

УДК 616-092: 577.3 (075.8)

https://doi.org/10.33619/2414-2948/84/35

**СУДОРОЖНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ.  
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, РАЗВИТИЕ, ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ,  
БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ТЕОРИЯ**

©**Волобуев А. Н.**, SPIN-код: 3635-5474, д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru

©**Романчук Н. П.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-код: 2469-9414, канд. мед. наук, НИИ «Нейронаук» Самарского государственного медицинского университета, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru

©**Краснов С. В.**, ORCID: 0000-0001-5437-3062, SPIN-код: 4578-7051 д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, krasnovtit@mail.ru

©**Романов Д. В.**, SPIN-код: 2764-9214, канд. мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, romanovdit@mail.ru

**MUSCLE CRAMPING CONDITION OF A MUSCULAR TISSUE.  
ETIOLOGY AND PATHOGENES, DEVELOPMENT, PREVENTION,  
BIOPHYSICAL MECHANISMS AND THE THEORY**

©**Volobuev A.**, SPIN-code: 3635-5474, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru

©**Romanchuk N.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-code: 2469-9414, M.D., Research Institute of Neuroscience of Samara State Medical University, Samara State Medical University, Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru

© **Krasnov S.**, ORCID: 0000-0001-5437-3062, SPIN-код: 4578-7051 Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, krasnovtit@mail.ru

©**Romanov D.**, SPIN-code: 2764-9214, M.D., Samara State Medical University, Samara, Russia romanovdit@mail.ru

*Аннотация.* На основе анализа теории мышечного сокращения исследована проблема возникновения «доброкачественных судорог» скелетных мышц. Показано, что существующая биофизическая теории сокращения мышц, «теория скользящих нитей» позволяет объяснить возникновение судорог, если использовать общепринятые положения: сокращение мышцы происходит пассивно, без затрат энергии АТФ; расстыковка актин-миозинового комплекса в клеточном силовом механизме осуществляется с использованием энергии гидролиза АТФ. Судорога возникает при задержке поступления АТФ в область актин-миозинового комплекса, что замедляет отстыковку миозиновых мостиков от актиновых нитей. Отмечено, что использование препаратов магния, ионы которого частично заменяют сходные по химическим свойствам ионы кальция, уменьшает возможность возникновения судороги. В статье рассмотрены биофизические основы мышечного сокращения: вывод уравнения Хилла, мощность развиваемая мышцей и т. д., которые подтверждают роль скорости подвода ионов кальция в область актин-миозинового силового механизма при возникновении судорог. Если часть ионов кальция заменяется ионами магния, то сила мышечного сокращения уменьшается и судорога не наступает. Ионы кальция – универсальные внутриклеточные посредники, способные регулировать огромное разнообразие внутриклеточных процессов: экзоцитоз, встраивание рецепторов в мембрану, запуск синтеза белков, влияние на процессы обучения и памяти.

*Abstract.* On the basis of the muscular contraction theory analyses the problem of the ‘benign cramp’ skeletal muscles occurrence is investigated. It is shown that existing biophysical theory of the muscles contraction, ‘the theory of sliding threads’ allows explain occurrence of cramps if to use the standard positions: contraction of a muscle occurs passively, without expenses of ATP energy; undocking actin-myosin complex in the cellular power mechanism is carried out with use of energy of ATP hydrolysis. The cramp arises at a delay of ATP arrival in area of actin-myosin complex that slows down undocking myosin bridges from actin threads. It is marked, that use of preparations of magnesium, which ions in part replace ions of calcium similar on chemical properties, reduces an opportunity of a cramp occurrence. In article the biophysical bases of muscular contraction are considered: a conclusion of the Hill’s equation, power developed by a muscle, etc. which confirm a role of speed of the calcium ions supply in area of the actin-myosin power mechanism at occurrence of cramps. If part of the calcium ions is replaced by magnesium ions, then the strength of muscle contraction decreases, and convulsions do not occur. Calcium ions are universal intracellular intermediaries capable of regulating a huge variety of intracellular processes: exocytosis, insertion of receptors into the membrane, triggering protein synthesis, influence on learning and memory processes.

*Ключевые слова:* доброкачественная судорога, скелетная мышца, актин-миозиновый комплекс, уравнение Хилла, энергия гидролиза АТФ, процессы обучения и памяти.

*Keywords:* benign cramp, skeletal muscle, actin-myosin complex, active undocking, Hill’s equation, energy of ATP hydrolysis, learning and memory processes.

