

В.И. Морозов^{1,2}, Г.А. Сакута² и М.И. Калинин³

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ И ГИПОДИНАМИИ

¹Сектор биохимии (зав. — проф. В.А. Rogozкин) Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физической культуры, ²Отдел клеточных культур (зав. — проф. Г.П. Пинаев) Института цитологии РАН, Санкт-Петербург; ³Кентский университет, Кент, Огайо, США

В обзоре представлены данные литературы о морфологических и биохимических аспектах повреждения и регенерации скелетных мышц при физических нагрузках (ФН) и гиподинамии. Повреждения скелетных мышц зависят от длительности и интенсивности воздействия. Несмотря на различия в механизмах повреждения мышц при ФН и гиподинамии, результатом его является снижение функциональной активности мышц, что служит препятствием для выполнения последующей мышечной работы. Обсуждены возможные подходы, уменьшающие повреждение мышечной ткани и ускоряющие ее регенерацию в процессе восстановления после ФН или гиподинамического воздействия.

Ключевые слова: физическая нагрузка, гиподинамия, гипогравитация, скелетные мышцы, повреждение, регенерация.

Скелетные мышцы являются объектом воздействия не только физических нагрузок (ФН), но также гиподинамией и гипогравитацией. Все эти воздействия, если они осуществляются на пределе адаптивных возможностей организма, приводят к негативным изменениям структурного и функционального статусов скелетных мышц [26, 33, 36]. Поэтому вполне понятными кажутся вопросы о том, как уменьшить степень этих негативных изменений мышечной ткани и как ускорить восстановление ее структуры и функции.

Проблема восстановления повреждений скелетных мышц при ФН стоит несколько особняком по отношению к гиподинамии и гипогравитации. При ФН не происходит потери мышечной массы, однако вследствие очень высоких нагрузок, в особенности нагрузок эксцентрического характера, выполняемых мышцами, возникают повреждения мышечных волокон, механизм реализации которых включает как биохимические, так и иммунологические реакции [72]. Крайним случаем в цепочке повреждений является разрыв самой мышцы (связки) [53].

Возникшие повреждения восстанавливаются либо по прошествии определенного времени за счет собственных регенеративных потенций мышечной ткани, либо нуждаются в терапевтическом, а подчас и хирургическом вмешательстве. Вполне понятно, чем лучше мышцы подготовлены к выполнению ФН, тем меньше вероятность их повреждения. Такая предварительная подготовка мышц к ФН будет способствовать и более быстрому их восстановлению по завершении нагрузки [14]. Это особенно важно в условиях повторяющихся соревновательных нагрузок предельной интенсивности. В такой ситуации очень желательно использовать подходы, с одной стороны, препятствующие повреждению мышечной ткани, а с другой — ускоряющие восстановление поврежденных участков этой ткани. В случае гиподинамии и гипогравитации на первый план, по-видимому, выдвигается проблема сохранения и восстановления мышечной массы, наряду с восстановлением функции.

Возможны ряд подходов, которые могут быть использованы для восстановления как повреждений мышечной ткани, так и ее массы:

— электрическая или механическая активация спинномозговых ганглиев, иннервирующих скелетные мышцы

нижних конечностей (подход, который основан на хорошо известных данных о большой важности нервной регуляции для поддержания статуса скелетных мышц) [42, 43];

— применение фармакологических препаратов, биологически активных добавок и соответствующей диеты для уменьшения повреждения и ускорения процесса восстановления мышечной и нервной тканей [20, 56, 108];

— использование факторов, стимулирующих регенерацию мышечной и нервной тканей (ростовые факторы) [76];

— использование клеточных трансплантатов для восстановления тканей мышц и связок — тканевая инженерия [103];

— генная терапия (введение в мышечную и другие ткани генов соответствующих белков) [89].

Механизмы, лежащие в основе изменений, развивающихся в мышцах при воздействии ФН, гиподинамией и гипогравитацией, очевидно, различны. Эти различия и должны, на наш взгляд, определить выбор того или иного подхода, направленного на восстановление функции мышц. При этом, если ФН вызывают повреждения мышечной ткани без уменьшения ее массы, то длительная гиподинамия и гипогравитация ведут к уменьшению массы мышц, посредством активации механизма адаптации к хроническому снижению функции, тогда как миодистрофии, наряду с прогрессирующим снижением массы мышц (мышечная дистрофия Дюшенна), сопровождаются повреждением мышечной ткани.

Рассматриваемая проблема представляет теоретический и практический интерес, так как понимание механизмов, лежащих в основе снижения функции мышц при их усиленном или, напротив, недостаточном функционировании, может помочь уменьшить повреждение и ускорить восстановление мышечной ткани. В обзоре кратко рассмотрены изменения в мышцах, которые происходят при ФН, гиподинамией и гипогравитацией, результат, к которому приводят возникающие изменения, а также определены подходы, которые могут быть применены, с одной стороны, для уменьшения изменений, развивающихся в мышцах в процессе упомянутых воздействий, а с другой — для ускорения восстановления мышечной ткани после прекращения этих воздействий с целью обеспечения ее нормального функциони-

E-mail: ^{1,2}sakuta@mail.cytspsb.rssi.ru

³mkalinsk@kent.edu

рования в дальнейшем. Акцент в обзоре сделан на ФН, вместе с тем данные, полученные при гиподинамии и гипогравитации, помогут представить более целостную и глубокую картину мышечных изменений.

1. Восстановление скелетных мышц после повреждений, вызванных ФН

1.1. Повреждения мышц. Маркеры повреждения

Скелетные мышцы обеспечивают двигательную активность организма. Выполнение данной функции вызывает значительные биохимические и морфологические изменения в ткани скелетных мышц, и чем интенсивнее двигательная активность, тем большие изменения обнаруживаются. Систематические нагрузки способствуют закреплению ряда возникших биохимических изменений, что определяет развитие состояния тренированности скелетных мышц, которое обеспечивает выполнение более высоких ФН [14]. Вместе с тем и тренированные мышцы повреждаются при выполнении ФН, хотя порог повреждения в этом случае выше, чем в нетренированных мышцах.

Значительные морфологические изменения, свидетельствующие о возникновении очагов дегенерации мышц, описаны у крыс, подвергнутых субмаксимальной нагрузке на treadmill [69]. Наибольшего развития дегенеративный процесс достигает через 1–2 сут восстановления. Признаки дегенерации были обнаружены в *m. soleus*, *m. rectus femoris* и *m. vastus lateralis*, но не были выявлены в *m. gastrocnemius*, *m. tibialis anterior*, *m. extensor digitorum* и *m. biceps femoris*, что, вероятно, связано с избирательностью вовлечения разных мышц в беговую нагрузку. Очаги дегенерации встречались в 2–5% волокон *m. soleus* и реже в остальных исследованных мышцах. Длина этих очагов составляла 150–1250 мкм. Из трех типов сокращения — концентрическое (укорочение), изометрическое и эксцентрическое (удлинение) — наибольшее повреждающее действие оказывает эксцентрическое сокращение [46]. Начальная, инициирующая фаза повреждения — механическая, за которой следует вторичное метаболическое или биохимическое повреждение, достигающее максимума на 1–3-и сутки после повреждающего сокращения, что совпадает с динамикой развития дегенеративного процесса. Гистологически и биохимически (по накоплению миелопероксидазы — маркера фермента нейтрофильных гранулоцитов) было показано развитие процесса лейкоцитарной инфильтрации после ФН, имеющего динамику, сходную с описанной ранее картиной дегенерации ткани [78, 79]. Интенсивность нейтрофильной инфильтрации мышц, сопровождающей развитие воспалительного процесса, различна в волокнах разного типа [9]. Через 1 сут после интенсивного плавания содержание миелопероксидазы в красных, оксидативных волокнах у крыс значительно превосходило таковое в белых, гликолитических волокнах. Вероятно, различия в инфильтрации зависят от различий в степени повреждения волокон, которые по-разному вовлечены в выполнение данной ФН. При этом следует иметь в виду значительно более высокую плотность расположения капилляров, снабжающих кровью красные волокна, чем белые [73], что может повлиять на интенсивность лейкоцитарной инфильтрации. Тренировка крыс с высокой интенсивностью на treadmill (32 м/мин, 75% максимального потребления кислорода) вызывает увеличение содержания матричной металлопротеиназы ММР-2 в скелетных мышцах, имеющих высокое содержание быстрых волокон типа II [28]. Бег меньшей интенсивности (18 м/мин, 50% максимального потребления кислорода) не приводил к таким изменениям.

