

СИНАПТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОГРАВИТАЦИОННОГО ДВИГАТЕЛЬНОГО СИНДРОМА

© 2019 г. А.Е. Хайруллин, А.А. Еремеев*, С.Н. Гришин

Казанский государственный медицинский университет, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

E-mail: sgrishin@inbox.ru

Поступила в редакцию 07.06.2019 г.

После доработки 07.06.2019 г.

Принята к публикации 08.07.2019 г.

Представлен обзор данных по исследованиям влияния гипогравитации на функционирование нервно-мышечной системы. Как известно, пребывание в состоянии микрогравитации вызывает целый ряд реакций нейромоторного аппарата, объединяемых в так называемый «гипогравитационный двигательный синдром». Несмотря на большое количество публикаций, посвященных патогенезу гипогравитационного двигательного синдрома, представления о его двигательных нарушениях в основном связаны с изменением морфофункциональных характеристик скелетных мышц. Однако при рассмотрении приведенных в настоящем тексте данных по всему комплексу знаний о процессах, происходящих в двигательных единицах при условиях, близких к невесомости, не менее важным звеном представляется синаптический переход.

Ключевые слова: двигательные единицы, гипогравитация, нервно-мышечный синапс, моторный контроль, мышечное сокращение, невесомость, ортостатическая разгрузка.

DOI: 10.1134/S0006302919050260

Гравитация сыграла существенную роль в эволюции функциональных систем наземных животных и человека, в частности, двигательного аппарата [1–6]. В настоящее время известно, что в условиях ограничения действия силы тяжести существенно изменяются интегральные свойства мышечной системы и отдельных мышечных групп (сила, работоспособность), а также элементарные характеристики мышц (тонус, объем, структура сократительного аппарата, его энергетический потенциал) [7–19].

Исследования двигательной сферы в невесомости и моделирующих ее условиях (гипокинезия, иммерсия, безопорные стенды [20,21]) показали, что обусловленный этими условиями, т.е. невесомостью либо ее имитацией, гипогравитационный двигательный синдром характеризуется наличием изменений во всех звеньях двигательной системы [22–25]. Было показано, что электрическая активность камбаловидной мышцы крысы резко менялась уже через 20 с воздействия микрогравитации [26]. Вместе с тем в указанных работах осталось невыявленным ключевое звено,

в большей степени ответственное за адаптацию двигательных единиц к опорной разгрузке.

Для возможного определения этого гипотетического ключевого звена мы решили свести вместе данные по исследованиям влияния гипогравитации на параметры мионевральной передачи и сокращения различных типов скелетных мышц. При написании данного обзора по особенностям функционирования фазных двигательных единиц холоднокровных и теплокровных в условиях гипогравитации мы привлекли результаты собственных исследований по электронной миографии и механомиографии грызунов с опорной разгрузкой задних конечностей.

ГИПОГРАВИТАЦИЯ И МОТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ

Можно полагать, что гипогравитационные патологические сдвиги обусловлены изменением состояния нервных структур, в особенности спинальных. В экспериментах с опорной разгрузкой нижних конечностей установлены такие функциональные изменения в поясничном отделе спинного мозга, как повышение рефлекторной возбудимости мотонейронов [27], снижение уровней мРНК, общего белка и другие, что указывает на

Сокращения: М-ответ — моторный ответ, Н-ответ — рефлекторный ответ.

вовлеченность центральных структур в развитие симптомов гипогравитационного двигательного синдрома [28,29]. Одной из вероятных причин изменения морфофункционального состояния мотонейронов могут быть сдвиги в характере взаимодействий между нейронами и глией [30]. Поведение глии при гипогравитации и ее возможная роль в развитии гипогравитационного двигательного синдрома остается неясной.

Показано, что внутриаксонный синтез белка и антероградный аксональный транспорт влияют на характер активности в нервной терминали; при этом на модели опорной разгрузки нижних конечностей обнаружено, что изменения в скелетных мышцах не связаны с гибелью нейронов или дегенерацией их отростков [31].

Нейроморфологическое исследование выявило паталогические изменения нервных клеток в ганглиях спинномозговых нервов и мотонейронов спинного мозга крыс после пребывания в условиях невесомости и после антиортостатического вывешивания. Выявленные структурные изменения были более выражены после воздействия реальной гипогравитации, чем после экспериментов, моделирующих эффекты невесомости на Земле при одинаковой продолжительности [32].

Электромиографическое исследование позволяет с большой степенью точности изучить динамику реорганизации двигательных единиц, дает возможность судить о функциональном состоянии любого звена в сложной цепи взаимодействия различных элементов нейромоторного аппарата — мотонейрона, его аксона, нервно-мышечной передачи и мышечных волокон [33]. В проведенных нами экспериментах обнаружено, что при моделировании гравитационной разгрузки параметры регистрируемых в икроножной мышце электрических потенциалов, вызванных стимуляцией седалищного нерва, отличались от тактовых, регистрируемых при исследовании интактных животных. Было показано снижение порога моторного ответа (М-ответа) икроножной мышцы крысы после недели воздействия микрогравитации, которое усугубилось к двум неделям и достигло трети от исходного значения. В дальнейшем наблюдали неполное восстановление этого параметра. Амплитуда М-ответа икроножной мышцы крысы постепенно увеличивалась и к сверхмесячному выдерживанию выросла на треть.