Структурно-функциональное и когнитивное развитие нового мозга Homo Sapiens потребует количественного и качественного обеспечения технологий и инструментов в «адресной» доставке к нейрокоммуникативным «винчестерам» памяти наноматериалов биоэлементологии и нутрициологии мозга, фармакологии и радиобиологии [1]. В исследованиях Романчук Н.П. показано, что для нового нейрогенеза и нейропластичности, для управления нейропластичностью и биологическим возрастом человека, для современной нейрофизиологии и нейрореабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств необходимо достаточное функциональное и энергетическое питание мозга с использованием современных нейротехнологий ядерной медицины [1-3]. Нейрогенетика, комбинированные и гибридные нейросетевые технологии нейровизуализации, 5P Medicine and 5G technology, нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности на биоплатформе здоровой микробиоты обеспечат синхронизацию работы «висцерального и когнитивного мозга» в стратегических мероприятиях когнитивной реабилитации. Авторская программа «БАЯМ - 365 / 22 / 77» позволит работе квалифицированного РАЗУМА, созданию и совершенствованию не только когнитивного потенциала МОЗГА, но и управлению когнитивной реабилитацией при болезни Альцгеймера [1, 2].

Сравнительные многочисленные и многоцентровые исследования показали, что уровни активных форм кислорода (АФК) и окислительного повреждения обратно коррелируют с продолжительностью жизни. Экспериментальные исследования, включающие манипулирование уровнями АФК в модельных организмах, в целом показали, что вмешательства, которые увеличивают АФК, имеют тенденцию уменьшать продолжительность жизни, в то время как вмешательства, которые уменьшают АФК, имеют тенденцию увеличивать продолжительность жизни. Однако есть также множество примеров, в которых наблюдается обратное: повышение уровня АФК приводит к увеличению

продолжительности жизни, а снижение уровня АФК приводит к сокращению продолжительности жизни. В целом, данные свидетельствуют о том, что взаимосвязь между АФК и продолжительностью жизни является сложной, и что АФК могут оказывать как благотворное, так и пагубное влияние на продолжительность жизни в зависимости от вида и условий. Соответственно, взаимосвязь между АФК и старением трудно обобщить по всему древу жизни [2].

Повреждения молекул и клеточных структур приводят к разнообразным функциональным нарушениям и формированию ответных реакций облученной клетки. В этом состоит биологическая стадия действия излучения. Критическими для жизнедеятельности облученной клетки являются повреждения ДНК и биологических мембран. Эти повреждения могут приводить к гибели клетки путем апоптоза (запрограммированной гибели) и некроза (гибель клетки вследствие насильственной деструкции), а в случае нелетального клеточного исхода передаваться по наследству [1, 2].

Важнейший экспериментальный результат облучения клеток состоит в том, что для инактивации молекул дозы  $D_{37}$  (выживает 37% биообъектов) обычно составляют несколько тысяч *Гр*. Для клеток летальная доза радиации от 1 до 100 *Гр*. В летально облученной клетке доза инактивированных молекул очень мала ~ 0,001–0,1%. Оставшиеся неповрежденными 99,9% ферментов способны выполнять свои функции. Поэтому радиационное повреждение белков клеток обычно не является критичным. В клетках имеются механизмы усиления первичных молекулярных изменений, приводящих к гибели облученной клетки. Прежде всего, это механизмы, связанные с радиолизом воды. Инактивация клетки за счет радиолиза воды составляет 80–90% и является определяющей в гибели клетки от ионизирующего облучения [1, 2].

Наибольшую опасность представляют водные радикалы, образовавшиеся в непосредственной близости от ядра (~3 нм). Диффундируя к ядру, они могут вызвать поражение ДНК. Продукты радиолиза воды, вызывающие поражение макромолекул, возникают примерно в 10 молекулярных слоях воды вокруг макромолекулы. Основная часть радикалов рекомбинирует, не достигая мишени [1, 2].

В исследованиях Н. П. Романчук показано [2], что для нового нейрогенеза и нейропластичности, для управления нейропластичностью и биологическим возрастом человека, для современной нейрофизиологии и нейрореабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств необходимо достаточное функциональное и энергетическое питание мозга с использованием современных нейротехнологий ядерной медицины: радиопротекторной фармацевтики и нутрициологии, радиомодуляторов и радиомитигаторов. Современные принципы рационального проектирования наноматериалов, оптимизируют терапевтическую эффективность, поэтому систематическое обобщение достижений в этой области, позволяет разрабатывать новые высокоэффективные нанорадиопротекторы с максимизацией лекарственной эффективности [2].

Циркадная система синхронизации представляет собой эволюционный программный продукт Brain Homo Sapiens, который необходим, для выживания и подготовки организма к ожидаемым циклическим вызовам, различной эпигенетической направленности [2, 3].

Циркадианный стресс вызывает нарушение сна и нейропсихиатрические расстройства с предполагаемой высокой распространенностью циркадной дисрегуляции. Внеклеточные везикулы рассматриваются как многофункциональные молекулярные комплексы, контролирующие фундаментальные и гомеостатические функции клеток. В головном мозге внеклеточные везикулы секретируют различные молекулы, связанные с функцией нейронов и нейротрансмиссией, тем самым способствуя реципрокной коммуникации между нервными

клетками (например, взаимодействие нейрон-глия), синаптической пластичности и нейрональной активности [2, 3].

