

М'язова втома: фактори розвитку та шляхи корекції

Т.Ю. Матвієнко¹, Д.О. Заводовський¹, Д.М. Ноздренко¹, І.В. Міщенко²,
О.П. Мотузок², К.І. Богуцька¹, Ю.П. Складаров³, Ю.І. Прилуцький¹

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка; e-mail: prylut@ukr.net;

²Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк;

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Узагальнено літературні дані щодо аналізу фізіологічних і біохімічних механізмів розвитку м'язової втоми та шляхів її запобігання. Проаналізовано дію найбільш поширених ендогенних та екзогенних антиоксидантів на біохімічні процеси у стомленому м'язі. Показано, що біосумісні нетоксичні водорозчинні C₆₀-фулерени як потужні антиоксиданти здатні виступати перспективними засобами для корекції розвитку втоми скелетних м'язів, в основі якої лежить деструктивна дія вільнорадикальних процесів.

Ключові слова: скелетні м'язи; м'язова втома; вільні радикали; C₆₀-фулерен.

М'язова втома як фізіологічний стан настає внаслідок напруженої або тривалої роботи і виражається у тимчасовому зниженні або повній втраті працездатності організму. Вона характеризується зменшенням сили скорочення і витривалості м'язів, порушенням координації рухів, збільшенням енерговитрат для виконання однієї і тієї самої роботи. Тому зменшення ефекту втоми скелетних м'язів за умов фізичних навантажень, особливо тих, що потребують витривалості, а також монотонних дій, які включають швидкі одноманітні повторні рухи, що призводить до постійного напруження (втоми) та є причиною розвитку хворобливої чутливості м'язів, є надзвичайно важливою терапевтичною проблемою.

Становлення фізіології м'язової втоми.

Незважаючи на практичну важливість вирішення цього питання, поглиблене вивчення фізіологічних та біохімічних механізмів м'язової втоми має відносно недовгу історію. Перше таке дослідження було проведене швейцарським хіміком Берцеліусом, який виявив накопичення молочної кислоти у втомлених м'язах оленя [1]. Експерименталь-

© Т.Ю. Матвієнко, Д.О. Заводовський, Д.М. Ноздренко, І.В. Міщенко, О.П. Мотузок, К.І. Богуцька, Ю.П. Складаров, Ю.І. Прилуцький

но показано, що в активно функціонуючих м'язах значення рН змінюється у бік закиснення. Швидка втома м'яза настає навіть тоді, коли нерв стимулюють струмом. На той час було зроблене припущення, що втома відбувається саме у м'язах, а не у центральній нервовій системі (ЦНС) [2]. Коли м'яз жаби (після стимуляції до значного розвитку втоми) одразу поміщали у розчин Рінгера, його скорочення відновлювалося, оскільки молочна кислота дифундувала з нього у розчин. М'язова втома впливає як на динаміку скорочення, так і на розслаблення м'яза. Експериментально доведено, що втомлений м'яз відновлюється швидше при додаванні кофеїну. Це відбувається завдяки тому, що останній полегшує вивільнення Ca²⁺ із саркоплазматичного ретикулула (СР). Фізіологічне явище втоми, не охоплює одночасно і синхронно увесь об'єм м'яза, що виконує інтенсивну роботу. Так, швидкі м'язові волокна втомлюються в першу чергу.

Сучасні погляди на м'язову втому.

Нині під терміном «м'язова втома» розуміють широкий спектр дисфункцій: фізіологічну, неврологічну і психіатричну [3]. Тому

пропонуються досить різнобічні концепції шляхів її розвитку [4], існування яких зумовлено тим, що у складному процесі, кінцевим результатом якого є зміна механокінетики скорочення м'яза, задіяний цілий комплекс механізмів порушення роботи ЦНС, дисфункцій периферичних нервів і безпосередньо самих м'язів. Усі механізми об'єднуються за результатом викликаних ними функціональних змін, а саме – неможливістю утримання необхідного рівня зусилля м'язом упродовж навантаження.

М'язова втома – це захисний механізм організму від перенавантажень, що призводить до розвитку больової чутливості м'язів [5–7]. Її якісне та кількісне вивчення є важливим фактором для цілеспрямованого формування адаптацій і підвищення рівня функціональних та фізичних можливостей організму. За інтенсивних фізичних навантажень для підтримання оптимального функціонування і нормального фізіологічного стану м'язів, що активно скорочуються, достатньо важливим є тривалість періодів їх відновлення (активного відпочинку) [8]. У процесі розвитку втоми спостерігається уповільнення генерації сили і розслаблення м'яза. Ось чому за втоми тетанус можна отримати за менших значень частоти стимуляції та розряду мотонейронів. У разі підтримування певного рівня сили на фоні зменшення частоти імпульсації одних мотонейронів відбувається залучення нових моторних одиниць. Таке зменшення частоти імпульсації є певною адаптацією до втоми. У досліджах *in vivo* виявлено важливу роль пригнічення активності мотонейронів м'яза за розвитку втоми. Автори припустили, що причиною зменшення аферентної активності мотонейронів втомленого м'яза є посилення пресинаптичного гальмування, що було підтверджено зменшенням частоти імпульсації мотонейронів при розтягуванні триголового м'яза литки на фоні формування його втоми [6, 9] та супутнього пригнічення активності мотонейронів у дузі стретч-рефлексу.