В исследованиях с участием людей при моделировании гипогравитации описаны изменения электромиографических параметров, характеризующих состояние центральных и периферических звеньев двигательной системы [34,35]. Обнаруженное в проведенных нами экспериментах снижение порога М-ответа икроножной мышцы,

вероятно, свидетельствует о повышении возбудимости аксонов соответствующих спинальных мотонейронов. Возрастание амплитуды моторных потенциалов при сверхмесячном выдерживании, по-видимому, обусловлено повышением синхронности реакции двигательных единиц на стимул в результате их реорганизации после изменений условий моторики. Показано, что при функциональных сдвигах в работе нервно-мышечного аппарата может происходить не только снижение числа функционирующих двигательных единиц по сравнению с нормой, но и его повышение [36]. У обследуемых в условиях иммерсионной гипокинезии при реализации движения могут рекрутироваться новые двигательные единицы, а задействованные — увеличивать частоту импульсации [37]. Кроме того, известно влияние гравитационной разгрузки на качественный состав мышцы: в этих условиях часть медленных волокон превращается в быстрые за счет изменений интенсивности экспрессии соответствующих генов [38]. Процессы, развивающиеся в мышце, как предполагается, тесно связаны с параметрами рефлекторных реакций. Данное заключение полностью подтверждается результатами изучения характеристик рефлекторного ответа (Н-ответа) икроножной мышцы. Порог Н-ответа икроножной мышцы крысы снижался, достигая своего минимального значения к двум неделям антиортостатического вывешивания. В дальнейшем наблюдали незначительную позитивную коррекцию этого параметра. При этом выявили двукратный прирост амплитуды Н-ответа икроножной мышцы крысы уже после первой недели антиортостатического вывешивания, который сохранялся вплоть до трех недель с небольшим снижением к сверхмесячному антиортостатическому вывешиванию.

Н-ответ моделирует моносинаптическое проведение через ЦНС сигналов, функционально важных для реализации двигательной функции и используется для оценки рефлекторной возбудимости спинальных мотонейронов [39]. Показанные в ходе эксперимента изменения параметров Н-ответа икроножной мышцы (снижение порога и увеличение амплитуды) указывают на повышение возбудимости мотонейронов соответствующего двигательного центра. В исследованиях, выполненных после длительных космических полетов, у большинства членов экипажей также выявлялись признаки резкого облегчения в системе спинальных рефлекторных механизмов, проявившиеся существенным снижением порогов, увеличением амплитуды и расширением рефлексогенной зоны ахиллова Т-рефлекса, а в некоторых случаях — появлением клонической активности [40].

Была дана оценка значения отношения максимальных амплитуд Н- и М-ответов икроножной

мышцы. Обнаружено, что значение H_{\max}/M_{\max} , определяемое на всех исследуемых сроках воздействия микрогравитации, увеличивалось по сравнению с результатами, полученными в контрольной серии экспериментов. Полученные данные согласуются с тем наблюдением, что через семь суток воздействия сухой иммерсии амплитуда Н-ответа камбаловидной мышцы испытуемых-добровольцев, нормированная к максимальной амплитуде М-ответа, также достоверно повышалась [41]

Отношение максимальных амплитуд Н- и М-ответов считается точным показателем, отражающим количество возбуждаемых альфа-мотонейронов при афферентной стимуляции [42]. Результаты проведенных нами экспериментов свидетельствуют об увеличении пула мотонейронов спинального двигательного центра, реагирующего на афферентную стимуляцию и сужении подпороговой каймы.

Увеличение рефлекторной возбудимости мотонейронов при гравитационной разгрузке связывают с уменьшением размеров сомы нейрона и преобразованием уровня пресинаптического торможения [43]. Данное объяснение не является единственно возможным. В ряде исследований показано, что моделирование гипогравитации может приводить к денервационно-подобным перестройкам [44].

Еще в 1949 г. было обнаружено [45], что при перерезке нерва денервированная часть клеточной мишеней может становиться более чувствительной к оставшемуся афферентному входу. Подобное явление известно, как «закон денервации». Денервационная суперчувствительность может вести к увеличению рефлекторной активности [46]. В условиях антиортостатического вывешивания происходит нарушение опорной чувствительности, которой отводится большая доля участия в двигательном контроле. В частности, установлено, что опорная афферентация выполняет роль триггера в системе позно-тонических реакций [6].

Механические раздражения стопы ограничивают или предотвращают изменения в скелетных мышцах в условиях гипогравитации [47,48]. Раздражение механорецепторов подошвы стоп в условиях сухой иммерсии предотвращало развитие гиперрефлексии [41]. Вероятно, обнаруженное в проведенных экспериментах увеличение возбудимости мотонейронов икроножной мышцы является следствием ограничения афферентного притока, в том числе и опорного, а также адаптацией центральной нервной системы к новым условиям двигательной активности.

Что касается медленной мышцы, эксперименты на *m. soleus* крысы в данное время нами только еще проводятся и однозначных данных на насто-

ящий момент не получено. Тем не менее можно обобщить, что в условиях гравитационной разгрузки, наряду с изменениями функционального состояния скелетных мышц, происходит преобразование рефлекторной активности соответствующих двигательных центров. Очевидно, что перестройка в системе спинальных рефлекторных механизмов является адаптивной и направлена на компенсацию генерализованного снижения афферентной информации, в том числе и с рецепторов опоры, возникающего при длительном нахождении в невесомости.

ВЛИЯНИЕ ГИПОГРАВИТАЦИИ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНУЮ ПЕРЕДАЧУ

Химический мионевральный синапс, посредством которого, как известно, осуществляется передача возбуждения с окончания мотонейрона на постсинаптическую область мышечного волокна позвоночных, достаточно хорошо изучен. Различают некантовую, спонтанную и вызванную кантовые секреты ацетилхолина в синаптическую щель [49,50]. При этом имеется масса свидетельств, что каждый из перечисленных видов секреты ацетилхолина оказывает влияние на фенотипические свойства скелетных мышц [51–55].