Десятилетний авторский опыт внедрения результатов исследований (алгоритмы/инструменты/изобретения) позволили проведению успешной медицинской реабилитации когнитивных нарушений и увеличению (здоровой/ качественной/ культурной/ религиозной) продолжительности жизнедеятельности. Исследования Н. П. Романчук по смягчению влияния циркадианного стресса на здоровое долголетие *Homo sapiens* открыли мультидисциплинарные адресные возможности психиатрам, неврологам, кардиологам, эндокринологам и гериатрам. Генетическая и эпигенетическая терапия возрастозависимой эндотелиальной дисфункции при сосудистом старении, является стратегической, в мероприятиях активного долголетия [3].

В исследовании показана возможность предотвращения судорог за счет применения лекарственных препаратов, содержащих ионы магния, которые химически очень похожи на ионы кальция. Для возникновения актин-миозинового комплекса, необходимого для сокращения мышечного волокна, необходимо поступление ионов кальция в область соединения миозиновых мостиков и актина т.е. создания актин-миозинового комплекса. Если часть ионов кальция заменяется ионами магния, то сила мышечного сокращения уменьшается и судорога не наступает.

В многочисленных исследованиях, установлено, что ионы кальция — универсальные внутриклеточные посредники, способные регулировать огромное разнообразие внутриклеточных процессов: экзоцитоз, встраивание рецепторов в мембрану, запуск синтеза белков, влияние на процессы обучения и памяти. Поступление кальция из внеклеточного пространства происходит в основном через вольтаж-зависимые кальциевые каналы, депозависимый вход кальция и  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменники. Кальций-связывающие внутриклеточные ферменты имеют различное сродство и чувствительность к ионам  $\text{Ca}^{2+}$ . Внутриклеточные  $\text{Ca}^{2+}$ -датчики локализованы в разных частях клетки, поэтому локальные кальциевые градиенты могут независимо друг от друга регулировать отдельные комплексы  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых процессов. Механизм передачи кальциевых сигналов включает активацию рецепторов, связанных с G-белками, что приводит к вовлечению фосфолипазы C в гидролиз фосфатидил-инозитол-4,5-бисфосфата — фосфолипида клеточных мембран, с образованием вторичных мессенджеров — водорастворимого  $\text{IP}_3$  и мембранно-связанного диацилглицерола.  $\text{IP}_3$  переходит в цитозоль, где связывается со своим рецептором (кальциевым каналом) на мембранах ЭР и способствует высвобождению ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Индуцированное G-белками увеличение цитозольного кальция в астроцитах может происходить как в виде колебаний, так и длительным повышением концентрации. Астроцитарный кальций играет ключевую роль не только внутри клетки, но и в межклеточной передаче сигналов в системе «нейроны – глия». Кальциевые сигналы инициируют высвобождение из астроцитов глиотрансмиттеров, таких как пурины (АТФ и аденозин),  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), D-серин и глутамат. Потенцированный кальцием выброс глутамата из астроцитов способствует модуляции нейротрансмиссии в трехстороннем синапсе.

Судороги — это внезапные, произвольные, болезненные сокращения мышц. Их патофизиология остается недостаточно изученной. Они могут быть спровоцированы произвольным движением незначительной степени или более сильным сокращением уже укороченной мышцы (что может произойти во время или после физической нагрузки).

С судорогами не надо смешивать другие состояния произвольной мышечной гиперактивности. Например, столбняк, возникающий из-за подавления тормозных нейронов

спинного мозга экзотоксином бактерии «Clostridium tetani». Болезненные судороги также могут возникать при отравлении стрихнином, укусах пауков т.н. «черной вдовы» и редком синдроме «жесткого человека». Например, клинически сходны, но имеют другую патофизиологическую основу судороги или, правильнее сказать, контрактуры мышц, связанные с различными метаболическими миопатиями. Спазмы сгибателей бедра, колена и стопы могут быть вызваны кожными или висцеральными раздражителями (например, набухшим мочевым пузырем).

Мышечные судороги во время или сразу после физической нагрузки впервые были зарегистрированы более 100 лет назад у шахтеров, работающих в жарких и влажных условиях [1]. Однако они также часто возникают у здоровых людей без нервных или метаболических расстройств в анамнезе, например, во время сна, беременности и при отсутствии тяжелых физических упражнений. Последние судороги определяются как «доброкачественные судороги» или «идиопатические судороги» [2]. Несмотря на их «доброкачественный» характер, судороги часто очень неприятны.