Морфологическая картина повреждения мышц под влиянием ФН включает «растворение» линии Z, разрушение полоски А, дезинтеграцию системы миофиламентов и искривления миофибрилл [48]. Повреждения структуры мышц при продолжительных или напряженных

ФН сопровождаются появлением усталости. В случае пролонгированных ФН в качестве факторов повреждения мышцы авторы отмечают гипоксические условия, образование свободных радикалов и повышение лизосомальной активности, тогда как в случае напряженной эксцентрической ФН особенное значение имеет механический стресс [46]. При различии механизмов повреждения мышц при длительных и напряженных ФН они приводят к одному результату, который выражается в снижении сократительной функции. Симптомы отставленной мышечной усталости (DOMS — delayed onset of muscle soreness) связывают со структурными повреждениями мышечных белков. Повреждения скелетных мышц, индуцированные ФН, приводят как к локальным, так и к системным нарушениям [44]. Развитие симптомов DOMS происходит на фоне выхода мышечных белков в кровоток, вследствие повреждения плазмолеммы, разворачивания воспалительной реакции с участием лейкоцитов, ответа острой фазы, увеличения обновления белков в скелетных мышцах.

Принятым биохимическим показателем повреждения мышц является появление в крови мышечных белков. В ряде исследований, в том числе в исследованиях, проведенных в секторе биохимии, было показано, что целый ряд как цитоплазматических (миоглобин, креатинкиназа — КК, лактатдегидрогеназа — ЛДГ, аспартатаминотрансфераза — АсАТ, фосфоглюкоизомераза), так и структурных (тропомиозин, миозин) белков мышечной ткани удается выявить в крови после ФН [1, 11, 12, 19, 34, 58, 64, 65, 88, 92]. Обнаружение в крови белков скелетных мышц, с одной стороны, явилось доказательством повреждения мышечной ткани при ФН и стимулировало изучение механизмов повреждения, а с другой — дало в руки экспериментаторов простой и эффективный метод, позволяющий контролировать степень этого повреждения, измеряя содержание мышечных белков в крови. Механизм повреждения скелетных мышц при ФН, по мнению исследователей, включает ряд процессов. Это: 1) нарушения гомеостаза Ca^{2+} , сопровождающиеся повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что приводит к активации калпаинов (нелизосомальные цистеиновые протеазы), которые играют важную роль в запуске расщепления белков скелетных мышц, воспалительных изменениях и процессе регенерации [104]; 2) усиление окислительных процессов, в том числе процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к повышению проницаемости мембран кардиомиоцитов [22, 38]; 3) асептическая воспалительная реакция, протекающая с участием лейкоцитов [7, 78, 79, 109] и активацией циклооксигеназы-2 [101]; 4) физический разрыв сарколеммы [53]. Надо сказать, что вовлечение циклооксигеназы-2 в механизм повреждения оспаривается в некоторых работах [23].

В роли одного из важных факторов, инициирующего каскад биохимических реакций, определяющих повреждение мышц, рассматривают механический стресс [104]. Значение данного фактора в повреждении скелетных мышц подчеркивает уникальность этой ткани, структура которой предназначена для выполнения сократительной функции. Его значение особенно велико при ФН эксцентрического характера. Вместе с тем накоплены данные, указывающие на решающее значение ишемии/реперфузии (ischemia/reperfusion injury) в реализации механизмов повреждения ткани. В контексте развития повреждения важной оказалась не столько ишемия, сколько последующая реперфузия [51, 54]. Оказалось, что, во-первых, величина повреждения прямо зависит от длительности реперфузии [37, 54]; во-вторых, интегральная ишемия (4 ч) оказывает меньшее повреждающее действие на ткань по сравнению с ишемией/реперфузией (3 ч+1 ч) [87]; в-третьих, терапевтические мероприятия, проведенные в начале реперфузии, столь же эффективны, как и осуществленные в преишемический период [52, 61, 80]; в-четвертых, необходимо воздействовать кислоро-

дом на ишемизированную ткань, чтобы выявить повреждение клеток [54, 68, 90, 112, 115]. Таким образом, главные повреждающие события развиваются при возобновлении кровотока. В эксперименте можно добиться уменьшения повреждения ткани вследствие продолжительной ишемии и реперфузии, если предварительно воздействовать на ткань с помощью кратковременной ишемии (прекондиционирование) [70]. В рамках повреждения в процессе ишемии/реперфузии ткани наибольшее внимание исследователей сфокусировано на активных формах кислорода (АФК) — инициаторах ПОЛ и участвующих в воспалительной реакции лейкоцитах — нейтрофильных гранулоцитах [38, 66, 113]. Эта точка зрения на патогенез ишемического повреждения ткани позволила разработать достаточно эффективные терапевтические подходы, уменьшающие опасность последствий ишемии.

Полагают, что при ФН мышцы здорового человека не подвергаются ишемии — приток крови к ним достаточен [24]. Вместе с тем высоко интенсивные ФН вызывают сильную метаболическую гипоксию мышц, последствия которой после прекращения нагрузки оказываются сходными с последствиями реперфузии при ишемии. Приток кислорода в мышцы остается на высоком уровне, хотя метаболический запрос ткани в кислороде снижается. Это вызывает активацию того же комплекса реакций, который запускает реперфузия. В основе реализации этого механизма лежит как локальное усиление свободно-радикальных процессов, так и накопление нейтрофильных гранулоцитов [78, 79, 109]. Бег на тредмиле приводит к возрастанию ПОЛ в белых мышцах задних конечностей у нетренированных крыс [15]. Плавание крыс до отказа вызывает усиление ПОЛ в мышцах голени почти в 2 раза [3]. Наряду с активацией ПОЛ при интенсивном плавании крыс выявлено снижение активности супероксиддисмутазы — одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты [5]. Исследования показали наличие достоверных коррелятивных связей между активностью в крови ряда ферментов скелетных мышц (КК, ЛДГ) и концентрацией малонового диальдегида — продукта ПОЛ — у спортсменов в покое и после бега на 80 км [63, 64]. ПОЛ, являясь важным фактором модификации клеточных мембран, вызывает изменение их физико-химических свойств и далее проницаемости [2], что и определяет выход в кровоток мышечных белков. Более высокий уровень защиты скелетных мышц тренированных животных от окислительного повреждения возможно и объясняет тот факт, что выброс в кровь мышечных белков у тренированных животных и людей под влиянием ФН ниже, чем у нетренированных [1, 59, 92].