Рядом авторов было показано, что функциональная разгрузка скелетных мышц (при космическом полете и моделировании его эффектов на Земле, а также при иммобилизации) сопровождается нарушением нервно-мышечной передачи [56–60].

При изучении состояния «медленных» и «быстрых» мышц у взрослых крыс после космического полета была выявлена деградация и распад части нервно-мышечных синапсов [10,61]. Дегенерирующие нервные терминалы содержали меньше нормальных синаптических везикул и были заполнены мембранными и филаментными фрагментами. Шванновские клетки окутывали дегенерирующие нервные терминалы, при этом перисинаптическая область была зачастую лишена этих элементов. У крыс после двухнедельного космического полета было выявлено значительное снижение количества, либо полное отсутствие синаптических везикул в терминалах нервно-мышечных синапсов, а также наличие дегенеративных изменений и процессов спраунтинга [62].

Активность ацетилхолинэстеразы. Патогенез гипогравитационного двигательного синдрома включает в себя нарушение механизмов регуляции и саморегуляции экзоцитоза медиатора. Оценена активность ацетилхолинэстеразы, фермента, принимающего участие в расщеплении ацетилхолина. Было показано, что активность ацетилхолинэстеразы увеличилась в *m. soleus*

крысы в два с половиной раза, а в *m. extensor digitorum longus* (*m. EDL*) изменения активности ацетилхолинэстеразы отсутствовали [63]. Эти данные указывают на возможность изменений в процессах, обеспечивающих синтез и деградацию ацетилхолинэстеразы, что может повлечь преобразования в работе синаптического аппарата при передаче возбуждения с нерва на мышечное волокно.

С другой стороны, показано, что моделируемая микрогравитация приводит к уменьшению активности фермента ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечных соединениях крыс после трех недель эксперимента, что может быть обусловлено снижением функциональной активности мотонейронов [64].

Уровень мембранного потенциала покоя. Уровень мембранного потенциала покоя мышечных волокон является одним из основных фенотипических признаков различных функциональных типов мышечных волокон и, что особенно важно, имеющим непосредственное отношение к процессу передачи возбуждения на сократительный аппарат [49]. Стационарный уровень потенциала покоя, так же как и мышечная масса, находится под нейротрофическим контролем со стороны двигательных нейронов [65,66]. При моделировании воздействия невесомости методом антиортостатического вывешивания было выявлено снижение мембранного потенциала покоя в *m. soleus* крысы [67,68].

Было установлено, что при кратковременном пребывании в условиях антиортостатического вывешивания снижение мембранного потенциала покоя обусловлено увеличением проводимости сарколеммы для Na^+ за счет увеличения экспрессии Na^+ -каналов. Через одну неделю опорной разгрузки плотность Na^+ -каналов на постсинаптической мышечной мембране увеличилась в два раза, а через три недели – в три раза, достигнув, таким образом, более половины значения плотности каналов на мембране быстрой мышцы. Не имея достаточной компенсации посредством усиления работы Na^+, K^+ -насоса, увеличение плотности натриевых каналов постсинаптической мышечной мембраны может сильно изменять сократительные свойства, в частности, увеличивать утомляемость мышечных волокон антигравитационных мышц. Эта причина может быть одним из составляющих компонентов, вносящих вклад в снижение двигательной способности и нарушение процесса поддержания позы у космонавтов после пребывания в космосе, или во время длительной иммобилизации [69]. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что основным механизмом уменьшения мембранного потенциала покоя является утрата электрогенно-

го компонента в результате изменения в количественном соотношении противотоков основных потенциалобразующих ионов, осуществляемых при участии работы Na^+, K^+ -АТФазы мышечной мембраны. В частности, было установлено подавление электрогенного вклада убаин-чувствительной изоформы $2 \text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, что является основной причиной деполяризации мембраны мышечных волокон после трех суток вывешивания и к тому же может являться фактором накопления ионов кальция в миоплазме мышечных волокон, например, за счет активации части потенциал-чувствительных Ca^{2+} -каналов L-типа [68,70].

Неквантовая секреция. Изменяющая мембранный потенциал покоя молекулярная, неквантовая секреция оценивается по гиперполяризации, получаемой в присутствии блокаторов постсинаптических рецепторов – «Н-эффекту» [71,72].

Исследования по оценке влияния моделирования микрогравитации на параметры как неквантовой, так и квантовой секреции проводились в лаборатории Е.Е. Никольского (Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, Казань). После семи суток антиортостатического вывешивания не было отмечено каких-либо изменений величины Н-эффекта ни в медленной (*m. soleus*), ни в быстрой (*m. EDL*) мышцах крысы (таблица). Однако после месяца опорной разгрузки задних конечностей было установлено увеличение Н-эффекта в полтора раза [73]. Это увеличение неквантовой секреции должно приводить к большей десенситизации постсинаптических холинорецепторов.

Спонтанная квантовая секреция. У животных, содержащихся в условиях антиортостатического вывешивания, были выявлены сдвиги спонтанной квантовой секреции медиатора из двигательных нервных окончаний, иннервирующих волокна разного типа [73].

Электрофизиологической характеристикой спонтанной квантовой секреции медиатора обычно является частота возникновения миниатюрных потенциалов концевой пластинки [50]. После недели опорной разгрузки задних конечностей наблюдалось уменьшение на одну пятую частоты возникновения миниатюрных потенциалов концевой пластинки в синапсах медленной мышцы (*m. soleus*), но не быстрой (*m. EDL* – см. таблицу) [73].