Обезвоживание (и/или истощение электролитов) часто приводится в качестве объяснения мышечных спазмов, возникающих у рабочих и спортсменов [3,4]. Основные факторы риска мышечных судорог, связанных с физическими упражнениями, включают наличие судорог в семейном анамнезе, возникновение судорог в прошлом во время или после упражнений, повышенную интенсивность и продолжительность упражнений, а также неадекватное проведение физической подготовки.

В большой группе здоровых молодых людей, посещающих занятия по физическим упражнениям 115 (95%) из 121 хотя бы раз испытывали спонтанные мышечные спазмы [5].

Распространенность судорог у здоровых людей, ведущих малоподвижный образ жизни (в возрасте 65 лет и старше), достигает 30-50% [6].

Судороги имеют следующие клинические признаки: а) они остро болезненны, что может привести к продолжительной остаточной болезненности; б) они имеют произвольное взрывное начало и постепенное спонтанное разрешение или внезапное прекращение при внешнем растяжении мышцы; в) задействована только одна мышца или ее часть; г) они связаны как со слабыми, так и с сильными сокращениями, особенно в коротких мышцах; д) они чаще возникают в икроножных мышцах и мышцах стопы, затем в подколенных сухожилиях и четырехглавой мышце.

Судороги могут возникать у пациентов с заболеваниями нижних двигательных нейронов, невропатиями, метаболическими нарушениями и острым истощением внеклеточного объема.

Считается, что судороги имеют в основном нейрогенную природу, но их происхождение является предметом обсуждений [7]. Одна из гипотез состоит в том, что судороги возникают в результате повышенной возбудимости двигательных нейронов (гипотеза центрального или спинального происхождения). Другая гипотеза состоит в том, что судороги возникают в результате спонтанных разрядов двигательных нервов или аномального возбуждения терминальных ветвей двигательных аксонов (гипотеза периферического или аксонального происхождения). В тоже время ряд нерешенных вопросов в патофизиологии и лечении судорог все еще остаются и требуют дальнейшего изучения. Например, до сих пор неясны факторы, лежащие в основе возникновения боли при судорогах.

Целью настоящей работы является биофизический анализ возникновения судорог на основе исследования механизмов мышечного сокращения. Свойства скелетных мышц и

теория мышечного сокращения в настоящее время глубоко проработаны трудами английских ученых А. В. Хилла, А. Хаксли, Г. Хаксли и русского ученого В. И. Дещеревского.

Мягкие биологические ткани представляют собой композитные системы с анизотропными свойствами и сложным строением. К мягким биологическим тканям относят ткани мышц, сухожилий, кровеносных сосудов и т.д. Различают пассивные и активные механические свойства мягких биологических тканей.

Рассмотрим сначала пассивные свойства мышечной ткани. Пассивные механические свойства мышечной ткани обусловлены физическими свойствами веществ, из которых она состоит. Биологическая ткань композитный материал. Она образована сочетанием различных

компонентов: мышечные клетки, коллаген с модулем упругости  $E \approx 10^7 - 10^8 \frac{H}{м^2}$ , эластин с

модулем упругости  $E \approx 10^5 - 6 \cdot 10^6 \frac{H}{м^2}$  и т.д. Пассивные свойства ткани определяются, прежде

всего, их составом и зависят от возраста, состояния здоровья, питания и т.д. Например, прочность кожи растет до 50 лет, а затем начинает убывать, но ее растяжимость начинает падать уже после 24 лет.

Мягкие биологические ткани – это вязкоупругие системы. Они сочетают в себе вязкие и упругие свойства.

Упругие свойства ткани можно моделировать обычной пружиной (Рисунок 1) (упругий элемент модели). Механические напряжения в сечении стержня площадью  $S$  равны  $\sigma = \frac{F}{S}$ , где  $F$  — сила, растягивающая пружину.

Связь между механическими напряжениями в сечении  $S$  и относительной деформацией пружины определяется законом Гука:

$$\sigma = E\varepsilon, \tag{1}$$

где  $E$ , в данном случае, модуль упругости пружины (не материала).

Вязкие свойства ткани можно моделировать поршнем в цилиндре с вязкой жидкостью (вязкий элемент модели) (Рисунок 2). При этом, жидкость может перетекать между отделами цилиндра через щель между цилиндром и поршнем.

В соответствии с законом Ньютона для вязкой жидкости сила трения между слоями жидкости в щели между поршнем и цилиндром равна (Рисунок 3):



Рисунок 1.

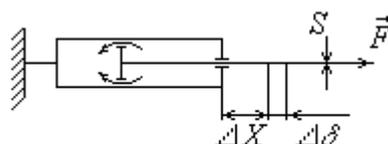


Рисунок 2.

