануса, також наявні яскраво виражені флуктуації. Також, чим менший час додетанічної стимуляції тим гірше виражена розмежованість фаз скорочення. Також добре помітна тенденція до збільшення часу досягнення тетанусу м'язом з кожною наступною стимуляцією та зі зменшенням часу додетанічної стимуляції. Тенденція до зменшення сили кожного наступного м'язового скорочення також має місце.

35 При збільшенні часу релаксації від 30 секунд до 5 хвилин, що значно обмежувало аналіз стандартних тетанічних стимуляцій, де час релаксації унеможлилював відрізнєння контрольних значень від експериментальних, тенденції збереглися. За тривалості дотетанічної стимуляції 2 секунди вихід на стаціонарний рівень контрольних м'язів був такий самий, як і у контрольних. За зменшення часу дотетанічної стимуляції до 1 секунди вихід м'язу на стаціонарний стан займав більше часу. Відповідь м'язу не відповідала стимуляції. За зменшення часу додетанічної стимуляції до 0,5 секунд дотетанічна фаза м'язу збільшується на 50 %. Важливо зазначити, що за таких змін у часі досягнення стаціонарної фази скорочення, максимальна сила м'язового скорочення практично не змінюється, чітко розмежовані фази м'язового скорочення та відсутні флуктуації. Все це значно полегшує діагностування алкогольної міопатії.

50 Таким чином, можна зробити висновок, що алкоголізація щурів призводить до 2-х значних змін функціональних показників м'язового скорочення. По-перше, для адекватної відповіді та стимуляційні пули м'язи алкоголізованих щурів потребують більшого часу релаксації ніж м'язи контрольних тварин. По-друге, значно збільшується час відповіді м'язів на дотетанічні періоди модульованих стимуляцій. Якщо перше функціональне порушення значно ускладнювало діагностування алкогольних міопатій, то наявність дуже специфічної та характерної функціональної зміни у вигляді збільшення часу відповіді м'язів на дотетанічні періоди модульованих стимуляцій може значно полегшити діагностування цієї м'язової патології. Варто зазначити, що реалізація м'язової відповіді на до тетанічному рівні має важливе значення для адекватної і коректної реалізації центральної моторної команди м'язовим апаратом. З представлених даних можна зробити висновок, що алкогольна міопатія, в першу чергу, буде порушувати точні позиційовані рухи та викликати зміни в суглобових кутах. Слід зауважити, що



при недостатньому релаксаційному періоді можуть виникати флуктуаційні порушення м'язової динаміки, що будуть спричинювати нездатність м'язів до точної фіксації стаціонарних ділянок скорочення, що на тлі збільшення дотетанічної фази скорочення, будуть призводити до систематичних помилок точного позиціонування.

5

Таблиця

Аналіз процедури тензометричного способу діагностування ХАМ

При виконанні пункту	У випадку правильності твердження ставити +, у разі його хибності -
... 2 протоколу - силова крива нестабільна з значними флуктуаціями. Сила скорочень значно зменшується від стимуляції до стимуляції	+
... 3 протоколу - силова крива стабільна, виходить в гладкий тетанус, флуктуація відсутні. Сила скорочень залишається незмінною від стимуляції до стимуляції Силова відповідь подібна до відповіді здорового м'язу	+
... 4 протоколу - силова крива нестабільна з значними флуктуаціями. Сила скорочень значно зменшується від стимуляції до стимуляції. На силовій кривій складно виділити вихід скорочення на тетанічний рівень	+
... 5 протоколу - силова крива нестабільна з значними флуктуаціями. Сила скорочень значно зменшується від стимуляції до стимуляції. На силовій кривій складно виділити вихід скорочення на тетанічний рівень. Час виходу м'язу на рівень максимальної силової генерації перевищує тривалість час дотетанічної стимуляції у два і більше разів	+
... 6 протоколу - силова крива стабільна з незначними флуктуаціями. Сила скорочень залишається майже незмінною від стимуляції до стимуляції... На силовій кривій легко виділити вихід скорочення на тетанічний рівень	+
... 7 протоколу - силова крива стабільна з незначними флуктуаціями. Сила скорочень залишається майже незмінною від стимуляції до стимуляції... На силовій кривій легко виділити вихід скорочення на тетанічний рівень. Час виходу м'язу на рівень максимальної силової генерації перевищує тривалість ч дотетанічної стимуляції у два і більше разів	+