Уже в процессе нагрузки, протекающей в условиях гипоксии, в мышцах развивается комплекс «повреждающих» метаболических реакций. Увеличивается концентрация внутриклеточного Ca^{2+} , что ведет к активации Ca^{2+} -зависимых протеиназ — калпаинов; вследствие нарушения энергетического обмена истощаются запасы макроэргов в мышечном волокне [10, 32]; развивается ацидоз в связи с продукцией большого количества лактата [6, 14, 62, 106]. По завершении нагрузки в мышцах включаются реакции повреждения следующего эшелона, связанные с активацией окислительных процессов и лейкоцитарной инфильтрацией.

Продолжительная гипоксия имеет принципиальное значение для формирования реакции ткани. Длительная гипоксия, возникающая у альпинистов, сопровождается существенным снижением мышечной массы [58]. При этом уменьшается размер мышечных волокон, следствием чего является увеличение плотности расположения капилляров. В противоположность этому, ограниченная гипоксия, которая имеет место при ФН, способствует увеличению размера волокон, плотности расположения капилляров, концентрации миоглобина и оксидативной способности мышц. Противоположное влияние гипоксии различной длительно-

сти на белковый метаболизм в мышцах свидетельствует о различии механизмов, контролирующих метаболизм белка в том и другом случаях.

Физический разрыв сарколеммы связывают с процессами некроза и воспаления, выявленными в биоптатах скелетных мышц после длительного бега [53]. Обсуждается и вклад в процесс повреждения мышц изменений в гемодинамике в связи с гипокалиемией, которая вызывает сужение артериальных сосудов и может быть одной из причин ишемии и последующего некроза [60]. Использование высококалийного рациона уменьшает повреждения эндотелия, усиливающие адгезию и инфильтрацию стенок сосудов лейкоцитами. Степень некроза ткани, по-видимому, будет определять степень повреждения мембран и величину выброса мышечных белков в кровоток. Такая связь установлена для инфаркта миокарда [83, 96]. В кровь при этом поступающей неповрежденные мышечные белки большой молекулярной массы, например, ЛДГ (134 килодальтон).

Как было сказано выше, в результате повреждения при ФН в крови обнаруживаются как цитоплазматические, так и структурные белки скелетных мышц. Вместе с тем, по общему мнению исследователей, наиболее информативными маркерами мышечного повреждения являющийся уровень активности КК и концентрация миоглобина в плазме/сыворотке крови. Высокую корреляцию со степенью повреждения скелетных мышц при ФН имеет концентрация белка-переносчика жирных кислот [50].

При ФН эксцентрического характера, оказывающих особенно сильное повреждающее действие на мышечные волокна, значение механического стресса как фактора повреждения выше, чем при концентрических ФН, так как структурные повреждения сократительного аппарата при эксцентрических нагрузках более значительны [48, 49, 72].

Следует обсудить специфичность белков, маркирующих повреждение скелетных мышц. Ведь, несмотря на то, что подавляющая часть мышечной ткани организма представлена скелетными мышцами, сходные белки есть и в мышечной ткани сердца. Насколько существен вклад этих белков в баланс мышечных белков-маркеров в крови при ФН? Значительное увеличение в сыворотке крови общей КК и сердечной фракции КК было обнаружено на 2-й день 2-дневного марафона [100]. Дополнительное увеличение КК почти на порядок на 2-й день соревнований свидетельствует о сильной утечке фермента из скелетных мышц. В 6 раз в крови возрастает и содержание сердечной фракции КК. Столь высокая нагрузка у ряда спортсменов вызвала появление в крови и специфического белкового маркера повреждения сердечной мышцы тропонина Т (Тр Т). Вместе с тем, очевидно, что вклад сердечной формы КК в общую активность фермента в крови остается столь незначительным как в покое, так и при выполнении упражнения, что им можно пренебречь при оценке повреждающего действия нагрузки на скелетные мышцы [100].

Содержание сердечной фракции КК, так же как и Тр Т, возрастает при патологическом повреждении сердечной мышцы при инфаркте. Сердечный Тр Т рассматривают как важный маркер повреждения кардиомиоцитов и появление его в крови связывают с плохим прогнозом заболевания [108]. Выход в кровь белков-маркеров повреждения сердечной мышцы в условиях дозированной ФН на тредмиле предложено использовать для установления диагноза и оценки будущего риска у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца [17]. Авторы исследовали пациентов с подозрением на острый коронарный синдром и заключили, что измерение сердечной фракции КК, но не сердечных Тр (Тр I и Тр Т), может иметь диагностическую ценность. Для выявления инфаркта предложено использовать соотношение миоглобин (Мг)/карбоангидраза III (КА III) [21]. Мг — гемсодержащий белок, локализованный в скелетных, гладких и сердечной мышцах, тогда как КА III

не представлена в миокарде. Авторы показали, что измерение в сыворотке крови КА III и Мг может улучшить специфичность Мг как раннего диагностического маркера инфаркта миокарда. Эти белки выходят в фиксированном отношении после ФН, которое не меняется при травме, однако значительно возрастает при инфаркте. T.Vuorimaa и соавт. [111] изучили ответ КК, Мг и КА III на два 28-минутных забега на тредмиле у хорошо тренированных бегунов на средние дистанции. Через 2 ч после ФН концентрация всех маркеров в крови была значительно повышена. В течение 3 сут отдыха только КК оставалась выше исходного значения, что сопровождалось сниженным уровнем некоторых мышечных функций. Авторы считают, что 2–3 дня легких тренировок необходимы для завершения процесса восстановления.

В целом, картину повреждения мышечной ткани, развивающегося вследствие сочетанного действия на мышцу механического и метаболического стрессов, вероятно, можно представить следующим образом. Гипоксия, развивающаяся в мышцах в процессе нагрузки, ведет к накоплению кислых метаболитов и закислению саркоплазмы. Калиемия, вызывающая сужение кровеносных сосудов, может усилить состояние гипоксии. Энергетические ресурсы ткани истощаются. Активируются протеолитические ферменты мышц и прежде всего калпаины из-за нарушения транспорта Ca^{2+} .

Превышающее метаболический запрос поступление кислорода в мышцы по завершении нагрузки служит мощным дополнительным стимулом повреждения ткани, вследствие активации окислительных реакций. Усиливается приток нейтрофильных гранулоцитов в скелетные мышцы. После ФН в скелетных мышцах обнаруживают лейкоцитарные инфильтраты, которые связывают с очагами ишемического повреждения ткани. В окружающих очаг воспаления мышечных волокнах развивается процесс апоптотической гибели ядер. Вследствие лабильности мембранных структур в крови появляются мышечные белки. Степень повреждения ткани скелетных мышц, а равно и концентрация мышечных белков в крови находятся в связи с интенсивностью и длительностью ФН. В качестве маркеров повреждения скелетных мышц при нагрузке наибольшую ценность представляют КК, миоглобин и переносчик жирных кислот. Вклад белков сердечной мышечной ткани в баланс мышечных маркеров в крови в норме очень мал, однако он может возрасти при повреждении сердечной мышцы. Использование белковых маркеров, специфичных для сердечной (Тр I и Тр Т) и скелетных мышц (КА III), а также соотношения Мг/КА III может помочь при проведении более детального анализа, что важно при диагностике повреждений сердечной мышцы. Систематическая ФН (тренировка) приводит, с одной стороны, к некоторому увеличению исходного содержания этих белков в крови, а с другой — к уменьшению их выброса в кровь при ФН.