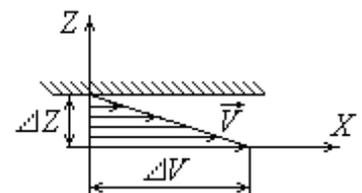


Рисунок 3.

$$F = \eta S_1 \frac{\Delta V}{\Delta Z} \tag{2}$$

где  $\Delta V$  — изменение скорости  $\vec{V}$  на толщине щели  $\Delta Z$ ,  $\frac{\Delta V}{\Delta Z}$  — градиент скорости в щели,  $Z$  — координата поперек щели,  $\eta$  — коэффициент вязкости жидкости,  $S_1$  — площадь соприкасающихся слоев жидкости в щели между поршнем и цилиндром, в данном случае равная боковой поверхности поршня.

Напряжение в штоке поршня равно:

$$\sigma = \frac{F}{S} = \eta \frac{S_1}{S} \frac{\Delta V}{\Delta Z} \quad (3)$$

где  $S$  — площадь поперечного сечения штока поршня.

Из Рисунка 2 видно, что условную «относительную деформацию» вязкого элемента можно принять равной:

$$\varepsilon = \frac{\Delta \delta}{\Delta X} \quad (4)$$

где  $\Delta X$  — характерная длина, которая определяется конструкцией вязкого элемента и законом изменения силы, действующей на него,  $\Delta \delta$  — изменение длины  $\Delta X$  при вытягивании поршня. Найдем производную от относительной деформации вязкого элемента:

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\Delta \delta}{\Delta X} \right) = \frac{\Delta}{\Delta X} \left( \frac{d\delta}{dt} \right) = \frac{\Delta V}{\Delta X} = \frac{\Delta V}{\Delta Z} \frac{\Delta Z}{\Delta X} \quad (5)$$

где учтено, что скорость перемещения штока, а, следовательно, и максимальная скорость жидкости в щели равна  $V = \frac{d\delta}{dt}$ . Полученное равенство умножено и разделено на толщину щели  $\Delta Z$ . Следовательно,

$$\frac{\Delta V}{\Delta Z} = \frac{d\varepsilon}{dt} \frac{\Delta X}{\Delta Z} \quad (6)$$

Подставляя полученное выражение (1.6) в формулу для механического напряжения (3), имеем:

$$\sigma = \frac{F}{S} = \eta \frac{S_1}{S} \frac{d\varepsilon}{dt} \frac{\Delta X}{\Delta Z} = k\eta \frac{d\varepsilon}{dt} \quad (7)$$

Коэффициент  $k = \frac{S_1}{S} \frac{\Delta X}{\Delta Z}$  характеризует геометрические размеры механической системы, поэтому для простоты дальнейшего рассмотрения его можно принять равным  $k = 1$ . Следовательно,

$$\sigma = \eta \frac{d\varepsilon}{dt} \quad (8)$$

Найдем зависимость относительной деформации от времени при постоянной силе, действующей на шток поршня,  $F = const$ . В этом случае постоянными будут также и механические напряжения в поперечном сечении штока поршня  $\sigma = const$ . Разделяя переменные и интегрируя, получим:

$$\int_0^{\varepsilon} d\varepsilon = \int_0^t \frac{\sigma}{\eta} dt \quad \rightarrow \quad \varepsilon = \frac{\sigma}{\eta} t \quad (9)$$

График зависимости относительной деформации вязкого элемента от времени при  $F = const$  показан на Рисунке 4.

Явление возрастания относительной деформации со временем при постоянной нагрузке называется ползучестью биологической ткани. Для моделирования пассивных механических свойств мышечной ткани обычно берут комбинации упругих и вязких элементов. Модель Максвелла (или тело Максвелла) одна из возможных простейших механических моделей мягких биологических вязкоупругих тканей. Она представляет собой последовательно соединенные упругий и вязкий элементы (Рисунок 5).

Если быстро растянуть тело Максвелла, приложив силу  $F_0$ , то растянется только пружина, будучи практически неинерционным элементом. Зафиксируем длину растянутого тела и рассмотрим, как будут изменяться напряжения в сечении площадью  $S$ . После растяжения, пружина начнет постепенно сокращаться, вытягивая поршень. При этом общая относительная деформация модели, обусловленная деформациями вязкой и упругой составляющих модели, останется постоянной, равной первоначальной величине после растяжения тела Максвелла:

$$\varepsilon = \varepsilon_{\text{вязк}} + \varepsilon_{\text{упр}} = const . \quad (10)$$

Найдем производную по времени от левой и правой частей равенства (10). Учитывая, что  $\frac{d\varepsilon}{dt} = 0$ , а также используем законы, связывающие напряжения и деформации вязкого (1.8) и упругого (1.1) элементов. В результате найдем:

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \frac{d\varepsilon_{\text{вязк}}}{dt} + \frac{d\varepsilon_{\text{упр}}}{dt} = \frac{\sigma}{\eta} + \frac{1}{E} \frac{d\sigma}{dt} = 0 \quad (11)$$

Полученное дифференциальное уравнение с разделяющимися переменными позволяет найти зависимость механических напряжений  $\sigma$  в сечении  $S$  от времени  $t$ .