Цікавим є той факт, що під час активації

окремих волокон скелетного м'яза ефекти втоми спостерігаються у сусідніх з ними, які не були попередньо стимульовані. Вважається, що причинами цього ефекту можуть бути: дифузія метаболітів з активного м'язового волокна до неактивного; зниження ефективності нервово-м'язової передачі через стиснення моторних терміналей і зміни вмісту зовнішніх метаболітів; локальна гіпоксія внаслідок збільшення внутрішньом'язового тиску, що, в свою чергу, змінює збудливість м'язового волокна і його скорочувальну здатність [5, 6].

За допомогою методу реєстрації електроміограми вивчали координацію центральних моторних команд, що надходили до м'язів руки людини за виконання складних двосуглобових рухів і створення ізометричного зусилля, та розвиток втоми у часі. Було показано, що рівень варіабельності міограми змінюється по-різному у різних обстежуваних. Це свідчить про те, що однакові рухи або статичні зусилля можуть бути реалізовані центральними командами з різним ступенем перерозподілу активності між м'язами та їх функціональними компонентами. Розуміння природи явища втоми скелетних м'язів є вкрай важливим для захисту організму людини від його побічних ефектів [10].

М'язове скорочення на молекулярному рівні описується загально визнаною, з певними доповненнями, «cross-bridge» теорією [11]. Згідно з нею важливу роль у генерації сили за актин-міозинової взаємодії відіграють молекули АТФ, АДФ, H^+ та Φ_n (неорганічний фосфат). У дослідженнях на окремих м'язових волокнах, зростання їх концентрацій інгібує скоротливий цикл [12]. Це ще раз підтверджує той факт, що в активно функціонуючих м'язах рівень рН змінюється у бік закиснення. Однак рівень впливу рН на розвиток втоми у скелетному м'язі, як виявилось, не є сталою величиною і залежить від температури: суттєво збільшується зі зменшенням фізіологічної температури (нижче від нижньої межі для гомойотермних тварин) [13]. Водночас дослідження з

міченими флуоресцентними білками молекул актину показали, що скорочення м'яза значно сповільнюється при ацидозі навіть за фізіологічних температур [14].

Фактори розвитку м'язової втоми.
Неорганічний фосфат. У дослідженнях з використанням методу ядерного магнітного резонансу було виявлено, що одним з основних біохімічних факторів, що впливає на м'язову втому, є концентрація Φ_n . На моделях ізольованих волокон скелетних м'язів кролів встановлено кумулятивну пригнічувальну дію накопичення Φ_n (продукту гідролізу АТФ) на силову відповідь м'яза. У стані спокою концентрація АДФ у клітині досить низька (близько 10 мкмоль/л), оскільки функціональна активність креатинкінази спрямована на утворення АТФ. Однак під час інтенсивного скорочення концентрація креатинфосфату зменшується, а концентрація креатину, навпаки, зростає. Концентрація АДФ може сягати значення 1 ммоль/л, хоча, зазвичай, *in vivo* вона є меншою. Експериментально показано, що концентрація цитоплазматичного АТФ не опускається нижче ніж 60% від рівня, який є нормою у стані спокою, впродовж стимуляції м'яза або його фізичного навантаження [15]. Зауважимо, що ці дослідження були проведені або на цілому м'язі, або у його гомогенаті і тому відображають усередненні зміни у всіх типах волокон, незважаючи на відмінність біохімічних показників, пов'язаних зі способом енергозабезпечення і рівнем рекрутизації.

Загальний процес обміну фосфатного залишку між АТФ та креатинфосфатом можна записати таким рівнянням: $\text{ФКр} + \text{АДФ} + \text{H}^+ \rightarrow \text{Кр(креатин)} + \text{АТФ}$. У міоциті цю біохімічну реакцію каталізує фермент креатинкіназа. Під час активного скорочення певний час концентрація АТФ є сталою, оскільки вона «працює» на підтримку її рівня. Але через деякий проміжок часу (прямо пропорційний інтенсивності функціонування м'яза) вміст АТФ починає зменшуватися,

паралельно з чим накопичується значна кількість креатину, яка не так сильно впливає на розвиток м'язової втоми, як утворення великих концентрацій фосфату [16].

Наростання концентрації креатинкінази та Φ_n під час скорочення відбувається внаслідок вичерпання ресурсів креатинфосфату. Згідно з моделлю «ковзаючих філаментів», м'яза скорочується за рахунок енергії АТФ і після цього утворюються АДФ та Φ_n . Вважають, що за великих концентрацій фосфат здатен інгібувати скорочення. Також показано, що за великих концентрацій Φ_n відбувається редукція кальційактивованих струмів [17]. Dahlstedt з співавт. виявили, що для мишей з відсутньою креатинкіназою характерні високі значення концентрацій фосфату під час відпочинку, а кальційактивоване скорочення м'яза невтомлених нокаутних мишей є значно слабшим, аніж скорочення м'яза контрольних (інтактних) тварин. Це свідчить, що пригнічувальний вплив на розвиток м'язової сили має саме Φ_n .