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 10 Спосіб діагностування алкогольної міопатії тензометричним шляхом, згідно з яким до досліджуваного м'яза прикріплюють тензодатчик та електроди міостимулятора і через зовнішні електроди міостимулятора проводять шість циклів (I-VI) електростимуляції та отримання відповіді м'яза під час кожної електростимуляції кожного з циклів (I-VI), в якому кожен з циклів (I-VI) включає п'ять електростимуляцій, при кожній із яких досягають частоти стимуляційного сигналу 50 Гц, між електростимуляціями кожного циклу забезпечують релаксаційний проміжок та після кожного з циклів (I-VI) роблять перерву у 5 хвилин, при цьому
- 15 під час циклу I кожен електростимуляцію здійснюють тетанічним стимуляційним сигналом частотою 50 Гц тривалістю 4 секунди, а релаксаційний проміжок між стимуляціями циклу складає 30 секунд;
- 20 під час циклу II кожен електростимуляцію здійснюють тетанічним стимуляційним сигналом частотою 50 Гц тривалістю 4 секунди, а релаксаційний проміжок між стимуляціями циклу складає 5 хвилин;
- 25 під час циклу III кожен електростимуляцію здійснюють комбінованим стимуляційним сигналом частотою 50 Гц тривалістю 2 секунди, якому передують фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 3 секунди, а релаксаційний проміжок між стимуляціями циклу складає 30 секунд;
- 30 під час циклу IV кожен електростимуляцію здійснюють комбінованим стимуляційним сигналом частотою 50 Гц тривалістю 4 секунди, якому передують фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 1 секунду, а релаксаційний проміжок між стимуляціями циклу складає 30 секунд;

під час циклу V кожену електростимуляцію здійснюють комбінованим стимуляційним сигналом частотою 50 Гц тривалістю 2 секунди, якому передують фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 3 секунди, а релаксаційний проміжок між стимуляціями циклу складає 5 хвилин;

- 5 під час циклу VI кожену електростимуляцію здійснюють комбінованим стимуляційним сигналом частотою 50 Гц тривалістю 4 секунди, якому передують фаза лінійного наростання частоти стимуляції від 1 до 50 Гц за 1 секунду, а релаксаційний проміжок між стимуляціями циклу складає 5 хвилин, при цьому алкогольну міопатію діагностують як наявну, якщо в результаті здійснення циклів I, III, IV як відповідь м'яза отримують нестабільну силову криву з значними флуктуаціями, а сила скорочень значно зменшується від стимуляції до стимуляції, при цьому на силовій кривій циклів III, IV складно виділити вихід скорочення на тетанічний рівень, а час виходу м'яза на рівень максимальної силової регенерації у циклі IV перевищує тривалість часу дотетанічної стимуляції у два і більше разів;
- 10 в результаті здійснення циклу II як відповідь м'яза отримують стабільну силову криву, що виходить в гладкий тетанус, флуктуації відсутні, сила скорочень залишається незмінною від стимуляції до стимуляції і силова відповідь подібна до відповіді здорового м'яза;
- 15 в результаті здійснення циклів V, VI як відповідь м'яза отримують стабільну силову криву з незначними флуктуаціями, сила скорочень залишається майже незмінною від стимуляції до стимуляції, а на силовій кривій легко виділити вихід скорочення на тетанічний рівень, при цьому час виходу м'яза на рівень максимальної силової генерації у циклі VI перевищує тривалість часу дотетанічної стимуляції у два і більше разів.
- 20