Разделим переменные в уравнении (1.11) и проинтегрируем его.

$$\int_{\sigma_0}^{\sigma} \frac{d\sigma}{\sigma} = -\frac{E}{\eta} \int_0^t dt \quad (12)$$

После интегрирования имеем:

$$\sigma = \sigma_0 e^{-\frac{E}{\eta} t} \quad (13)$$

где  $\sigma_0 = \frac{F_0}{S}$  — исходное напряжение, возникшее сразу после растяжения тела

Максвелла. График процесса, построенный по выведенной формуле, показан на Рисунке 6. Явление уменьшения со временем механических напряжений в предварительно нагруженной вязкоупругой системе (биологическая ткань, тело Максвелла и т.д.) называется релаксацией напряжений. Релаксация напряжений в мышечной ткани со временем наблюдается после окончания приступа судороги. Релаксация напряжений в мышечных тканях хорошо

описывается телом Максвелла. Однако деформационные свойства мягких биологических тканей тело Максвелла не описывает. Если к биологической ткани приложить нагрузку, она растянется не мгновенно.

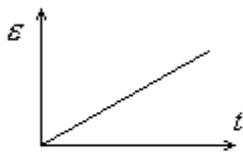


Рисунок 4.

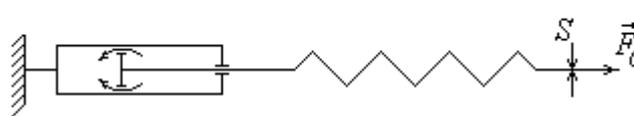


Рисунок 5.

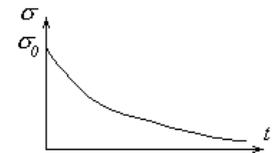


Рисунок 6.

Для моделирования деформационных свойств мягких биологических тканей можно использовать т.е. модель Кельвина–Фойхта. Модель Кельвина–Фойхта представляет собой вязкоупругую систему с параллельно расположенными вязким и упругим элементами (Рисунок 7).

Если приложить постоянную силу  $F_0$ , то пружина начнет растягиваться, но вязкий элемент не позволит этому процессу произойти быстро. Поршень будет вытягиваться постепенно. Если снять нагрузку, то пружина будет сжиматься постепенно, т.к. быстрому сжатию будет мешать вязкий элемент. График зависимости относительной деформации от времени у модели Кельвина–Фойхта показан на Рисунке 8.

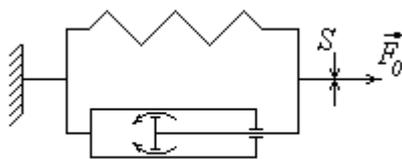


Рисунок 7.

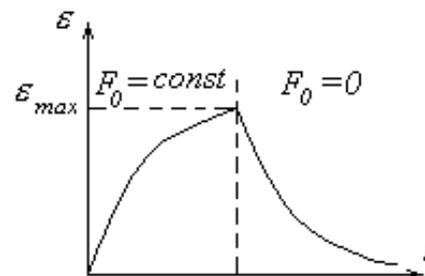


Рисунок 8.

Модель Кельвина–Фойхта более реально, чем тело Максвелла, отражает процесс деформации мышечной ткани при действии постоянной нагрузки. Существуют три вида мышц: поперечно–полосатые скелетные, поперечно–полосатые сердечные мышцы (миокард) и гладкие мышцы внутренних органов, сосудов, кожи и т.д. Большой вклад в изучение активных свойств мышечной ткани внес английский ученый, лауреат Нобелевской премии А. В. Хилл, эмпирически установивший основное уравнение в механике мышечного сокращения (1938 г.). В 1954 году английские ученые А. Хаксли и Г. Хаксли сформулировали теорию скользящих нитей, а в 1957 году А. Хаксли была предпринята первая попытка построить количественную биофизическую теорию мышечного сокращения, основанную на этой модели. Российский биофизик В.И. Дещеревский усовершенствовал теорию А. Хаксли (1968 г.), получив хорошее согласие с эмпирическим уравнением А. Хилла. Дальнейшее изложение теории мышечного сокращения базируется на работы [8-11].

С точки зрения анализа проблемы судорог, нас интересуют в основном поперечно–полосатые скелетные мышцы. Мышечная клетка, обычно удлиненной формы, предназначена

для создания усилия при активном уменьшении своего продольного размера. Мышечная активность — это способность возбудимых мышечных клеток генерировать механическое напряжение и укорачиваться. Работа, совершаемая клетками мышечной ткани (миоцитами), производится за счет энергии, высвобождаемой в результате гидролиза молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Возбудимая мышечная клетка — электрически управляемая система. Возбуждение — это сложный биологический процесс, характеризующийся, в ответ на раздражение, временной деполяризацией мембран клеток, изменением обменных процессов, сокращением, теплообразованием и другими физиологическими и биофизическими явлениями. Мышцы обеспечивают работу опорно-двигательного аппарата, легких, сердца, сосудов и т.д., а также являются генераторами тепла.