За останні роки встановлено, що зростаючі концентрації фосфату також впливають на розвиток втоми, модифікуючи функціонування саркоплазматичного ретикулула (СР) міоцитів. Виділяють декілька можливих механізмів такого впливу: за прямої дії фосфат може безпосередньо взаємодіяти з кальцієвими каналами, розташованими у СР, тримаючи їх відкритими та ідукуючи вихід кальцію. Це призводить до підвищення внутрішньоклітинного тетанічного $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Але тоді незрозумілими є дані, що нокаутовані за геном креатинкінази миші не проявляють такої зміни на ранніх стадіях втоми [19]; альтернативним шляхом впливу Φ_n є інгібування поглинання Ca^{2+} . Підвищений вміст фосфату може пригнічувати АТФ-залежне поглинання кальцію у СР. Спочатку це призводить до зростання викиду Ca^{2+} під час тетанічного скорочення, однак, за тривалого впливу він буде акумулюватися в інших органелах або зовсім покидати клітину і, таким чином, знижується сила тетанічного скорочення;

нарешті, можлива і Ca^{2+} - F_n –преципітація. Фосфат може надходити до СР, зв'язуватися з кальцієм і, відповідно, не давати йому виходити із самого СР [19]. Але у цієї гіпотези є один недолік. Надлишок фосфату утворюється на початкових стадіях м'язової втоми, а зменшення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ спостерігається доволі пізно. Крім того, на швидких волокнах мишей показано, що зменшення тетанічного $[\text{Ca}^{2+}]_i$ корелює зі зростанням Mg^{2+} , який швидше за все утворюється після розпаду АТФ [20]. Припускають, що фосфат надходить у клітину через аніонні канали, коли знижується вміст АТФ. Це пояснює, чому фосфат проникає у СР зі зменшенням концентрації АТФ і чому існує залежність між зростанням вмісту магнію і зменшенням тетанічного $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [21].

Лактат. Під час м'язового скорочення змінюється рівень рН – він може зменшитися на 0,5 одиниць. Показано, що є зв'язок між закисненням та зменшенням сили м'яза людини. Експерименти на окремих м'язових волокнах виявили, що вплив закиснення на ізометричну силу та швидкість скорочення. Встановлено, що м'яз може відновлюватися швидше, ніж значення рН повертаються до норми. Вплив закинення на розвиток втоми м'яза не є сталим: виявлено кореляцію між рівнем ацидозу і розвитком м'язової втоми за температури $\leq 15^\circ\text{C}$ [13]. Максимальне пригнічення скорочення м'яза відбувалося за 10°C , а мінімальний вплив ацидозу виявили при 30°C . Проведені досліді на окремих м'язових волокнах [22] та цілих м'язах мишей [23] довели, що за 30°C закиснення мінімально впливає на скоротливу активність м'яза. Таким чином, за фізіологічних температур скорочення м'яза слабко залежить від наведених коливань рівня рН. Проте можливий альтернативний шлях впливу ацидозу на зміну силової відповіді м'яза – це енергетичний метаболізм. Відомо, що ключові ензими у глікогенолізі та гліколізі – фосфорилаза та фосфофруктокіназа – інгібуються кислим рН. Проте зменшення активності цих ферментів за м'язової втоми у людей не виявили [24]

як не було виявлено значного впливу на значені ензими зменшення загального рівня рН на 0,4 одиниці при 28°C . Отже, можна припустити, що на ці ферменти паралельно з ацидозом впливає інший фактор. Також існує теорія, яка ростує, що закиснення суттєво впливає на викид іонів кальцію із СР під час скорочення м'яза. Вважається, що зміщення значення рН в кислий бік впливає на ріанодинові рецептори і заважає внутрішньоклітинному викиду кальцію. Однак досліді на окремих м'язових волокнах не виявили жодних «збоїв» у деполяризаційно-індукованому викиді іонів кальцію із СР.

Глікоген. Фракція глікогену, що депонується у м'язах, є депо енергії, яка через ферментативне перетворення за фізичних навантажень стає джерелом глюкози, котра використовується у гліколізі [25]: $\text{Глюкоза} + 2\text{НАД}^+ + 2\text{АДФ} + 2\text{F}_n \rightarrow 2 \text{піруват} + 2\text{НАДН} + 2\text{H}^+ + 2\text{АТФ} + 2\text{H}_2\text{O}$. Відновлення АТФ з АДФ використовується для актин-міозинової взаємодії у м'язі, який скорочується. Тож логічно припустити кореляцію розвитку втоми з вичерпанням запасів глікогену. Однак експериментальні дослідження заперечують цю гіпотезу, оскільки у стані м'язової втоми глікогену у м'язах залишається понад 50% від початкового рівня [26].

Вільні радикали. Найбільший вплив на розвиток м'язової втоми спричинюють вільні радикали. Спочатку це було підтверджено методом електронного парамагнітного резонансу на м'язах кролика, де реєстрацію вільних радикалів проводили до та після виснажливих навантажень. Пізніше з використанням спінових уловлювачів був виявлений вплив вільних радикалів на м'язову втому кінцівок людини. Показано, що фізичне навантаження індукує окиснення глутатіону, який не є ферментативною системою «боротьби» клітини з вільними радикалами, та призводить до загального зменшення його концентрації, збільшення маркерів ліпідної пероксидації, протеїнового карбонілювання та окиснення ДНК за розвитку м'язової втоми [22–28].

За нормального функціонування м'яза у ньому утворюються активні форми кисню (АФК), зокрема супероксид-аніон, перекис водню та гідроксильні радикали [29, 30]. Варто зазначити, що концентрація АФК зростає з тривалістю фізичного навантаження. Виявлено, що м'язи під час скорочення-розслаблення продукують окис азоту (NO). Також м'язові волокна здатні експресувати нейрональну NO-синтазу (nNOS), ендотеліальну (eNOS) або обидві ці форми [31]. Дані, отримані в експериментах з окремими м'язовими волокнами, свідчать про те, що фармакологічна блокада NO-синтази, або генетичне вимикання цього ферменту, не впливає на розвиток м'язової втоми [32]. Припускають, що окис азоту може викликати розвиток м'язової втоми за іншими механізмами, наприклад, через дію на кровоносні судини чи беручи участь у розвитку синдрому хронічної втоми та фібрміолгії [33, 34]. АФК здатні пошкоджувати усі елементи клітин та уражати тканини. Проте Andrade з співавт. [35] показали, що значне окиснення тканин м'яза екзогенним перекисом водню не призводить до змін у концентрації кальцію і навіть збільшує чутливість міофіламентів до кальцію. Така чутливість є оборотною.

