

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-281

**ЭФФЕКТЫ НАКОПЛЕНИЯ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ
В ПОЗНО-ТОНИЧЕСКИХ МЫШЦАХ ПРИ БЕЗДЕЙСТВИИ*****EFFECTS OF CALCIUM ACCUMULATION IN SLOW-TONIC MUSCLES UNDER DISUSE**

К. А. Шарло, Д. А. Сидоренко, И. Д. Львова, С. А. Тыганов, Б. С. Шенкман

Институт медико-биологических проблем ГНЦ РФ РАН, Москва

K. A. Sharlo, D. A. Sidorenko, I. D. Lvova, S. A. Tyganov, B. S. Shenkman

Institute of Biomedical Problems SSC RF RAS, Moscow

✉ sharlokris@gmail.com

Аннотация

Инактивация мышц, как и их нагрузка, приводит к накоплению ионов кальция в мышечных волокнах, однако особенности этого процесса в обоих случаях различны, и в первом случае он приводит к атрофии и мышечной слабости. Применение фармакологических модуляторов активности кальциевых каналов предотвращает мышечную слабость после длительного бездействия.

Abstract

Inactivation of muscles, as well as their load, leads to the accumulation of ions in muscle fibers, however, the details of this process are different in both cases and in the first case it leads to atrophy and muscle weakness. The use of pharmacological modulators of calcium channels activity prevents muscle weakness after prolonged inactivity.

В условиях космического полета, а также, в меньшей степени, при длительном постельном режиме наблюдается уменьшение влияния силы тяжести Земли на опорно-двигательный аппарат. Это приводит к функциональной разгрузке скелетных мышц, то есть к отсутствию механической нагрузки на мышцу, и инактивации позно-тонических мышечных волокон. При этом происходит атрофия мышц, медленные мышечные волокна трансформируются в быстрые, снижается мышечная сила, увеличивается утомляемость. Эти изменения негативно влияют на качество жизни и производительность труда людей. Одной из наиболее подверженных данным негативным изменениям мышц является камбаловидная мышца, которая у человека участвует в поддержании вертикального положения тела, ходьбе и беге.

Уже на 2–3-й день функциональной разгрузки в миоплазме скелетных мышц наблюдается накопление ионов кальция, которое сохраняется не менее 14 дней [1]. В отличие от кратковременного накопления кальция при физической нагрузке, при механической разгрузке наблюдается относительно небольшое по амплитуде, но длительное увеличение содержания ионов кальция, подобное тому, что наблюдается при различных патологических состояниях, например при мышечной дистрофии Дюшенна или старении. Известно, что чрезмерное длительное накопление кальция в мышечных волокнах может привести к нарушению функции митохондрий, включая активацию митофагии, генерацию активных форм кислорода (АФК) и окисление рианодиновых рецепторов [2].

Мы предположили, что окисление рианодиновых рецепторов АФК, приводящее к их спонтанному открытию, может вызывать истощение запасов кальция в саркоплазматическом ретикулуме, что приводит к снижению максимальной силы и повышению мышечной утомляемости. Препарат S107 препятствует АФК-зависимому окислению рианодиновых рецепторов, что было показано на модели сердечных патологий [3].

Двадцать четыре самца крыс Вистар (в возрасте двух с половиной месяцев) были случайным образом распределены в одну из трех групп (по восемь животных в каждой группе): контрольные крысы с введением плацебо (10 % ДМСО в питьевой воде, «С»), 7-суточная разгрузка задних конечностей крыс с плацебо («7HS») и 7-дневная разгрузка задних конечностей крыс с введением стабилизатора рианодиновых рецепторов S107 (50 мг/кг в 10 % ДМСО в питьевой воде «7H+S»). Разгрузку задних конечностей осуществляли методом вывешивания за хвост [4]. После эксперимента крыс эвтаназировали под бромэтаноловым наркозом.

* Исследование выполнено при поддержке РФФИ (проект № 23-75-10048). Эксперименты проведены в Институте медико-биологических проблем РАН. Комитет по биоэтике РАН рассмотрел и одобрил все эксперименты на животных для данного исследования.

Мы проанализировали уровень утомляемости камбаловидной мышцы *ex vivo*. Камбаловидные мышцы инкубировали в течение 15 мин в охлажденном растворе Рингера — Кребса при постоянной перфузии с 95%-м карбогеном (O₂ + C₂), а затем помещали в тестовую ванну с фиксированной температурой 37 °С. Мышца была прикреплена сухожилиями к датчику силы с одной стороны и к фиксированному крючку с другой стороны. Оптимальную длину мышц (L₀) определяли с помощью цифрового штангенциркуля. Мышцу устанавливали на длину L₀ и подвергали электрической стимуляции частотой 40 Гц в течение 2 с. Регистрировали максимальную силу тетанического сокращения. Для определения индекса утомления камбаловидной мышцы выполняли серию из 20 тетанических сокращений в течение одной минуты с паузой между сокращениями 1 с. Для индекса утомления отношение силы сокращения после 20 повторений делили на максимальную силу сокращения, измеренную в течение теста. Результаты нормализовали на физиологическую площадь поперечного сечения мышцы.

После семи дней разгрузки задних конечностей масса камбаловидной мышцы достоверно снизилась как в группах 7Н, так и в группах 7Н+S (35,39 ± 3,41 мг и 41,10 ± 9,19 мг соответственно) по сравнению с контрольными крысами (65,96 ± 12 мг). В то же время введение препарата S107 предотвращало вызванное разгрузкой снижение индекса мышечного утомляемости. В группе 7Н наблюдалось снижение индекса утомляемости на 19 % по сравнению с контролем, а в группе 7Н+S это снижение было полностью предотвращено. Более того, в группе 7Н наблюдалось снижение максимальной силы на 39 %, но введение S107 предотвратило эти изменения.

Таким образом, мы показали, что в изменения механических характеристик мышц при функциональной разгрузке вносит вклад дестабилизация и окисление рианодиновых рецепторов саркоплазматического ретикулума.

Литература

1. Ingalls C. P., Warren G. L., Armstrong R. B. Intracellular Ca²⁺ transients in mouse soleus muscle after hindlimb unloading and reloading // *J. Appl. Physiol.* 1999. Vol. 87. P. 386–390.
2. Andersson D. C., Betzenhauser M. J., Reiken S. et al. Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging // *Cell Metab.* 2011. Vol. 14. P. 196–207.
3. Guo W., Zhu C., Yin Z. et al. The ryanodine receptor stabilizer S107 ameliorates contractility of adult Rbm20 knockout rat cardiomyocytes // *Physiol. Rep.* 2021. Vol. 17. P. e15011.
4. Morey-Holton E. R., Globus R. K. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects // *J. Appl. Physiol.* 2002. Vol. 92, No. 4. P. 1367–1377.