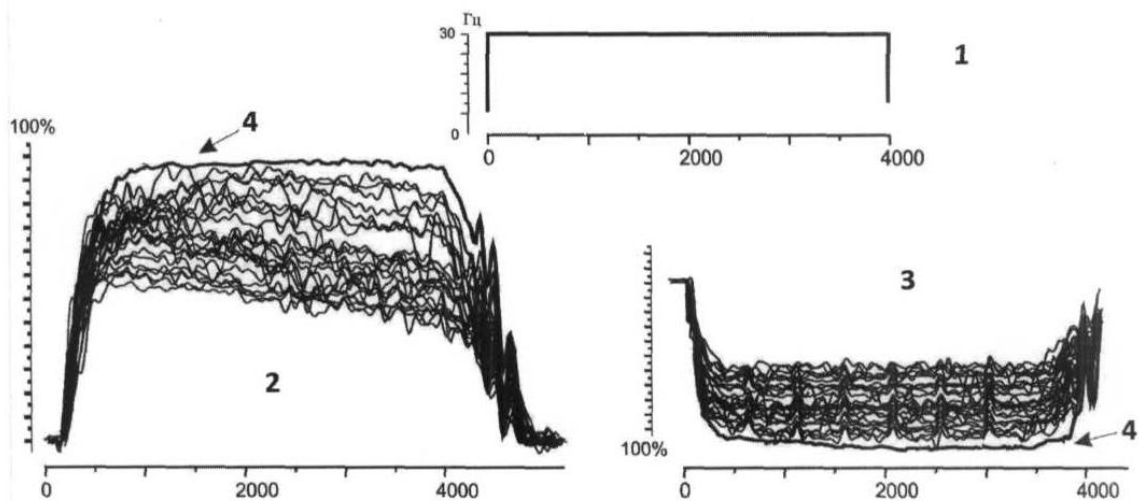
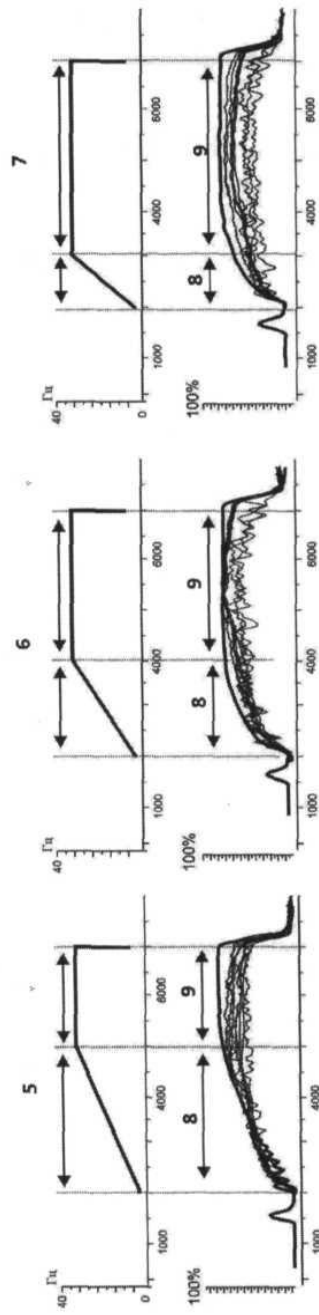
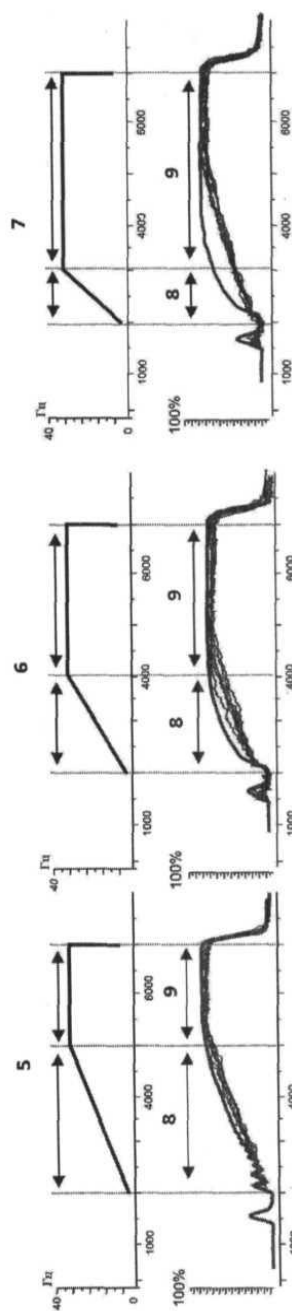


Fig. 1



Фиг. 2



Фіг. 3