Оскільки розвиток втоми м'яза спряжений зі збільшенням концентрації АФК, то клітинні антиоксидантні системи можна розглядати як компоненти захисної системи організму від біохімічних наслідків розвитку м'язової втоми. Кожна клітина організму має антиоксидантну ферментативну систему, яка складається з багатьох ланок і механізмів. До основних антиоксидантних ферментів відносять супероксиддисмутазу (СОД), глутатіонпероксидазу (ГП) та каталазу. Основне завдання СОД – утворювати із супероксиду пероксид водню і кисень. ГП і каталаза каталізують розпад пероксиду водню на воду і кисень. До допоміжних антиоксидантних ензимів відносять тіоредоксин, глутаредоксин та піроксиредоксин.

Серед неензиматичних антиоксидантів у

м'язових волокнах можна виділити глутатіон. Тканини, які найбільше потерпають від оксидативного стресу, містять значні концентрації цієї сполуки. Так, наприклад, концентрація глутатіону у волокнах 1-го типу на 400-600 % більша, ніж у волокнах 2б-типу [36]. Роль глутатіону у процесі руйнування АФК полягає в тому, що він здатен віддавати атом водню і, таким чином, відновлювати вільні радикали. Встановлено, що антиоксидантні ефекти є температурозалежними. Так, м'язова втома настає швидше за 37 °С, аніж за 22 °С. Антиоксидант, використаний у роботі Mooranaar з співавт. [37], подовжував час настання м'язової втоми за 37 °С, не впливаючи на роботу м'яза за 22 °С. Відомими антиоксидантами є вітаміни С, Е та β-каротин. Однак, коли люди вживали збагачену на вказані нутрієнти їжу, не виявлено особливих змін у роботі м'язів [38].

Незважаючи на значну кількість тематичних наукових праць, дані щодо залежності накопичення АФК та активності таких ендогенних антиоксидантів, як каталаза, СОД, глутатіон за умов інтенсивного фізичного навантаження скелетного м'яза залишаються суперечливими [39, 40]. Ці розбіжності пов'язані, насамперед, з використанням різних видів фізичного навантаження, його інтенсивністю і тривалістю, нарешті, типу м'язових волокон, оскільки останнім притаманні специфічні метаболічні особливості та властивості антиоксидантної системи [41].

Шляхи корекції розвитку втоми м'язів. *N-ацетилцистеїн (НАЦ)*. Відомою речовиною для ефективного інгібування розвитку м'язової втоми діафрагми та окремих м'язових волокон є НАЦ [42]. Цей препарат здатен пригнічувати розвиток м'язової втоми у 6 з 8 людей. За його інфузійного введення ефект реєстрували вже на 3-й хвилині досліду. Сила скорочення м'язів в експериментальній групі була на 15% вищою за контрольні значення.

Кофеїн. Однією з найпоширеніших речовин, що впливає на організм людини, є кофеїн. Відомо, що за помірної інтенсивності

навантажень м'язова втома настає у проміжку 30–60 хв. Кофеїн «працює» у цьому разі як енергогенна субстанція [26, 43–46]. Доведена перевага його перорального [47]. Однак, під час короткотривалого високоінтенсивного фізичного навантаження він демонстрував невисоку ефективність [48]. Водночас застосування структурного аналогу кофеїну теофіліну – показало приріст сили на 19%. Припускають, що кофеїн індукує зміни у м'язі на локальному рівні, можливо впливаючи на вивільнення кальцію з р'янодинової рецепторів [49]. Крім того, значного впливу кофеїну на дихальний обмін та вміст вільних жирних кислот у крові не виявлено [50, 51]. Також показано відсутність значного впливу кофеїну на використання м'язом глікогену [26, 52]. Водночас кофеїн з високою вірогідністю подовжує час настання м'язової втоми [48]. Ще одна його специфічна особливість – підвищення вмісту лактату в крові [53]. У дослідженнях з використанням кофеїну і теофіліну рівновага у співвідношенні $\Phi_{\text{H}}/\text{фосфокреатин}$ зміщується у бік фосфокреатину, що, у свою чергу, «покрощує» енергетичне депо м'яза. Корекція кофеїном м'язової втоми може також бути опосередкована через вплив на іонний баланс. Експериментально доведено, що пероральне застосування кофеїну призводить до зменшення вмісту натрію у плазмі крові під час фізичних навантажень [54]. Це, ймовірно, є наслідком або меншого виходу натрію у позаклітинний простір, або його швидкого повернення у клітину. Використання кофеїну стимулює у ненавантажених м'язах роботу Na^+, K^+ -АТФази на поглинання натрію. Водночас він здатен впливати на роботу СР в ізольованих м'язових волокнах [55].

Низькорівнева лазерна терапія. Експерименти на тваринах та клінічні випробування з використанням низькорівневої лазерної терапії (на основі червоного, інфрачервоного світла та змішаних хвиль) продемонстрували такі результати з вивчення м'язової втоми: покращення мікроциркуляції [56], підвищення

синтезу АТФ та стимулювання дихального ланцюга мітохондрії [57], зменшення концентрації АФК та активності креатинфосфокінази, активування синтезу антиоксидантів та білків теплового шоку [58, 59]. На лабораторних щурах з використанням лазерного випромінювання з червоною (655 нм) [60] та інфрачервоною (904 нм) [61] довжинами хвиль виявлено зменшення м'язової втоми приблизно на 13% порівняно з контролем.