Увеличение срока антиортостатического вывешивания до месяца восстанавливало исходную частоту возникновения миниатюрных потенциалов концевой пластинки и даже увеличивало на одну пятую. Что касается быстрой мышцы (*m. EDL*), то в ее синапсах после месячной антиортостатической разгрузки наблюдается почти

Влияние различных сроков гипогравитации на параметры нервно-мышечной передачи и силу сокращения скелетных мышц

Срок антиорто статического вывешивания	Амплитуда М-ответа	Амплитуда Н-ответа	Уровень неквантовой секреции		Частота спонтанной секреции медиатора		Величина вызванной квантовой секреции		Сила одиночного сокращения		Время одиночного сокращения	
	быстрая мышца	быстрая мышца	медленная мышца	быстрая мышца	медленная мышца	быстрая мышца	медленная мышца	быстрая мышца	медленная мышца	быстрая мышца	медленная мышца	быстрая мышца
1 неделя	Почти не меняется	↑	Не меняется		↓	Не меняется	↓	Не меняется	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	
2 недели	↑	↑↑			–	Нет данных	↓↓		↑↑↑	↑↑↑		
3 недели	↑↑	↑↑↑			–	Нет данных	↓↓		↑↑↑	↑↑↑		
Месяц	↑↑↑	↑↑↑↑	↑		↑	↑↑↑↑	↓↓↓		↑↑	↑↑↑		

двойное увеличение частоты миниатюрных потенциалов. Несмотря на изменения частоты миниатюрных потенциалов концевой пластинки, характер распределения гистограмм межмпульсных интервалов спонтанных сигналов оставался неизменным во всех исследуемых группах [73].

Вызванная квантовая секреция. На препаратах быстрых мышц, взятых у крыс различных сроков гравитационной разгрузки, не было достоверных различий в параметрах вызванной квантовой секреции [73].

После недели антиорто статического вывешивания в *m. soleus* количество квантов (высчитываемое путем деления площади вызванных постсинаптических потенциалов на площадь спонтанных) уменьшалось на одну пятую; после месяца — на одну треть от контрольных значений [73]. Выявленный факт снижения квантового состава в синапсах *m. soleus* вполне согласуется с указанным нами ранее уменьшением экспрессии ацетилхолинэстеразы и может являться причиной нарушения передачи возбуждения с нерва на мышцу.

Однако не был получен ответ на вопрос: связано ли нарушение двигательной функции при опорной разгрузке с нарушением проведения возбуждения с нерва на скелетную мышцу в условиях высокочастотной ритмической активности? Поэтому далее изучали функционирование синаптического аппарата при ритмической стимуляции нерва (от 10 до 100 имп/с). В ходе проведения экспериментов установлено, что в синапсах как быстрой, так и медленной мышц ритмическая стимуляция нерва не приводила к трансформации ритма последовательных потенциалов концевой пластинки в исследуемом диапазоне частот [73]. Этот факт свидетельствует о сохранении достаточно высокой лабильности синапсов. Однако остается открытым вопрос о способности постсинаптической мембраны генерировать потенциал действия.

ВЛИЯНИЕ ГИПОГРАВИТАЦИИ НА ПАРАМЕТРЫ СОКРАЩЕНИЯ

Решению вопроса о способности постсинаптической мембраны генерировать потенциал действия в физиологическом диапазоне частот может способствовать оценка параметров сократительных ответов мышц у объектов, находившихся в условиях микрогравитации.

При обследовании членов космических экспедиций [74–76] выявили существенные изменения сократительных свойств скелетных мышц преимущественно выраженные в мышцах, участвующих в поддержании позы. В исследованиях скоростно-силовых характеристик мышц астронавтов, выполнявших на борту космической станции «МИР», максимальная сила экстензоров бедра и голени снизилась на 40% и более в первые же недели пребывания в невесомости, причем у одного из членов экипажа существенные потери силы были зарегистрированы уже на вторые сутки полета. Аналогичная скорость изменений функциональных свойств скелетных мышц была отмечена также в экспериментах с моделированием эффектов невесомости на Земле [77–80].

Выяснилось, что семисуточное пребывание в иммерсии, как и в космическом полете, сопровождалось снижением силовых показателей трехглавой мышцы голени в среднем на треть, коррелируя при этом со снижением жесткостных мышечных характеристик [81]. Было показано, что при погружении в иммерсионную безопорную среду тонус экстензоров стремительно падал: поперечная жесткость трехглавой мышцы голени через 48 ч после погружения в воду снижалась почти наполовину [82].

Наконец, нами осуществлена непосредственная регистрация контрактильных ответов быстрых и медленных мышц крыс с ортостатической разгрузкой задних конечностей [83]. Осуществляли одновременную регистрацию *in vivo* [84,85]

кривых сокращения скелетных мышц различных типов.

У крыс, подвергнутых разгрузке задних конечностей, уже через неделю более чем в два раза резко увеличивалась сила одиночных сокращений икроножной мышцы. Усиление сокращений устойчиво наблюдалось далее на всех сроках вывешивания.