Рассмотрим подробнее строение и биомеханические процессы в скелетных мышцах. Их название – поперечно-полосатые – связано с тем, что под микроскопом в мышечном волокне наблюдаются чередующиеся темные и светлые полосы. Мышечные волокна скелетных мышц в разных мышцах имеют длину от 5 до ~ 50 мм, а диаметр — от 10 до 100 мкм. Они являются результатом слияния множества клеток и содержат соответственно множество ядер. Такое строение в виде симпласта, когда границы между клетками отсутствуют, обусловлено тем, что нет необходимости в иннервации каждой отдельной клетки. В отличие от них, миокард и гладкие мышцы в основном состоят из отдельных клеток. Часто мышечное волокно скелетной мышцы называют многоядерной мышечной клеткой. Рассмотрим более подробно строение мышечного волокна поперечно-полосатых мышц. Внутри волокна, кроме обычных органоидов, таких как ядра, митохондрии и т.д., находится сократительный аппарат клетки или клеточный силовой механизм. Он состоит из 1000-2000 параллельных миофибрилл (волоконцев) диаметром  $d = 1-2$  мкм, саркоплазматических ретикулов (СР) — пузырьков, хранителей ионов кальция и Т-системы, которая представляет собой боковые трубочки диаметром  $\sim 0,05$  мкм. Электронная микрофотография фрагмента мышечного волокна изображена на Рисунке 9 [9], где четко видны отдельные миофибриллы и СР.

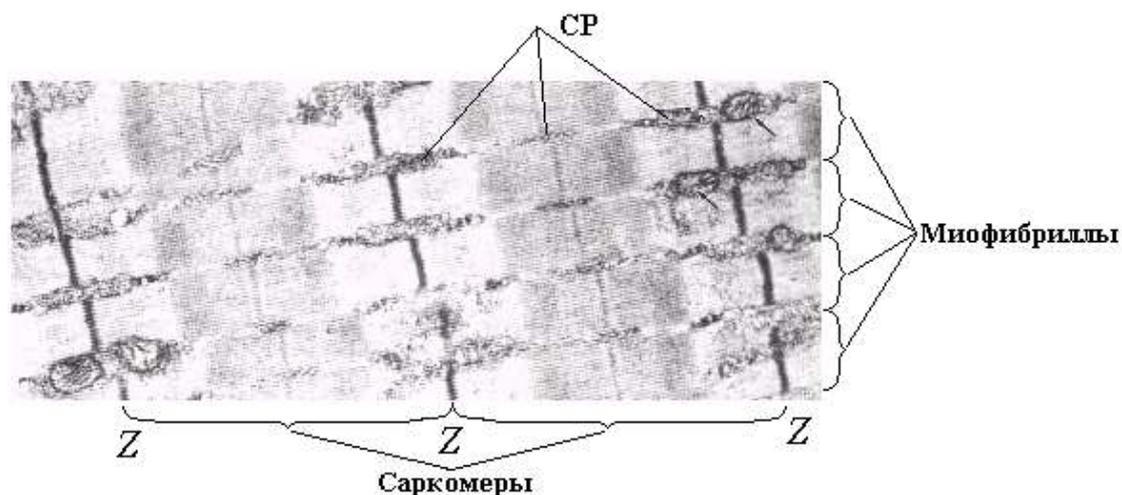


Рисунок 9.

Миофибрилла состоит из множества последовательно соединенных структурных элементов – саркомеров, которые также можно видеть на рис. 9. Саркомеры отделены друг от друга тонкими темными линиями, так называемыми Z-дисками. Саркомер является

элементарной сократительной единицей клеточного силового механизма мышечного волокна и состоит из актиновых (тонких) и миозиновых (толстых) нитей.

На Рисунке 10 [9] приведена электронная микрофотография саркомера покоящейся мышцы, на которой видно, что актиновые 1 и миозиновые 2 нити расположены параллельно друг другу. Благодаря этому их взаимное перемещение происходит строго в одном направлении, что позволяет развивать в клетках мышц большое механическое напряжение  $\sigma$  (тяговое усилие).