Пікногенол. Одним з перспективних антиоксидантів, дія якого спрямована на нейтралізацію АФК, є пікногенол. Він здатний не лише підвищувати вміст як окисненого, так і відновленого НАД^+ у сироватці крові, але й безпосередньо збільшувати витривалість м'язів, відтермінуючи час настання втоми [62].

Аденозин. Аденозин є природним антиоксидантом. Доведено протекторну дію його та його похідних на тваринних моделях реперфузійної травми та за ішемії міокарда.

Лактоферин. Залізоув'язуючий білок, подібний до трансферину, але з вищою афінністю до іонів заліза, особливо за кислих рН, що актуально для м'язової втоми, яка супроводжується ацидозом. Зв'язані білком іони заліза не здатні каталізувати вільнорадикальні реакції. Встановлено, що лактоферин запобігає вільнорадикальним процесам у легенях щурів.

Аллопуринол. Це синтетичний антиоксидант, який інгібує продукцію супероксид-аніона, пероксиду водню та сечової кислоти за допомогою синтезу оксипуринолу – інгібітора для ксантиноксидази як головного джерела утворення АФК. Добре зарекомендував себе у «боротьбі» з АФК ішемічного генезу на серцевому м'язі, нервовій тканині та шлунково-кишковому тракті.

Дефероксамін. Ця біоорганічна сполука пригнічує залізоалежну ліпідну переоксидацию та запобігає утворенню оксиду водню, супероксид-аніона, перекису водню.

C_{60} -фулерен. Одними з найпотужніших антиоксидантів, які можна використати для корекції розвитку втоми скелетних м'язів,

є біосумісні водорозчинні C_{60} -фулерени [63, 64]. C_{60} -фулерен являє собою молекулу майже сферичної форми діаметром 0,72 нм, поверхня якої вкрита п'яти – та шестикутниками, у вузлах яких міститься 60 атомів вуглецю, поєднаних між собою одинарними та подвійними хімічними зв'язками. Йому притаманна висока відновлювальна здатність – можливість приєднувати до шести електронів. Завдяки цій властивості C_{60} -фулерени та їхні похідні діють у біологічних системах як ефективні уловлювачі вільних радикалів, зокрема АФК, гіперпродукція яких призводить до виникнення багатьох патологій [65], включаючи ішемічні ушкодження травматичного генезу тонкої кишки [66] та ішемічно-реперфузійне ушкодження легень [67, 68]. Доведено, що C_{60} -фулерени нормалізують клітинний обмін речовин та нервові процеси, підвищуючи стійкість до стресу, посилюють активність ензимів і регенеративну здатність тканин, виявляють виражені протівірусну, протизапальну та антиалергенну дії [69, 70], ефективно регулюють АТФазну активність актоміозину [71]. Експериментально встановлено, що C_{60} -фулерени та їхні похідні можуть бути допоміжними засобами у комплексній терапії завдяки здатності інтенсифікувати захисні функції імунної та антиоксидантної систем організму людини [72–76]. Жодних токсичних ефектів чи летальних наслідків не було зафіксовано за досліджень дії C_{60} -фулеренів після їх перорального введення в організм щурів загального дозування 2 г/кг упродовж 14 днів [77].

Вищенаведені дані свідчать про реальну перспективу застосування водорозчинних C_{60} -фулеренів, антиоксидантна дія яких значно перевищує таку для відомих природних антиоксидантів – вітамінів С, Е і каротиноїдів [78–80] як потенційних агентів для підвищення ефективності функціонування скелетних м'язів людини модифікацією АФК-залежних механізмів, що відіграють важливу роль у процесів розвитку м'язової втоми.

**Т.Ю. Матвиенко¹, Д.А. Заводовский¹,
Д.Н. Ноздренко¹, И.В. Мищенко²,
А.П. Мотузюк², Е.И. Богуцкая¹, Ю.П. Склярів³,
Ю.И. Прилуцкий¹**

МЫШЕЧНАЯ УСТАЛОСТЬ: ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Обобщены литературные данные по анализу физиологических и биохимических механизмов развития мышечной усталости и путей ее предотвращения. Проанализировано действие наиболее распространенных эндогенных и экзогенных антиоксидантов на биохимические процессы в утомленной мышце. Показано, что биосовместимые нетоксичные водорастворимые C_{60} -фуллерены как мощные антиоксиданты способны выступать перспективными средствами для коррекции развития усталости скелетных мышц, в основе которой лежит деструктивное действие свободнорадикальных процессов.

Ключевые слова: скелетные мышцы; мышечная усталость; свободные радикалы; C_{60} -фуллерен.

T.Yu. Matvienko¹, D.A. Zavadovskyi¹, D.N. Nozdrenko¹, I.V. Mishchenko², O.P. Motuziuk², K.I. Bogutska¹, Yu.P. Sklyarov³, Yu.I. Prylutskyi¹

MUSCLE FATIGUE: FACTORS OF DEVELOPMENT AND WAYS OF CORRECTION

The data regarding the analysis of the physiological and biochemical mechanisms of muscle fatigue and ways to prevent it are summarized. The effect of the most common endogenous and exogenous antioxidants in the biochemical processes in muscle fatigue was analyzed. It is shown that biocompatible, non-toxic water-soluble C_{60} fullerenes, which possess powerful antioxidative properties, promise great prospects in the correction of skeletal muscle fatigue caused by the destructive action of free radicals.