Существуют исследования, показавшие, что глубина снижения скоростно-силовых свойств в условиях микрогравитации существенно различается, будучи более выраженной в медленных мышцах [86,87]. В наших экспериментах [83] камбаловидная мышца в целом повторила эффект потенциации силы сокращений икроножной мышцы. Сохраняя значительно превышающие контроль значения, динамика изменений силы сокращения носила отчетливый двухфазный характер: к двум и, далее, трем неделям вывешивания сила сокращений продолжала увеличиваться, а при дальнейших сроках вывешивания несколько снижалась. При этом сила сокращений камбаловидной мышцы крыс с трехнедельным вывешиванием достоверно отличалась не только от контрольных значений, но и от соответствующих значений на сроках в одну и пять недель гравитационной разгрузки. В неполной схожести динамики изменений силы сокращений разных мышц, на наш взгляд, проявляются отличия организации быстрых и медленных двигательных систем.

Что касается изменения формы кривой одиночного мышечного сокращения, подобное также было нами обнаружено в условиях гипотермии [88,105–106] и иммобилизации [89]. Вообще, неоднократно отмечено, что эффекты гравитационной разгрузки на свойства и характеристики различных звеньев двигательного аппарата во многом соответствуют эффектам гипокинезии другого характера (иммобилизация, денервация, деафферентация, длительный постельный режим) [44, 90–96].

Возникает вопрос: как полученные данные о потенциации мышечных усилий согласуются с явлением мышечной атрофии у вывешенных животных, а также людей, вернувшихся с орбитальных станций [74–76]?

Чтобы адекватно оценить способность постсинаптической мембраны генерировать потенциал действия в физиологическом диапазоне частот, нами были проведены следующие серии экспериментов. При увеличении сроков вывешивания вплоть до трех недель наблюдалось увеличение частоты слияния сокращений икроножной и камбаловидной мышц. Дальнейшее увеличение сроков гравитационной разгрузки не сопровождалось изменением частоты слияния сокращений этих мышц. При сравнении кривых тетанических сокращений у интактных и у вывешенных живот-

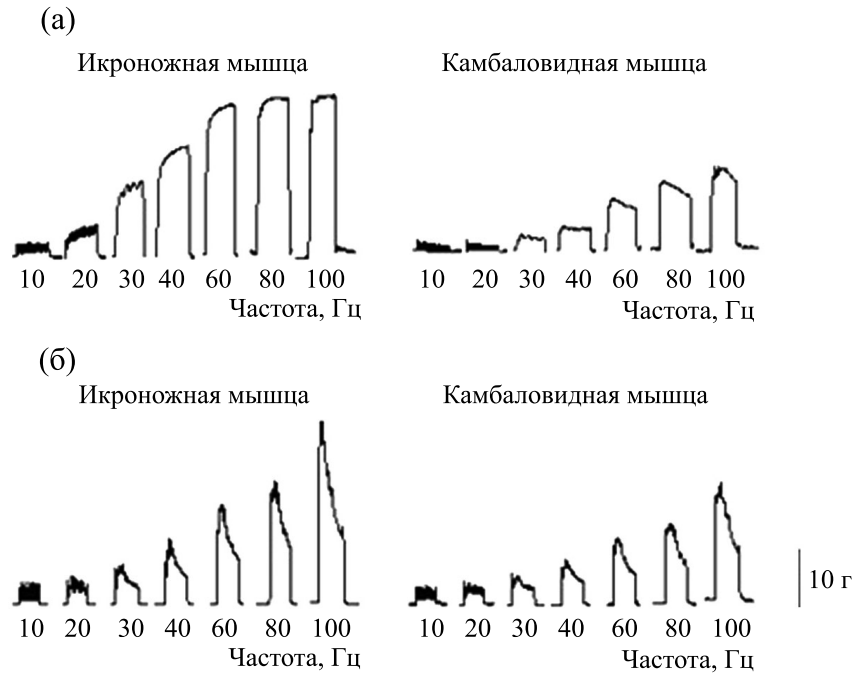
ных наряду с начальным увеличением амплитуды суммированных сокращений наблюдалась быстроразвивающаяся характерная пессимальная картина спада, что коррелирует с уменьшением времени одиночного сокращения и позволяет объяснить, как наряду с увеличением силы одиночного мышечного сокращения может наблюдаться общая картина мышечной атонии. Похожую картину можно предположить и в послеполетном состоянии космонавтов [97]. Анализ тетанусов, вызванных непрямым и прямым раздражениями (см. рисунок), показал, что в случае вывешивания тетанусы можно привести к оптимальному виду при непосредственной стимуляции скелетной мышцы, что указывает на синаптический компонент наблюдаемых эффектов.

Эксперименты с участием астронавтов и исследования на животных продемонстрировали, что максимальная скорость сокращения мышц голени увеличивается в результате космического полета [97–100]. У крысы уже через трое суток антиортостатического вывешивания наблюдалось, по сравнению с контролем, достоверное уменьшение времени нарастания одиночного сокращения *m. soleus* до пика и времени полурасслабления [101]. Наблюдаемое ускорение сокращений, возможно, связано с перестройкой сократительного аппарата на молекулярном уровне, включающей снижение экспрессии тяжелых цепей миозина медленного типа и увеличение экспрессии тяжелых цепей миозина быстрого типа [102,103]. В то же время авторы работы [97] заключают, что увеличение скорости сокращения мышц, вызванное космическим полетом, связано с увеличением скорости отдельных типов волокон, а не только результатом повышенной экспрессии быстрого типа миозина. Невесомость вызывает избирательную потерю основных сократительных белков, при этом снижение содержания актина выше, чем миозина. Последнее может способствовать увеличению скорости сокращения мышечных волокон [104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общепринято, что пребывание в невесомости, реальной и моделируемой, закономерно сопровождается глубоким снижением сократительных свойств и выносливости мышечного аппарата [74,75]. Однако при оценке влияния ортостатической разгрузки нижних конечностей на амплитудно-временные параметры изометрического сокращения нами выявлено, что в условиях микрогравитации увеличивалась сила одиночного сокращения.