1.2. Восстановление поврежденных мышц

Повреждение инициирует процесс восстановления ткани, который протекает многопланово и предполагает как активацию адаптивно-репаративных систем мышечных волокон, включающих различные метаболические и репаративные реакции самого многоядерного волокна, так и пролиферацию миосателлитов, часто называемых миообластами. За счет миосателлитов происходит восстановление/увеличение количества ядер мышечных волокон и увеличение его белок-синтезирующей потенции, а также образование новых миофибрилл взамен разрушенных [95, 97, 98].

Миосателлиты впервые описаны в 1961 г. [74]. Они находятся между базальной мембраной и сарколеммой зрелого мышечного волокна, включают 2–5% субламинальных ядер и в нормальных условиях митотически инертны, однако активируются к пролиферации при постнатальном росте и регенерации мышцы [74, 99]. У человека миосателлиты могут быть идентифицированы морфологически

к 14-й неделе развития плода [35]. Минорная же популяция клеток со сходной программой развития выявляется уже через 7 нед. Миосателлиты очень быстро активируются в ответ на повреждение мышцы и начинают делиться [33]. В качестве маркера пролиферации рассматривают появление в пуле миосателлитов — MyoD^+ -клеток (MyoD — маркер дифференцировки миообластов) [67, 75]. С возрастом пролиферативный потенциал миосателлитов снижается, уменьшается также способность скелетных мышц к регенерации [91].

Повреждения, возникающие в скелетных мышцах при выполнении ФН высокой интенсивности и длительности, могут быть уменьшены с помощью адекватной фармакологической поддержки, а также соответствующей физиотерапевтической подготовки мышц к выполнению нагрузки. Ускорения восстановления повреждений можно добиться также, применяя фармакологическую поддержку, наряду с известными физиотерапевтическими мероприятиями. Учитывая наши данные и литературные сведения о механизмах повреждения скелетных мышц при выполнении ФН высокой интенсивности [15, 78, 79, 104], с целью заблаговременной фармакологической поддержки скелетных мышц можно использовать различные комплексные препараты антиоксидантов и, возможно, определенные нестероидные противовоспалительные препараты. Как те, так и другие применяются спортсменами, однако, на наш взгляд, очень важно определить тактику применения препаратов, основываясь на понимании процессов, происходящих в мышцах при ФН и в период реституции. С этих позиций наиболее разумно поддержку с использованием антиоксидантов начинать хотя бы за несколько дней до соревнований и не прекращать в процессе соревнований. Противовоспалительные препараты следует использовать, по-видимому, перед нагрузкой, а, возможно, и сразу после нее. Использование противовоспалительных препаратов может помочь подавить воспалительный процесс, в частности тот его этап, который связан с формированием локального структурно-метаболического фона, определяющего приток лейкоцитов. Эти общие соображения в отношении фармакологической поддержки отчасти подкреплены в наших экспериментах на животных и при обследовании добровольцев [82]. Разумеется, что в период подготовки к соревнованиям и между ФН в рамках одних соревнований пристальное внимание должно быть обращено на диетологическую поддержку организма, а также использование биологически активных добавок [8].

С биологической точки зрения, определенный положительный результат может дать применение факторов, стимулирующих регенерацию мышечной и нервной тканей (ростовые факторы). Это понятно, так как скелетные мышцы, обладая большой пластичностью, имеют значительную внутреннюю способность к регенерации за счет миосателлитов, которая всегда в норме следует за повреждением [27, 86]. Вместе с тем, по-видимому, этот подход имеет смысл в условиях повторяющихся многодневных высокоинтенсивных ФН и он, очевидно, нуждается в предварительной экспериментальной оценке. Последняя может быть проведена как *in vivo*, так и *in vitro* с использованием культур миосателлитов, описанных для различных животных и человека [25, 29, 91].

2. Восстановление скелетных мышц после их изменений, вызванных невесомостью и гиподинамией

Если повреждения мышечной системы при ФН высокой интенсивности и длительности являются результатом действия этих нагрузок, то изменения, происходящие в мышцах в условиях гиподинамии и гипогравитации, развиваются, напротив, вследствие уменьшения или прекращения ФН [47].

В условиях искусственной и естественной микрогравитации поздние мышцы людей и животных подвергаются су-

шественной атрофии [4, 39]. Длительные воздействия такого рода приводят к потере примерно 30% массы этих мышц. В экспериментах на животных показано, что предпочтительно атрофии подвергаются медленно сокращающиеся мышцы, механические свойства которых меняются в направлении быстро сокращающихся мышц. Вместе с тем у людей выявлена сходная атрофия быстрых и медленных волокон. Снижается максимальная сила мышц. Очень существенно снижается сила, развиваемая мышцами при взрывном усилии. Различного рода подходы, применяемые для предотвращения потери массы мышц в условиях гипогравитации, дают лишь частичный успех. В экспериментах на животных с искусственной гиподинамией на фоне снижения массы *m. soleus* обнаружено увеличение плотности расположения капилляров и мышечных волокон, что, по мнению авторов, подтверждает положение о том, что атрофия мышц не приводит к изменению количества мышечных волокон [81]. Потеря мышечной массы при гипогравитации в определенной степени сопровождается обезвоживанием организма без значительного увеличения диуреза и выведения натрия с мочой [55]. Снижается функция нервно-мышечной передачи, что очень существенно, однако у людей эти изменения изучены недостаточно [41].

Изучение статуса факторов, участвующих в регуляции мышечной массы, показало, что при гипогравитации происходят реципрокные изменения экспрессии миостатина (негативный регулятор) и IGF-II (инсулиноподобного фактора роста-II) (позитивный регулятор), причем возрастает содержание иРНК для миостатина и снижается — для IGF-II [73]. Меняется экспрессия сократительных белков у крыс: мышечные волокна, экспрессировавшие до космического полета медленные изоформы МНС (*myosin heavy chain*) начинают экспрессировать быстрые изоформы МНС [93]. В мышцах крыс во время космического полета увеличивается содержание опухолевого супрессора белка p53 [85]. Учитывая то, что его содержание возрастает и в коже животных, можно предположить, что накопление этого белка имеет место и в тканях других органов. Атрофия мышц типа I в условиях микрогравитации сопровождается снижением синтеза специфического энхансерного фактора 2С (MEF2C) [116]. При этом происходит и снижение активности генов, контролируемых MEF2C, включая гены альдолазы и анкирина. В период восстановления после полета экспрессия этого фактора возрастает, причем локализуется она, главным образом, в сателлитных клетках. По мнению авторов, MEF2C можно рассматривать как один из ключевых транскрипционных факторов, вовлеченных в регуляцию как атрофии, так и регенерации мышц при микрогравитации, а препараты, направленно воздействующие на экспрессию MEF2C, могли бы быть использованы в терапии атрофии мышц типа I. На модели вывешивания крыс выявлена активация в скелетных мышцах другого ядерного транскрипционного фактора — NF- κ B [45]. Этот фактор является активным участником воспалительного процесса и, по мнению авторов, может быть вовлечен в реализацию механизма, контролирующего атрофию скелетных мышц при гипогравитации. В условиях гиподинамии и гипогравитации происходят существенные изменения в состоянии внутриклеточных сигнальных путей [57], выявлено снижение содержания молекулярного шаперона HSP47 (белок теплового шока), участвующего в регуляции синтеза коллагена — важнейшего компонента внеклеточного матрикса [84]. Наряду с нарушениями различного уровня механизма синтеза белка, ограничение двигательной активности вызывает увеличение протеолитической активности как внутри, так и вне клетки [18].