Key words: skeletal muscles; muscle fatigue; free radicals; C_{60} fullerene.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv; e-mail: prylut@ukr.net;

²Lesya Ukrainka Eastern European National University, Lutsk;

³O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

REFERENCES

1. Tipton MC. Exercise physiology: people and ideas. Amsterdam: Elsevier. 1993; 510 p.
2. Mosso A. Fatigue (1904). Whitefish: Kessinger Publishing. 2008; 348 p.
3. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. J Psychosom Res. 2004; 56(2): 157-70.

4. Boyas S, Guervel A. Neuromuscular fatigue in healthy muscle: underlying factors and adaptation mechanisms. *Ann Phys Rehabil Med.* 2011; 54(2): 88-108.
5. Kostyukov AI, Day S, Hellstrom F, Radovanovic S, Ljubisavljevic M, Windhorst U, Johansson H. Fatigue-related changes in electromyogram activity of cat gastrocnemius during frequency-modulated efferent stimulation. *Neurosci.* 2000; 97(4): 801-9.
6. Kostyukov AI, Kalezić I, Serenko SG, Ljubisavljevic M, Windhorst U, Johansson H. Spreading of fatigue-related effects from active to inactive parts in the medial gastrocnemius muscle of the cat. *Eur J Appl Physiol.* 2002; 86(4): 295-307.
7. Ervilha UF, Farina D, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Experimental muscle pain changes motor control strategies in dynamic contractions. *Exp Brain Res.* 2005; 164(2): 215-24.
8. Harris RC, Sale C. Beta-alanine supplementation in high-intensity exercise. *Med Sport Sci.* 2012; 59: 1-17.
9. Kalezić I, Bugaychenko LA, Kostyukov AI, Pilyavskii AI, Ljubisavljevic M, Windhorst U. Fatigue-related depression of the feline monosynaptic gastrocnemius-soleus reflex. *J Physiol.* 2004; 556(Pt1): 283-96.
10. Lehedza AV, Gorkovenko AV, Vereshchaka IV, Dornowski M, Kostyukov AI. Comparative analysis of electromyographic muscle activity of the human hand during cyclic turns of isometric effort vector of wrist in opposite directions. *Fiziol Zh.* 2014; 61(2): 3-14.
11. Williams WO. Huxley's model of muscle contraction with compliance. *J Elasticity.* 2011; 105(1): 365-80.
12. Cooke R. Modulation of the actomyosin interaction during fatigue of skeletal muscle. *Muscle Nerve.* 2007; 36(6): 756-77.
13. Pate E, Bhimani M, Franks-Skiba K, Cooke R. Reduced effect of pH on skinned rabbit psoas muscle mechanics at high temperatures: implications for fatigue. *J Physiol.* 1995; 486(3): 689-94.
14. Debold EP, Beck SE, Warshaw DM. The effect of low pH on single skeletal muscle myosin mechanics and kinetics. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 295(1): 173-9.
15. Walter G, Vandenborne K, Elliott M, Leigh JS. *In vivo* ATP synthesis rates in single human muscles during high intensity exercise. *J Physiol.* 1999; 519(Pt3): 901-10.
16. Westerblad H, Allen DG, Lännergren J. Muscle fatigue: lactic acid or inorganic phosphate the major cause? *News Physiol Sci.* 2002; 17: 17-21.
17. Dahlstedt AJ, Katz A, Westerblad H. Role of myoplasmic phosphate in contractile function of skeletal muscle: studies on creatine kinase-deficient mice. *J Physiol.* 2001; 533(2): 379-88.
18. Dahlstedt AJ, Katz A, Wieringa B, Westerblad H. Is creatine kinase responsible for fatigue? Studies of skeletal muscle deficient of creatine kinase. *FASEB J.* 2000; 14(7): 982-90.
19. Fryer MW, Owen VJ, Lamb GD, and Stephenson DG. Effects of creatine phosphate and Pi on Ca²⁺ movements and tension development in rat skinned skeletal muscle fibres. *J Physiol.* 1995; 482(1): 123-40.
20. Allen DG, Lännergren J, Westerblad H. Muscle cell function during prolonged activity: cellular mechanisms of fatigue. *Exp Physiol.* 1995; 80(4): 497-527.
21. Ahern GP, Laver DR. ATP inhibition and rectification of a Ca²⁺-activated anion channel in sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Biophys J.* 1998; 74(5): 2335-51.
22. Westerblad H, Bruton JD, Lännergren J. The effect of intracellular pH on contractile function of intact, single fibres of mouse muscle declines with increasing temperature. *J Physiol.* 1997; 500(Pt1): 193-204.
23. Wiseman RW, Beck TW, Chase PB. Effect of intracellular pH on force development depends on temperature in intact skeletal muscle from mouse. *Am J Physiol Cell Physiol* 1996; 271(3 Pt1): 878-86.
24. Bangsbo J, Madsen K, Kiens B, Richter EA. Effect of muscle acidity on muscle metabolism and fatigue during intense exercise in man. *J Physiol.* 1996; 495(Pt2): 587-96.
25. Nelson DL, Lehninger MC. Principles of biochemistry. New York: WH Freeman and company, 2008; 1158 p.
26. Greer F, Friars D, Graham TE. Comparison of caffeine and theophylline ingestion: exercise metabolism and endurance. *J Appl Physiol.* 2000; 89(5): 1837-44.
27. Barreiro E, Gea J, Di Falco M, Kriazhev L, James S, Hussain SN. Protein carbonyl formation in the diaphragm. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005; 32(1): 9-17.
28. Tsakiris S, Parthimos T, Parthimos N, Tsakiris T, Schulpis KH. The beneficial effect of L-cysteine supplementation on DNA oxidation induced by forced training. *Pharmacol Res.* 2006; 53(4): 386-90.
29. Vasilaki A, Mansouri A, Remmen H, van der Meulen, JH, Larkin L, Richardson AG, McArdle A, Faulkner JA, Jackson MJ. Free radical generation by skeletal muscle of adult and old mice: effect of contractile activity. *Aging Cell.* 2006; 5(2): 109-17.
30. Hasegawa A, Suzuki S, Matsumoto Y, Okubo T. *In vivo* fatiguing contraction of rat diaphragm produces hydroxyl radicals. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22(1-2): 349-54.
31. Stamler J, Meissner G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol Rev.* 2001; 81(1): 209-37.
32. Abraham RZ, Miller CC, Reid MB. The contractile response to nitric oxide (NO) varies among skeletal muscle. *Endothelium.* 1995; 3: 108.
33. Nijs J, Meeus M, McGregor NR, Meeusen R, de Schutter G, van Hoof E, de Meirleir K. Chronic fatigue syndrome: exercise performance related to immune dysfunction. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37(10): 1647-54.
34. McIver K L, Evans C, Kraus RM, Ispas L, Sciotti VM, Hickner RC. NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. *Pain.* 2005; 120(1-2): 161-9.
35. Andrade FH, Reid MB, Allen DG, Westerblad H. Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibres from mouse. *J Physiol.* 1998; 509(Pt2): 565-75.
36. Leeuwenburgh C, Hollander J, Leichtweis S, Griffiths M,