Возникший вопрос о том, как полученные данные о потенциации мышечных усилий согласуются с состоянием мышечной слабости вывешенных животных, а также людей, вернувшихся с



Тетанические сокращения икроножной и камбаловидной мышц при двухнедельном сроке вывешивания, вызванные прямым (а) и непрямым (б) раздражением (репрезентативные данные одного из типовых экспериментов серии).

орбитальных станций, решается, на наш взгляд, сравнением кривых тетанических сокращений у интактных и у вывешенных животных. У последних наряду с начальным увеличением амплитуды суммированных сокращений наблюдалась характерная пессимальная картина спада, коррелирующая с уменьшением времени одиночного сокращения. Это позволяет объяснить, как наряду с увеличением силы одиночного мышечного сокращения может наблюдаться общая картина мышечной слабости, которая и наблюдается у космонавтов после полета.

Анализ тетанусов, вызванных непрямым и прямым раздражениями, показал, что в случае вывешивания тетанусы можно привести к оптимальному виду при непосредственной стимуляции скелетной мышцы, что может свидетельствовать о синаптической подоплеке наблюдаемых при ортостатической разгрузке эффектов.

Однако при исследованиях вызванной квантовой секреции изменения квантового состава в синапсах быстрых мышц вывешенных животных не обнаружено (таблица). Также установлено, что в синапсах как быстрой, так и медленной мышц ритмическая стимуляция нерва не приводила к трансформации ритма последовательных постсинаптических потенциалов в физиологическом диапазоне частот. Следовательно, причина наблюдаемых эффектов может лежать в начальном звене электромеханического сопряжения.

Представленные в настоящем обзоре современные данные о процессах, происходящих в двигательных единицах при состояниях, близких к невесомости, еще не всеобъемлющи. Остается множество открытых вопросов, которые требуют все новых и новых исследований в данной актуальной области знаний.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данная работа посвящается памяти академика Е.Е. Никольского.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-04-01067).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Б. Козловская, *Авиакосм. и эколог. медицина* **51** (3), 5 (2017).
2. P. E. Di Prampero, M. V. Narici, and P. A. Tesch, In: *Muscles in space. A world without gravity: research in space for health and industrial processes*, Ed. by B. Fitton and B. Battrick European Space Agency, Paris, 2001), pp. 69–82.
3. G. Clement, *Fundamentals of space medicine. Musculoskeletal system in space* (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (Netherlands), 2003), pp. 173–204.
4. L. C. Shackelford, In: *Principles of clinical medicine for space flight*, Ed. by M. R. Barratt and S. L. Pool,