Известно также, что воздействие невесомости приводит к уменьшению числа как мультипотентных стволовых, так и других клоногенных гемопоэтических клеток костного мозга у крысы и тритона [40]. Причиной этого, по мнению

авторов, может быть снижение количества стромальных прогениторов — фибробластов, формирующих строму, — микроокружение, ответственное за работу собственно гемопоэтической ткани. Поведение стволовых клеток костного мозга, находившихся в культуре в условиях гипогравитации, отличается от поведения контрольных клеток [31]. Будучи введены летально облученным мышам, эти клетки обнаруживают существенно более продолжительное время клеточного цикла при стимуляции с помощью цитокинов, что свидетельствует о влиянии гипогравитации на механизмы, контролирующие клеточный цикл. В условиях космического полета происходят определенные изменения и в соотношении клеточных элементов крови. У тритонов обнаружено увеличение относительного содержания нейтрофильных гранулоцитов, тогда как доля лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов снижена [77]. В сходных условиях у крыс оказываются ингибированным эритробластоз и стимулированным миелопоэз [102]. Под действием невесомости снижается продукция интерлейкина-1 лейкоцитами и экспрессия рецепторов интерлейкина-2 этими клетками [105]. Значительно сниженным при этом оказывается и ответ костного мозга у макака резуса на введение GM-CSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов).

Интересную идею сформулировал E.Wang [113]. Автор предположил, что процессы, происходящие в условиях гипогравитации, могут быть сходны с теми, которые развиваются в течение человеческой жизни. При этом они «моделируют» возрастные изменения в ускоренном и отчетливо выраженном виде. По мнению автора, накопление знаний о механизмах этих процессов поможет создать терапевтические подходы, которые позволят уменьшить или предотвратить тканевую атрофию как в космосе, так и на Земле.

Вполне понятно, что уменьшение, а в идеале и предотвращение атрофии мышц и других тканей и органов — лучшее, что можно придумать. Если идея полного предотвращения атрофии выглядит пока неосуществимо, то добиться снижения атрофии вполне возможно, и это прекрасно демонстрируют эксперименты по стимуляции нервных окончаний стопы, выполненные в Институте медико-биологических проблем РАН [13]. Вообще, по-видимому, стимуляция окончаний нервов, связанных с мышцами, наиболее подверженных атрофии в условиях невесомости и гиподинамии, один из эффективных подходов, который позволяет уменьшить потерю мышечной массы. Осуществление таких мероприятий, наряду с использованием тренажеров с акцентом на эксцентрические нагрузки, поможет, помимо уменьшения атрофии существующих мышечных волокон, уменьшить и потерю миосателлитоцитов. Последнее очень существенно, так как уменьшение потери этих клеток создаст более благоприятные условия для последующей регенерации мышечной ткани. Исключительное значение нормальной иннервации для поддержания мышечной массы показано в большом количестве работ с использованием денервации, перерезки и изоляции спинного мозга [16, 42, 43, 93, 94]. Все эти воздействия ведут к атрофии скелетных мышц, сопряженной со снижением мионуклеарного числа (количество ядер в расчете на волокно). Потеря ядер миоцитов идет путем апоптоза [16]. Применение ФН или трансплантации ткани фетального спинного мозга крысы в место транссекции сразу после перерезки спинного мозга помогает приостановить атрофию исследованных скелетных мышц [30, 42, 94]. Комбинация же ФН и трансплантации, начатая даже через несколько недель после операции, позволяет восстановить мышечную массу [43]. При этом ФН, начатые через 5 сут после транссекции, уменьшают атрофию волокон всех типов *m. soleus* и волокон типов 2a и 2x *m. extensor digitorum longus* (EDL) [42]. Однако тип волокон, изменившийся в течение 5 сут после транссекции, упражнениями не меняется: в обеих мышцах увеличивается число волокон, экспрессирующих тяжелую цепь миозина

2х. Как в *m. soleus*, так и в EDL активируются миосателлиты независимо от ФН, что установлено по аккумуляции MyoD и миогенина. Эти факторы миогенной дифференцировки обнаруживаются и в миосимпластах, и в миосателлитах в обеих мышцах, но в *m. soleus* MyoD предпочтительно экспрессируется в ядрах миосателлитов, а в EDL — в ядрах миосимпластов, что может свидетельствовать об отличиях функций MyoD и миогенина в различных мышцах. Упражнение не изменяет уровень или локализацию экспрессии факторов. Авторы заключают, что пассивные ФН могут уменьшить атрофию после трансекции спинного мозга и что активация миосателлитов может играть роль в механизме мышечной пластичности в ответ на перерезку и ФН. Кроме того, механизмы, лежащие в основе поддержания мышечной массы, отличаются от тех, которые контролируют экспрессию тяжелой цепи миозина.

Говоря о восстановлении мышечной массы, утраченной в результате гиподинамии или невесомости, следует, по-видимому, обсуждать первые три подхода (физиотерапевтический, фармакологический и использование ростовых факторов в сочетании с ФН), эффективность которых может быть увеличена при их комплексном применении. Кажется на первый взгляд, что в этом случае нет нужды в применении клеточных трансплантатов и введении генов. Вместе с тем, заметим с осторожностью, что в принципе можно думать о применении аутологических стволовых клеток взрослого организма, полученных из костного мозга, скелетных мышц (миосателлиты) или кожи. О стволовых клетках кожи известно, что они, попав в мышцу, ведут себя как миосателлиты при регенерации скелетных мышц. При этом выделенные стволовые клетки могут быть переведены в культуру и по получении их в нужном количестве помещены на хранение в жидкий азот до востребования. В замороженном виде клетки могут храниться длительное время и при необходимости они могут быть пассированы и подсажены реципиенту, скелетные мышцы которого должны быть подготовлены к тому, чтобы быстро воспринять собственные клетки. Эффективность такого подхода можно оценить лишь в соответствующих экспериментах.