- Gore M, Ji LL. Adaptations of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 1997; 272 (1 Pt2): 363-9.
37. Moopanar TR, Allen DG. Reactive oxygen species reduce myofibrillar calcium sensitivity in fatiguing mouse skeletal muscle at 37°C. *J Physiol.* 2005; 564(Pt1): 189-99.
38. Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. *Proc Nutr Soc.* 1998; 57(1): 9-13.
39. Ji LL. Exercise sport science reviews: Exercise and oxidative stress: Role of the cellular antioxidant systems. *Exerc Sport Sci Rev.* 1995; 23(1): 135-66.
40. Clanton TL, Zuo L, Klawitter P. Oxidants and skeletal muscle function: physiologic and pathophysiologic implications. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 222(3): 253-62.
41. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000; 222(3): 283-92.
42. Katz A, Hernández A, Caballero DM, Briceno JF, Amezcua LV, Kosterina N, Bruton JD, Westerblad H. Effects of N-acetylcysteine on isolated mouse skeletal muscle: contractile properties, temperature dependence, and metabolism. *Pflugers Arch.* 2014; 466(3): 577-85.
43. Trice I, Haymes EM. Effects of caffeine ingestion on exercise-induced changes during high-intensity, intermittent exercise. *Int J Sport Nutr.* 1995; 5(1): 37-44.
44. Pasman WJ, van Baak MA, Jeukendrup AE. The effect of different dosages of caffeine on endurance performance time. *Int J Sports Med.* 1995; 16(4): 225-30.
45. Graham TE, Spriet LL. Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. *J Appl Physiol.* 1995; 78(3): 867-4.
46. Mohr T, van Soeren M, Graham TE. Caffeine ingestion and metabolic responses of tetraplegic humans during electrical cycling. *J Appl Physiol.* 1998; 85(3): 979-85.
47. Cohen BS, Nelson AG, Prevost MC. Effects of caffeine ingestion on endurance racing in heat and humidity. *Eur J Appl Physiol.* 1996; 73(3-4): 358-63.
48. Jackman M, Wendling P, Friars D. Metabolic, catecholamine, and endurance responses to caffeine during intense exercise. *J Appl Physiol.* 1996; 81(4): 1658-63.
49. Tarnopolsky MA, Cupido C. Caffeine potentiates low frequency skeletal muscle force in habitual and nonhabitual caffeine consumers. *J Appl Physiol.* 2000; 89(5): 1719-24.
50. Raguso CA, Coggan AR, Sidossis LS. Effect of theophylline on substrate metabolism during exercise. *Metabolism.* 1996; 45(9): 1153-60.
51. Graham TE, Helge JW, MacLean DA. Caffeine ingestion does not alter carbohydrate or fat metabolism in human skeletal muscle during exercise. *J Physiol.* 2000; 529(Pt3): 837-47.
52. Laurent D, Scheider KE, Prusaczyk WK. Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(6): 2170-5.
53. Chesley A, Howlett RA, Heigenhauser JF. Regulation of muscle glycogenolytic flux during intense aerobic exercise after caffeine ingestion. *Am J Physiol.* 1998; 275(2 Pt2): 596-603.
54. MacIntosh BR, Wright BM. Caffeine ingestion and performance of a 1500 meter swim. *Can J Appl Physiol.* 1995; 20(2): 168-77.
55. Kalmar JM, Cafarelli E. Effects of caffeine on neuromuscular fatigue. *J Appl Physiol.* 1999; 87(2): 801-8.
56. Tullberg M, Alstergren PJ, Ernberg MM. Effects of lowpower laser exposure on masseter muscle pain and microcirculation. *Pain.* 2003; 105(1-2): 89-96.
57. Silveira PC, Silva LA, Fraga DB, Freitas TP, Streck EL, Pinho R. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in muscle healing by low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B.* 2009; 95(2): 89-92.
58. Avni D, Levkovitz S, Maltz L, Oron U. Protection of skeletal muscles from ischemic injury: low-level laser therapy increases antioxidant activity. *Photomed Laser Surg.* 2005; 23(3): 273-7.
59. Rizzi CF, Mauriz JL, Freitas Correa DS. Effects of low-level laser therapy (LLLT) on the nuclear factor (NF)-kappaB signaling pathway in traumatized muscle. *Lasers Surg Med.* 2006; 38(7): 704-13.
60. Lopes-Martins RA, Marcos RL, Leonardo PS. Effect of low-level laser (Ga-Al-As 655 nm) on skeletal muscle fatigue induced by electrical stimulation in rats. *J Appl Physiol.* 2006; 101(1): 283-8.
61. Leal Junior EC, Lopes-Martins RA, de Almeida P, Ramos L, Iversen VV, Bjordal JM. Effect of low-level laser therapy (GaAs 904 nm) in skeletal muscle fatigue and biochemical markers of muscle damage in rats. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 108(6): 1083-8.
62. Mach J, Midgley AW, Dank S, Grant R, Bentley DJ. The effect of antioxidant supplementation on fatigue during exercise: potential role for NAD⁺(H). *Nutrients.* 2010; 2(3): 319-29.
63. Prylutska SV, Grynyuk II, Matyshevska OP, Prylutsky YuI, Ritter U, Scharff P. Anti-oxidant properties of C₆₀ fullerenes *in vitro*. *Fullerenes, Nanotubes, Carbon Nanostruct.* 2008; 16(5-6): 698-705.
64. Ritter U, Prylutsky YuI, Evstigneev MP, Davidenko NA, Cherepanov VV, Senenko AI, Marchenko OA, Naumovets AG. Structural features of highly stable reproducible C₆₀ fullerene aqueous colloid solution probed by various techniques. *Fullerenes, Nanotubes, Carbon Nanostruct.* 2015; 23(6): 530-4.
65. Sun T, Xu Z. Radical scavenging activities of alpha-alanine C₆₀ adduct. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006; 16(14): 3731-4.
66. Lai HS, Chen WJ, Chiang LY. Free radical scavenging activity of fullerene on the ischemia-reperfusion intestine in dogs. *World J Surg.* 2000; 24(4): 450-4.
67. Chen YW, Hwang KC, Yen CC, Lai YL. Fullerene derivatives protect against oxidative stress in RAW 264.7 cells and ischemia-reperused lungs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 287(1): 21-6.
68. Lai YL, Murugan P, Hwang KC. Fullerene derivative