- (Springer Science and Business Media, New York, 2008), pp. 293–306.
5. А. И. Григорьев и Б. С. Шенкман, Вестн. РАН **78**, 337 (2008).
 6. А. И. Григорьев, И. Б. Козловская и Б. С. Шенкман, Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова **90**, 508 (2004).
 7. T. P. Martin, V. R. Edgerton, and R. E. Grindeland, J. Appl. Physiol. **65**, 2318 (1988).
 8. B. Miu, T. P. Martin, R. R. Roy, et al., FASEB J. **4** (1), 64 (1990).
 9. D. V. Thomason and F. W. Booth, J. Appl. Physiol. **68**, 1 (1990).
 10. D. A. Riley, E. I. Plyina-Kakueva, S. Ellis, et al., FASEB J. **4** (1), 84 (1990).
 11. D. L. Allen, W. Yasui, T. Tanaka, et al., J. Appl. Physiol. **81** (1), 145 (1996).
 12. J. J. Widrick, J. G. Romatowski, K. M. Norenberg, et al., J. Appl. Physiol. **90** (6), 2203 (2001).
 13. T. Stein, M. Schluter, A. Galante, et al., J. Nutr. Biochem. **13** (8), 471 (2002).
 14. K. S. Litvinova, I. M. Vikhlyantsev, I. B. Kozlovskaya, et al., J. Gravit. Physiol. **11** (2), 131 (2004).
 15. B. S. Shenkman, K. S. Litvinova, T. L. Nemirovskaya, et al., J. Gravit. Physiol. **11** (2), 111 (2004).
 16. I. M. Vikhlyantsev, Z. A. Podlubnaya, B. S. Shenkman, and I. B. Kozlovskaya, Dokl. Biochem. Biophys. **407**, 88 (2006).
 17. A. Ulanova, Y. Gritsyna, I. Vikhlyantsev, et al., Biomed. Res. Int. **2015**, 104 (2015).
 18. T. Trappe, D. Costill, P. Gallagher, et al., J. Appl. Physiol. **106**, 1159 (2009).
 19. B. Jiang, Y. Ohira, R. R. Roy, et al., J. Appl. Physiol. **73** (2), 58 (1992).
 20. G. R. Adams, V. J. Caiozzo, and K. M. Baldwin, J. Appl. Physiol. **95**, 2185 (2003).
 21. С. Н. Гришин, *Модели, симулирующие микрогравитацию в наземных условиях* (Изд-во Казан. гос. техн. ун-та, Казань, 2014).
 22. I. B. Kozlovskaya, Yu. V. Kreidich, V. S. Oganov, and O. P. Koserenko, Acta Astronaut. **8**, 1059 (1981).
 23. R. Kalb and D. Solomon, Arch. Neurol. **64** (4), 485 (2007).
 24. И. В. Огнева, В. А. Курушин, М. М. Глашев и др., Биофизика **55** (6), 1117 (2010).
 25. D. Sandonà, J. F. Desaphy, G. M. Camerino, et al., PLoS One **7** (3), 233 (2012).
 26. F. Kawano, T. Nomura, A. Ishihara, et al., Neuroscience **114**, 1133 (2002).
 27. А. А. Еремеев, М. А. Чеботарев, М. В. Кузнецов и др., Авиакосм. и эколог. медицина **49** (1), 32 (2015).
 28. Р. Р. Исламов, А. А. Ризванов, О. В. Тяпкина и др., Докл. РАН **439** (3), 416 (2011).
 29. Р. Р. Исламов, О. В. Тяпкина, Е. Е. Никольский и др., Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова **99** (3), 281 (2013).
 30. Y. A. Chelyshev, Y. O. Muhamedshina, T. V. Povysheva, et al., Neuroscience **280**, 328 (2014).
 31. Р. Р. Исламов, О. В. Тяпкина, Э. А. Бухараева и др., Докл. РАН **414**, 205 (2007).
 32. I. B. Krasnov, Adv. Space Biol. Med. **4**, 85 (1994).
 33. Б. М. Гехт, Л. Ф. Касаткина, М. И. Самойлов и А. Г. Санадзе, *Электромиография в диагностике нервно-мышечных болезней* (ТРТУ, Таганрог, 1997).
 34. O. G. Gzenko, A. I. Grigoriev, and I. B. Kozlovskaya, Physiologist **29**, 48 (1986).
 35. I. B. Kozlovskaya, I. Dmitrieva, L. Grigorieva, et al., In: *Stance and Motions*, Ed. by V. S. Gurfinkel, M. Ye. Ioffe, and J. Massion (Plenum Press, New York, 1988), pp. 37–48.
 36. Л. О. Бадалян и И. А. Скворцов, *Клиническая электромиография: Руководство для врачей* (Медицина, М., 1986).
 37. А. В. Киренская, И. Б. Козловская и М. Г. Сирота, Физиология человека **12**, 617 (1986).
 38. Б. С. Шенкман, Acta Naturae **8** (4), 47 (2016).
 39. S. H. Cho and J. H. Lee, J. Phys. Ther. Sci. **25** (6), 729 (2013).
 40. I. B. Kozlovskaya, Yu. V. Kreidich, and A. S. Rakhmanov, Physiologist **24**, 559 (1981).
 41. А. З. Закирова, Т. А. Шигуева, Е. С. Томиловская и И. Б. Козловская, Физиология человека **41** (2), 46 (2015).
 42. M. Pensini and A. Martin, Neurosci. Lett. **367**, 369 (2004).
 43. L. De-Doncker, M. Kasri, and M. Falempin, Experim. Neurol. **201**, 368 (2006).
 44. Л. Л. Бабакова, И. Б. Краснов и О. М. Поздняков, Авиакосм. и эколог. мед. **42** (4), 31 (2008).
 45. W. B. Cannon and A. Rosenblueth, *The supersensitivity of denervated structures: a law of denervation*. (Macmillan Co., N.Y., 1949).
 46. M. Goldberger, Trends Neurosci. **3** (11), 288 (1980).
 47. Б. С. Шенкман, З. А. Подлубная, И. М. Вихлянцев и др., Биофизика **49** (5), 881 (2004).
 48. T. F. Miller, I. V. Saenko, and D. V. Popov, J. Gravit. Physiol. **11** (2), 135 (2004).
 49. J. A. Nicholls, A. R. Martin., B. G. Wallace, and P. A. Fuchs, *From neuron to brain* (Sinauer Associates., Sunderland, MA, USA, 2001).
 50. B. Katz, J. Neurocytol. **32** (5–8), 437 (2003).
 51. D. Pette, Muscle & Nerve **8** (8), 676 (1985).
 52. T. Lömo, CRC Press Boca Raton **5**, 61 (1988).
 53. S. Thesleff, Prog Brain Res. **84**, 93 (1990).
 54. F. Vyskocil, Physiol Res. **58** (6), 763 (2009).
 55. S. N. Grishin and A. U. Ziganshin, Biochemistry (Moscow), Suppl. Ser. A: Membrane and Cell Biology **9** (1), 13 (2015).
 56. L. L. Ploutz-Snyder, J. Appl. Physiol. **79** (1) 168 (1995).
 57. M. R. Deschenes, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. **282** (2), 578 (2002).
 58. B. C. Clark, J. Appl. Physiol. **101** (1), 256 (2006).
 59. B. C. Clark, J. Appl. Physiol. **101** (1), 264 (2006).
 60. S. B. Cook, Eur. J. Appl. Physiol. **114** (7), 1357 (2014).
 61. О. Б. Поздняков, Вестн. РАМН **8**, 24 (1998).
 62. F. D'Amelio, Adv. Space Res. **22** (2), 235 (1998).
 63. R. C. Gupta, Exp. Neurol. **89** (3), 622 (1985).
 64. B. Tang, Space Med. Med. Eng. (Beijing) **15** (5), 317 (2002).
 65. J. J. McArdle, J. Gen. Physiol. **61**, 1 (1973).