ЛИТЕРАТУРА

- Астратенкова И.В. и Чайковский В.С. Метаболизм аспаратаминов-трансферазы при физических нагрузках. Укр. биохим. журн., 1990, т. 62, № 3, с. 98–101.
- Владимиров Ю.А. и Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., Наука, 1972.
- Зезеров А.Е., Ивонова С.М. и Ушаков Л.С. Перекисное окисление липидов в тканях крыс при антиортостатической гипокинезии, действии физической нагрузки и иммобилизационного стресса. Косм. биол., 1987, т. 21, с. 39–43.
- Ильина-Какуева Е.И., Бабакова Л.Л., Деморжи М.С. и Поздняков О.М. Морфологическое исследование скелетных мышц крыс, летавших на борту космической лаборатории SLS-2. Авиакосм. эколог. мед., 1995, т. 29, с. 12–18.
- Логоша С.А., Морозов В.И. и Рогозкин В.А. Действие углеводного рациона и физической нагрузки на активность супероксиддисмутазы и концентрацию диеновых конъюгатов в крови и цитозоле скелетных мышц крыс. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 1996, т. 82, № 2, с. 55–60.
- Меерсон Ф.З. и Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М., Медицина, 1988.
- Морозов В.И. и Петрова Т.Н. Выявление протеиназ нейтрофилов в скелетных мышцах крыс после мышечной деятельности. Укр. биохим. журн., 1993, т. 65, № 4, с. 40–44.
- Пшендин А.И. Рациональное питание спортсменов. Для любителей и профессионалов. СПб., Олимп, 2003.
- Цыпленков П.В. Влияние мышечной деятельности на содержание миелопероксидазы в крови и скелетных мышцах крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Л., 1988.
- Чаговец Н.Р. Биохимический анализ компенсаторных процессов в скелетных мышцах после функциональной деятельности: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Л., 1974.
- Чайковский В.С., Башарина О.Б., Шаляпина И.В. и Рогозкин В.А. Физические нагрузки и содержание миоглобина и тропомиозина в мышцах и миоглобина в крови крыс. Вopr. мед. химии, 1987, т. 33, № 4, с. 79–83.
- Шаляпина И.В., Чайковский В.С. и Рогозкин В.А. Метаболизм тропомиозина в мышцах и его содержание в крови при физических нагрузках. Укр. биохим. журн., 1987, т. 59, № 4, с. 14–18.
- Шенкман Б.С., Подлубная З.А., Вихлянцев И.М. и др. Сократительные характеристики и белки саркомерного цитоскелета волокон *m. soleus* человека в условиях гравитационной разгрузки. Биофизика, 2004, т. 49, с. 881–890.
- Яковлев Н.Н. Биохимия спорта. М., ФиС, 1974.
- Alessio H.M. and Goldfarb A.H. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adoptive response to training. J. Appl. Physiol., 1988, v. 64, p. 1333–1336.
- Allen D.L., Linderman J.K., Roy R.R. et al. Apoptosis: a mechanism contributing to remodelling of skeletal muscle in response to hindlimb unweighting. Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 1997, v. 273, p. C579–C587.
- Ashmaig M.E., Starkey B.J., Ziada A.M. et al. Changes in serum concentrations of markers of myocardial injury following treadmill exercise testing in patients with suspected ischaemic heart disease. Med. Sci. Monit., 2001, v. 7, p. 54–57.
- Bar-Shai M., Carmeli E., Coleman R. et al. The effect of hindlimb immobilization on acid phosphatase, metalloproteinases and nuclear factor-kappaB in muscles of young and old rats. Mech. Ageing Dev., 2005, v. 126, p. 289–297.
- Berg A. and Haralambie G. Changes in serum creatine kinase and hexose phosphate isomerase activity with exercise duration. Eur. J. Appl. Physiol., 1978, v. 39, p. 191–201.
- Bemben M.G. and Lemont H.S. Creatine supplementation and exercise performance: recent findings. Sports Med., 2005, v. 35, p. 107–125.
- Beuerle J.R., Azzazy H.M., Styba G. et al. Characteristics of myoglobin, carbonic anhydrase III and the myoglobin/carbonic anhydrase ratio in trauma, exercise, and myocardial infarction patients. Clin. Chim. Acta., 2000, v. 294, p. 115–128.
- Bloomer R.J., Goldfarb A.H., Wideman L. et al. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. J. Strength Cond. Res., 2005, v. 19, p. 276–285.
- Bolli R., Shinmura K., Tang X.L. et al. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX)-2: COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. Cardiovasc. Res., 2002, v. 55, p. 506–519.
- Brown M., Jeal S., Bryant J. and Gamble J. Modifications of microvascular filtration capacity in human limbs by training and electrical stimulation. Acta Physiol. Scand., 2001, v. 173, p. 359–368.
- Burton N.M., Vierck J.L., Krabbenhoft L. et al. Methods for animal satellite cell culture under a variety of conditions. Methods Cell Sci., 2000, v. 22, p. 51–61.

26. Byrne C., Twist C. and Eston R. Neuromuscular function after exercise-induced muscle damage: theoretical and applied implications. *Sports Med.*, 2004, v. 34, p. 49–69.
27. Campion D.R. The muscle satellite cell: a review. *Int. Rev. Cyt.* 1984, v. 87, p. 225–251.
28. Carmeli E., Moas M., Lennon S. and Powers S.K. High intensity exercise increases expression of matrix metalloproteinase in fast skeletal muscle fibres. *Exp. Physiol.*, 2005, v. 90, p. 613–619.
29. Chen J.C. and Goldhammer D.J. Skeletal muscle stem cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2003, v. 1, p. 101.
30. Cheng H., Cao Y. and Olson L. Spinal cord repair in adult paraplegic rats: partial restoration of hind limb function. *Science*, 1996, v. 273, p. 510–513.
31. Colvin G.A., Lambert J.F., Carlson J.E. et al. Rhythmicity of engraftment and altered cell cycle kinetics of cytokine-cultured murine marrow in simulated microgravity compared with static cultures. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.*, 2002, v. 38, p. 343–351.
32. Constable S.N., Favier R.J., McLane J.A. et al. Energy metabolism in contracting rat skeletal muscle: adaptation to exercise training. *Am. J. Physiol.*, 1987, v. 253, p. C316–C322.
33. Cooper R.N., Tajbakhsh S., Mouly V. et al. In vivo satellite cell activation via Myf5 and MyoD in regenerating mouse skeletal muscle. *J. Cell Sci.*, 1999, v. 112, p. 2895–2901.
34. Cordova A., Martin J.F., Reyes E. and Alvarez-Mon M. Protection against muscle damage in competitive sports players: the effect of the immunomodulator AM3. *J Sports Sci.*, 2004, v. 22, p. 827–833.
35. Cossu G., Cisinelli P., Fieri C. et al. Emergence of TPA-resistant satellite cells during histogenesis of the human limb. *Exp. Cell Res.*, 1985, v. 160, p. 403–411.
36. Coudreuse J.M., Dupont P. and Nicol C. Delayed post effort muscle soreness. *Ann. Readapt. Med. Phys.*, 2004, v. 47, p. 290–298.
37. Dahlack L.O. and Rais O. Morphological changes in striated muscle following ischemia: immediate postischemic phase. *Acta Chir. Scand.*, 1966, v. 131, p. 430–440.
38. Davies M.J. Direct detection of radical production in the ischemic and reperfused myocardium: Current status. *Free Rad. Res. Commun.*, 1989, v. 7, p. 275–284.
39. Di Prampero P.E. and Narici M.V. Muscles in microgravity: from fibers to human emotion. *J. Biomech.*, 2003, v. 36, p. 403–412.
40. Domaratskaya E.I., Michurina T.V., Bueverova E.I. et al. Studies on clonogenic hemopoietic cells of vertebrate in space: problems and perspectives. *Adv. Space Res.*, 2002, v. 30, p. 771–776.
41. Dudley G.A., Hather B.M. and Buchanan P. Skeletal muscle responses to unloading with special reference to man. *J. Fla. Med. Assoc.*, 1992, v. 79, p. 525–529.
42. Dupont-Versteegden E.E., Murphy R.J.L., Houle J.D. et al. Activated satellite cells fail to restore myonuclear number in spinal cord transected and exercised rats. *Am. J. Cell. Physiol.*, 1999, v. 277, p. C589–C597.
43. Dupont-Versteegden E.E., Murphy R.J.L., Houle J.D. et al. Mechanisms leading to restoration of muscle size with exercise and transplantation after spinal cord injury. *Am. J. Physiol.*, 2000, v. 279, p. C1677–C1684.
44. Evans W.J. and Cannon J.G. The metabolic effects of exercise-induced muscle damage. *Exerc. Sports Sci. Rev.*, 1991, v. 19, p. 99–125.
45. Faulkner J.A., Brooks S.V. and Opitck J.A. Injury to skeletal muscle fibers during contraction: conditions of occurrence and prevention. *Phys. Ther.*, 1993, v. 73, p. 911–921.
46. Farid M., Reid M.B., Li Y.P. et al. Effects of dietary curcumin or N-acetylcysteine on NF-kappaB activity and contractile performance in ambulatory and unloaded murine soleus. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 2005, v. 2, p. 20.
47. Fitts R.H., Riley D.R. and Widrick J.J. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. *J. Exp. Biol.*, 2001, v. 204, p. 3201–3208.
48. Friden J. and Lieber R.L. Structural and mechanical basis of exercise-induced muscle injury. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1992, v. 24, p. 521–530.
49. Friden J. and Lieber R.L. Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fibre components. *Acta Physiol. Scand.*, 2001, v. 171, p. 321–326.
50. Glatz J.F., Van der Vusse G.J., Maessen J.G. et al. Fatty acid-binding protein as marker of muscle injury: experimental findings and clinical application. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1997, v. 111, Suppl., p. 292–294.
51. Granger D.N. and Korthuis R.J. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Ann. Rev. Physiol.*, 1995, v. 57, p. 311–332.
52. Grisham M.B., Hernandez L.A. and Granger D.N. Adenosine inhibits ischemia-reperfusion-induced leukocyte adherence and extravasation. *Am. J. Physiol.*, 1989, v. 257, p. H1334–H1339.
53. Hagerman F., Hikada R. and Staron R. Muscle fiber necrosis in marathon runners. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1983, v. 15, p. 164–167.
54. Hearse D.J., Humphrey R.M. and Chain E.B. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium arrested rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1973, v. 5, p. 395–407.
55. Heer M., De Santo N.G., Cirillo M. and Drummer C. Body mass changes, energy, and protein metabolism in space. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001, v. 38, p. 691–695.
56. Henriksson J. Effect of training and nutrition on the development of skeletal muscle. *J. Sports Sci.*, 1995, v. 13, p. S25–S30.
57. Hilder T.L., Baer L.A., Fuller C.A. et al. Insulin-independent pathways mediating glucose uptake in hindlimb suspended skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.*, 2005, v. 99, p. 2181–2188.
58. Hoppeler H. and Desplanches D. Muscle structural modifications in hypoxia. *Int. J. Sports Med.*, 1992, v. 13 (suppl.1), p. 166–168.
59. Iiboshi A., Tokuda S., Nishimura T. and Otsuji S. Biphasic changes of blood myoglobin level in weight training. *J. Sports Med.*, 1982, v. 22, p. 284–294.
60. Ishimitsu T., Tobian L., Sugimoto K. and Lange J.M. High potassium diets reduce macrophage adherence to the vascular wall in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Vasc. Res.*, 1995, v. 32, p. 406–412.
61. Jones D.A., Jackson M.J. and Edwards R.H. Release of intracellular enzymes from an isolated mammalian skeletal muscle preparation. *Clin. Sci.*, 1983, v. 65, p. 193–201.