- attenuates ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Life Sci.* 2003; 72(11): 1271-8.
69. Cataldo F, Da Ros T. Medicinal chemistry and pharmacological potential of fullerenes and carbon nanotubes. Berlin: Springer. 2008; 408 p.
70. Wilson SR. Biological aspects of fullerenes. *Fullerenes: Chemistry, Physics and Technology.* 2000; 437-65.
71. Andreichenko KS, Prylutska SV, Medynska KO, Bogutska KI, Nurishchenko NE, Prylutsky YuI, Ritter U, Scharff P. Effect of fullerene C₆₀ on ATPase activity and superprecipitation of skeletal muscle actomyosin. *Ukr Biochem J.* 2013; 85(2): 20-6.
72. Ashcroft JM, Tsyboulski DA, Hartman KB. Fullerene C₆₀ immunoconjugates: interaction of water-soluble C₆₀ derivatives with the murine anti-gp240 melanoma antibody. *Chem Commun.* 2006; 28: 3004-6.
73. Prylutska SV, Burlaka AP, Prylutsky YuI. Pristine C₆₀ fullerenes inhibit the rate of tumor growth and metastasis. *Exp Oncol.* 2011; 33(3): 162-4.
74. Prylutska SV, Burlaka AP, Klymenko PP. Using water-soluble C₆₀ fullerenes in anticancer therapy. *Cancer Nanotechnol.* 2011; 2(1-6): 105-10.
75. Panchuk RR, Prylutska SV, Chumak VV, Skorokhyd NR, Lehka LV, Evstigneev MP, Prylutsky YuI, Berger W, Heffeter P, Scharff P, Ritter U, Stoika RS. Application of C₆₀ fullerene-doxorubicin complex for tumor cell treatment *in vitro* and *in vivo*. *J Biomed Nanotechnol.* 2015; 11(7): 1139-52.
76. Halenova TI, Vareniuk IM, Roslova NM, Dzerzhynsky ME, Savchuk OM, Ostapchenko LI, Prylutsky YuI, Ritter U, Scharff P. Hepatoprotective effect of orally applied water-soluble pristine C₆₀ fullerene against CCl₄-induced acute liver injury in rats. *RSC Adv.* 2016; 6(102): 100046-55.
77. Mori T, Takada H, Ito S. Preclinical studies on safety of fullerene upon acute oral administration and evaluation for no mutagenesis. *Toxicology.* 2006; 225(1): 48-54.
78. Wang IC, Tai LA, Lee DD. C₆₀ and water-soluble fullerene derivatives as antioxidants against radicals-initiated lipid peroxidation. *J Med Chem.* 1999; 42(22): 4614-20.
79. Gharbi N, Pressac M, Hadchouel M. Fullerene is a powerful antioxidant *in vivo* with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett.* 2005; 5(12): 2578-85.
80. Xiao L, Takada H, Gan X, Miwa N. The water-soluble fullerene derivative «radicalsponge» exerts cytoprotective action against UV irradiation but not visible-light-catalyzed cytotoxicity in human skin keratinocytes. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006; 16(5): 1590-5.

Матеріал надійшов
до редакції 18.10.2016