66. H. L. Davis, *Exp. Neurol.* **80** (2), 383 (1983).
67. S. Pierno, *Brain* **125**, 1510 (2002).
68. И. И. Кривой, *Биофизика* **53** (6), 1051 (2008).
69. J. F. Desaphy, *Brain* **124**, 1100 (2001).
70. V. V. Kravtsova, *Biomed Res Int.* **2015**, 170 (2015).
71. F. Vyskocil, P. Illes, *Pflug. Arch.* **370**, 295 (1977).
72. А. И. Маломуж и Е. Е. Никольский, *Успехи физиол. наук* **41** (2), 27 (2010).
73. О. В. Тяпкина, *Докл. РАН* **488** (1), 105 (2013).
74. М. А. Черепяхин, *Космич. биол. мед.* **2**, 43 (1968).
75. Л. И. Какурин, *Космич. биол. мед.* **5** (2), 63 (1971).
76. M. R. Deschenes, *Muscle & Nerve* **31** (4), 468 (2005).
77. А. В. Овсянников, *Физиол. журн.* **3**, 305 (1972).
78. I. B. Kozlovskaya, I. F. Aslanova, L. S. Grigorieva, and Yu. V. Kreidich, *Physiologist* **25** (6), 49 (1982).
79. Yu. A. Koryak, *Eur. J. Appl. Physiol.* **70**, 344 (1995).
80. M. V. Narici, *Int. J. Sports Med.* **8** (4), 290 (1997).
81. Л. С. Григорьева и И. Б. Козловская, *Космич. биология и авиакосмич. медицина* **4**, 21 (1983).
82. Т. Н. Гевлич, *Космич. биология и авиакосмич. медицина* **5**, 86 (1983).
83. Г. А. Морозов, Р. С. Сафиуллин, А. А. Еремеев и др., *Изв. Самарского научного центра РАН* **12** (3–4), 717 (2010).
84. Р. А. Эшпай, С. Н. Гришин, А. Ю. Теплов и др., *Изв. Самарского научного центра РАН* **16** (5), 1812 (2014).
85. R. A. Eshpay, A. E. Khairullin, R. G. Karimova, et al., *Genes and Cells* **10** (4), 123 (2015).
86. D. Desplanches, M. H. Mayet, B. Sempore, and R. Flandrois, *J. Appl. Physiol.* **63** (2), 558 (1987).
87. V. J. Caiozzo, *J. Appl. Physiol.* **76** (4), 1764 (1994).
88. А. Е. Khairullin, А. У. Ziganshin, and S. N. Grishin, *Biochemistry (Moscow), Suppl. Ser. A: Membrane and Cell Biology* **11** (1), 1 (2017).
89. А. С. Филимонов, Р. С. Сафиуллин, Г. А. Морозов и др., *Нелинейный мир* **11** (5), 323 (2013).
90. S. Bayol, P. T. Loughna, and C. Brownson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **273** (1), 282 (2000).
91. Y. Ohira, B. Jiang, R. R. Roy, et al., *J. Appl. Physiol.* **73**, 51 (1992).
92. Y. Ohira, *Jpn. J. Physiol.* **39**, 21 (1989).
93. F. Kawano, Y. Matsuoka, Y. Oke, et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **293**, 35 (2007).
94. F. Kawano, A. Ishihara, J. L. Stevens, et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **287**, 76 (2004).
95. F. W. Booth, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* **52**, 1113 (1982).
96. K. Yamashita-Goto, R. Okuyama, M. Honda, et al., *J. Appl. Physiol.* **91**, 417 (2001).
97. J. J. Widrick, *J. Physiol.* **516** (3), 915 (1999).
98. V. J. Caiozzo, M. J. Baker, R. E. Herrick, et al., *J. Appl. Physiol.* **76**, 1764 (1994).
99. V. J. Caiozzo, F. Haddad, M. J. Baker, et al., *J. Appl. Physiol.* **81**, 123 (1996).
100. D. Lambertz, C. Perot, R. Kaspranski, and F. Goubel, *J. Appl. Physiol.* **90**, 179 (2000).
101. М. М. Глашев, И. А. Разговорова, Е. В. Михайлова и др., *Вестн. СПбГУ. Сер. 3. Биология* **3** (4), 73 (2011).
102. R. H. Fitts, R. R. Danny, and J. J. Widrick, *J. Appl. Physiol.* **89**, 823 (2000).
103. S. Pierno, J. F. Desaphy, A. Liantonio, et al., *Brain* **125**, 1510 (2002).
104. R. H. Fitts, D. R. Riley, and J. J. Widrick, *J. Exp. Biol.* **204**, 3201 (2011).
105. А. У. Ziganshin, А. Е. Khairullin, V. V. Zobov, et al., *Muscle & Nerve* **55** (3), 417 (2017).
106. А. У. Ziganshin, А. Е. Khairullin, А. Y. Teplov, et al., *Muscle & Nerve* **59** (4), 509 (2019).

Synaptic Aspects of Hypogravity Motor Syndrome

A.E. Khairullin*, A.A. Eremeev**, and S.N. Grishin*

*Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, Kazan, 420012 Russia

**Kazan (Volga region) Federal University, ul. Kremlevskaya 18, Kazan, 420008 Russia

This paper provides a review of studies of the effects of hypogravity on neuromuscular system function. It is known that exposure to microgravity causes a series of events that occur in the neuromuscular system, leading to the development of the so-called “hypogravity motor syndrome”. Despite a large number of publications appeared relative to pathogenesis of the hypogravity motor syndrome, decrement in motor function is largely attributed to changes in the morphofunctional characteristics of skeletal muscles. However, based on the information presented in this paper that provides insight into processes occurring in motor units under condition of near weightlessness, a synaptic appears to be also essential.

Keywords: motor units, hypogravity, neuromuscular synapse, motor control, muscle contraction, weightlessness, hindlimb unloading