62. Kanter M.M., Kaminsky L.A., La Ham-Saeger J. et al. Serum enzymes and lipid peroxidation in ultramarathon runners. *Ann. Sports Med.*, 1986, v. 3, p. 39–41.
63. Kanter M.M., Lesmes G.R., Kaminsky L.A. et al. Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase changes following an eighty kilometer race. Relationship to lipid peroxidation. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 1988, v. 57, p. 60–63.
64. Karman R.L., Goheen B., Patton R. and Raven P. The effects of near maximum exercise on serum enzymes: The exercise profile versus the cardiac profile. *Clin. Chim. Acta*, 1977, v. 81, p. 145–152.
65. King S.W., Statland B.E. and Savory J. The effect of short burst of exercise on activity values of enzymes in sera of healthy young men. *Clin. Chem. Acta*, 1976, v. 72, p. 211–218.
66. Kofsky E.R., Julia P.L., Buckberg G.D. et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XXII. Reperfusion composition: effects of leukocyte depletion of blood cardioplegic perfusates after acute coronary occlusion. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 1991, v. 101, p. 350–359.
67. Koishi K., Zhang M., McLennan I. and Harris A. MyoD protein accumulates in satellite cells and is neurally regulated in regenerating myotubes and skeletal muscle fibers. *Dev. Dyn.*, 1995, v. 202, p. 244–254.
68. Korthuis R.J., Smith J.K. and Carden D.L. Hypoxic reperfusion attenuates postischemic microvascular injury. *Am. J. Physiol.*, 1989, v. 256, p. H315–H319.
69. Kuipers H., Drukker J., Frederik P.M. et al. Muscle degeneration after exercise in rats. *Int. J. Sports Med.*, 1983, v. 4, p. 45–51.
70. Jerome S.N., Akimitsu T., Gute D.C. and Korthuis R.J. Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow induced by prolonged ischemia and reperfusion. *Am. J. Physiol.*, 1995, v. 268, p. H2063–H2067.
71. Lalani R., Bhasin S., Byhover F. et al. Myostatin and insulin-like growth factor-I and -II expression in the muscle of rats exposed to the microgravity environment of the NeuroLab space shuttle flight. *J. Endocrinol.*, 2000, v. 167, p. 417–428.
72. Lieber R.L., Thornell L.E. and Friden J. Muscle cytoskeletal disruption occurs within the first 15 min of cyclic eccentric contraction. *J. Appl. Physiol.*, 1996, v. 80, p. 278–284.
73. MacAllister R.M., Amann J.F. and Laughlin M.H. Skeletal muscle fiber types and their vascular support. *J. Reconstr. Microsurg.*, 1993, v. 9, p. 313–317.
74. Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibres. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1961, v. 9, p. 493–495.
75. McLoon L., Nguyen L., Wirtschatter J. et al. Time course of the regenerative responses in bupivacaine injured orbicularis oculi muscle. *Cell Tissue Res.*, 1998, v. 294, p. 439–447.
76. Menetrey J., Kasemkijwattana C., Day C.S. et al. Direct, fibroblast- and myoblast-mediated gene transfer to the anterior cruciate ligament. *Tissue Eng.*, 1999, 5, p. 435–442.
77. Michurina T.V., Domaratskaya E.I., Nikonova T.M. and Khrushchov N.G. Blood and clonogenic hemopoietic cells of newts after the space flight. *Res. Adv. Space*, 1996, v. 17, p. 295–298.
78. Morozov V.I., Pryatkin S.A., Kalinski M.I. and Rogozkin V.A. Effect of exercise to exhaustion on myeloperoxidase and lysozyme release from blood neutrophils. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2003, v. 89, p. 257–262.
79. Morozov V.I., Usenko T.N. and Rogozkin V.A. Neutrophil anti-serum response to decrease in proteolytic activity in loaded rat muscle. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2001, v. 84, p. 195–200.
80. Morris J.B., Haglund U. and Bulkley G.B. The protection from postischemic injury by xanthine oxidase inhibition: blockade of free radical generation or purine salvage. *Gastroenterology*, 1987, v. 92, p. 1542–1547.
81. Musacchia X.J., Steffen J.M., Fell R.D. and Dombrowski M.J. Comparative morphometry of fibers and capillaries in soleus following weightlessness (SL-3) and suspension. *Physiologist*, 1988, v. 31 (1 Suppl.), p. S28–S29.
82. Nechiporenko U., Danilova M. and Morozov V. Effect of aspirin per os administration on blood post-exercise creatine kinase activity of rats. Book of abstracts of the 9th ECSS Congress, July 3–6, 2004, Clermont-Ferrand, 2004, p. 344.
83. Niblock A.E., Jablonsky G., Leung E.Y. and Henderson A.R. Changes in mass and catalytic activity concentrations of aspartate aminotransferase isoenzymes in serum after a myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 1986, v. 32, p. 496–500.
84. Oguro A., Sakurai T., Okuno M. et al. The change of HSP47, collagen specific molecular chaperone, expression in rat skeletal muscle may regulate collagen production with gravitational conditions. *Biol Sci Space*, 2004, v. 18, p. 150–151.
85. Ohnishi T., Takahashi A., Wang X. et al. Accumulation of a tumor suppressor p53 protein in rat muscle during a space flight. *Mutat. Res.*, 1999, v. 430, p. 271–274.
86. Parker M.H., Seale P. and Rudnicki M.A. Looking back to the embryo: defining transcriptional networks in adult myogenesis. *Nat. Rev. Genet.*, 2003, v. 4, p. 497–507.
87. Parks D.A. and Granger D.N. Xanthine oxidase: biochemistry, distribution, and physiology. *Acta Physiol. Scand.*, 1986, v. 548, p. 87–100.
88. Peake J.M., Suzuki K., Wilson G. et al. Exercise-induced muscle damage, plasma cytokines, and markers of neutrophil activation. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2005, v. 37, p. 737–745.
89. Pelinkovic D., Lee J.Y., Adachi N. et al. Muscle-based gene therapy and tissue engineering. *Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr.*, 2001, v. 11, p. 121–129.
90. Perry M.A. and Wadhaw S.S. Gradual reintroduction of oxygen reduces reperfusion injury in cat stomach. *Am. J. Physiol.*, 1988, v. 254, p. G366–G372.
91. Renault V., Piron-Hamelin G., Forestier C. et al. Skeletal muscle regeneration and mitotic clock. *Exp. Gerontol.*, 2000, v. 35, p. 711–719.
92. Roti S., Iori E., Guiducci V. et al. Serum concentrations of myoglobin, creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase after exercise in trained and untrained athletes. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 1981, v. 21, p. 113–118.
93. Roy R.R., Baldwin K.M. and Edgerton V.R. Response of the neuromuscular unit to spaceflight: what has been learned from the rat model. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 1996, v. 24, p. 399–425.
94. Roy R.R., Talmadge R.J., Hodgson J.A. et al. Training effects on soleus of cats spinal cord transected (T12–T13) as adults. *Muscle Nerve*, 1998, v. 21, p. 63–71.
95. Sabourin L.A. and Rudnicki M.A. The molecular regulation of myogenesis. *Clin. Genet.*, 2000, v. 57, p. 16–25.
96. Saxena K.K., Gupta B., Srivastava V.K. et al. Creatine kinase and aspartate aminotransferase in an experimental model to predict size of cardiac infarct. *Indian J. Exp. Biol.*, 1988, v. 26, p. 235–236.

97. Schultz E. Satellite cell behavior during skeletal muscle growth and regeneration. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1989, v. 21, p. S181–S186.
98. Schultz E. and McCormick K.M. Skeletal muscle satellite cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1994, v. 123, p. 213–257.
99. Seale P. and Rudnicki M.A. A new look at the origin, function, and «stem-cell» status of satellite cells. *Dev. Biol.*, 2000, v. 218, p. 115–124.
100. Shave R.E., Dawson E., Whyte P.G. et al. Cardiac troponin T in female athletes during a two-day mountain marathon. *Scott. Med. J.*, 2003, v. 48, p. 41–42.
101. Shoor S. Athletes, non-steroidal anti-inflammatory drugs, coxbs, and the gastrointestinal tract. *Curr. Sports Med. Rep.*, 2002, v. 1, p. 107–115.
102. Shvets V.N. and Portugalov V.V. Space flight effects on the hemopoietic function of bone marrow of the rat. *Aviat. Space Environ. Med.*, 1976, v. 47, p. 746–749.
103. Sipe J.D. Tissue engineering and reparative medicine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2002, v. 961, p. 1–9.
104. Sorichter S., Puschendorf B. and Mair J. Skeletal muscle injury induced by eccentric muscle action: muscle proteins as markers of muscle fiber injury. *Exerc. Immunol. Rev.*, 1999, v. 5, p. 5–21.
105. Sonnenfeld G., Davis S., Taylor G.R. et al. Effect of space flight on cytokine production and other immunologic parameters of rhesus monkeys. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1996, v. 16, p. 409–415.
106. Tasch P. Muscle fatigue in man with special reference to lactate accumulation during short term intense exercise. *Acta Physiol. Scand.*, 1980, v. 480, Suppl., p. 5–40.
107. Tchaikovski V.S., Astratenkova I.V. and Basharina O.B. The effect of exercises on the content and reception of the steroid hormones in rat skeletal muscles. *J. Steroid Biochem.*, 1986, v. 24, p. 251–253.
108. Torbicki A., Kurzyna M., Kuca P. et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2003, v. 108, p. 844–888.
109. Tsintzas K. and Williams C. Human muscle glycogen metabolism during exercise. Effect of carbohydrate supplementation. *Sports Med.*, 1998, v. 25, p. 7–23.
110. Tsvitse S.K., McLoughlin T.J., Peterson J.M. et al. Downhill running in rats: influence on neutrophils, macrophages, and MyoD+ cells in skeletal muscle. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2003, v. 90, p. 633–638.
111. Vuorimaa T., Vasankary T., Mattila K. et al. Serum hormone and myocellular protein recovery after intermittent runs at the velocity associated with VO2max. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1999, v. 80, p. 575–581.
112. Walker P.M., Lindsay T.F., Labbe R. et al. Salvage of skeletal muscle with free radical scavengers. *J. Vasc. Surg.*, 1987, v. 5, p. 68–75.
113. Wang E. Age-dependent atrophy and microgravity travel: what do they have in common? *FASEB J.*, 1999, v. 13, p. S167–S174.
114. Weiss S.J. Tissue destruction by neutrophils. *N. Engl. J. Med.*, 1989, v. 320, p. 365–376.
115. Wright J.G., Fox D., Kerr J.C. et al. Rate of reperfusion blood flow modulates reperfusion injury in skeletal muscle. *J. Surg. Res.*, 1988, v. 44, p. 754–763.
116. Yamakuchi M., Higuchi I., Masuda S. et al. Type I muscle atrophy caused by microgravity-induced decrease of myocyte enhancer factor 2C (MEF2C) protein expression. *FEBS Lett.*, 2000, v. 477, p. 135–140.

Поступила в редакцию 18.12.2005 г.
Получена после доработки 23.02.2006 г.

MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF SKELETAL MUSCLE INJURY AND REGENERATION IN EXERCISE AND HYPODYNAMIA

V.I. Morozov, G.A. Sakuta and M.I. Kalinski

This paper reviews the literature data on morphological and biochemical aspects of skeletal muscle injury by exercises, hypodynamia and microgravity. Muscle injury depends on the duration and intensity of action. In spite of differences of muscle injury mechanisms by exercises and hypodynamia, this injury restricts muscle function and capacity to continue muscle work. Possible approaches to minimization of the muscular tissue injury and accelerating its regeneration are discussed.

Key words: *skeletal muscles, injury, regeneration, exercise, hypodynamia, microgravitation.*

Research Institute of Physical Culture, RAS Institute of Cytology, St. Petersburg, Russia, Kent State University, Kent, Ohio, USA.