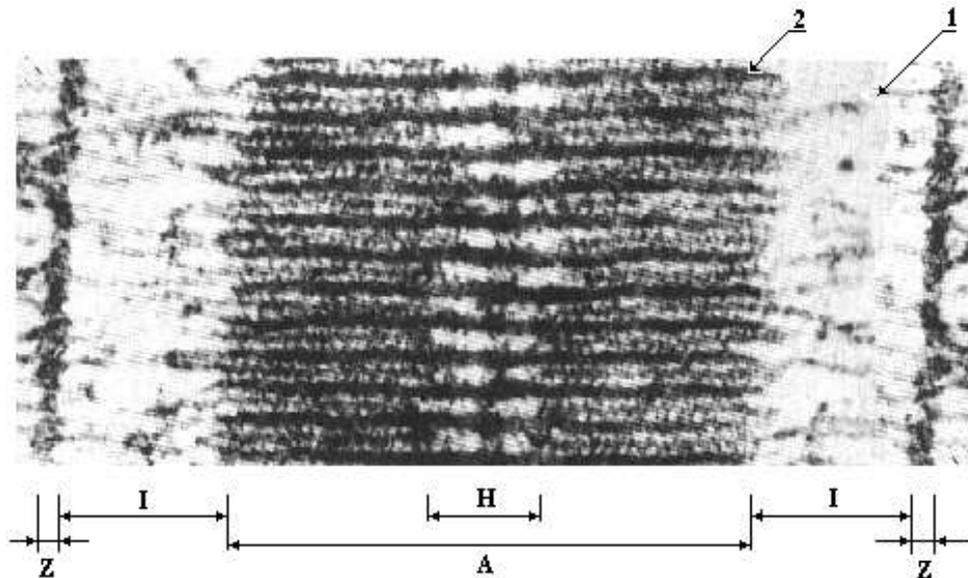


Рисунок 10.

В каждом саркомере между Z-дисками можно выделить центральную относительно темную зону А и две светлые зоны I, примыкающие к Z-дискам. В середине зоны А расслабленной мышцы имеется более светлая полоса Н — область, где нити миозина не перекрываются нитями актина.

Схематически, структура саркомера представлена на рис. 11. В миофибрилле Z-диски служат границами между саркомерами. Тонкие нити актина с одной стороны закреплены в Z-дисках. Толстые нити миозина расположены между актиновыми нитями и соединены с ними миозиновыми мостиками – выступающими частями миозиновых нитей. На рис. 11а показана схема саркомера в спокойном состоянии, на рис. 11б при растяжении мышцы, а на рис. 11в при сильном сокращении мышцы. Полоса Н в последнем случае исчезает вследствие перекрытия в середине А-зоны актиновых нитей, прикрепленных к противоположным Z-дискам саркомера. В поперечном сечении саркомера (Рисунок 12), актиновые и миозиновые нити образуют гексагональную систему, в которой каждая миозиновая нить 2 с помощью миозиновых мостиков соединена с шестью актиновыми нитями, а каждая актиновая нить 1 взаимодействует с тремя миозиновыми.

Таким образом: саркомер — это упорядоченная система толстых и тонких нитей расположенных гексагонально в поперечном сечении между двумя Z-дисками, погруженная в саркоплазму. Рассмотрим строение актиновых и миозиновых нитей.

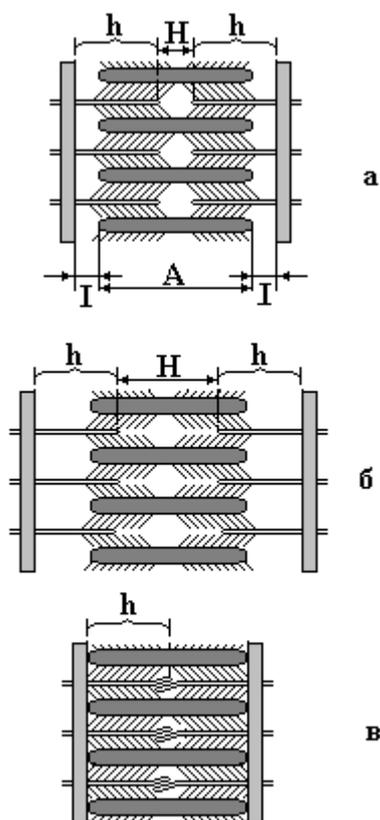


Рисунок 11.

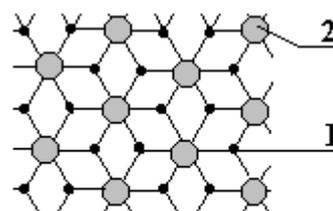


Рисунок 12.

Актиновая (тонкая) нить диаметром  $\sim 8$  нм и длиной  $\sim 1$  мкм, (Рисунок 13а) представляет собой ленту из глобулярных мономеров белка актина 1, закрученную в спираль, наподобие двух скрученных параллельных ниток бус. В желобе этой спирали расположена двухниточная суперспираль тропомиозина 2. Актиновая нить содержит места присоединения миозиновых мостиков – активные центры 4, расположенные вдоль нити с интервалом 40 нм, (Рисунок 13б). В отсутствие ионов кальция активные центры закрыты молекулами тропомиозина.

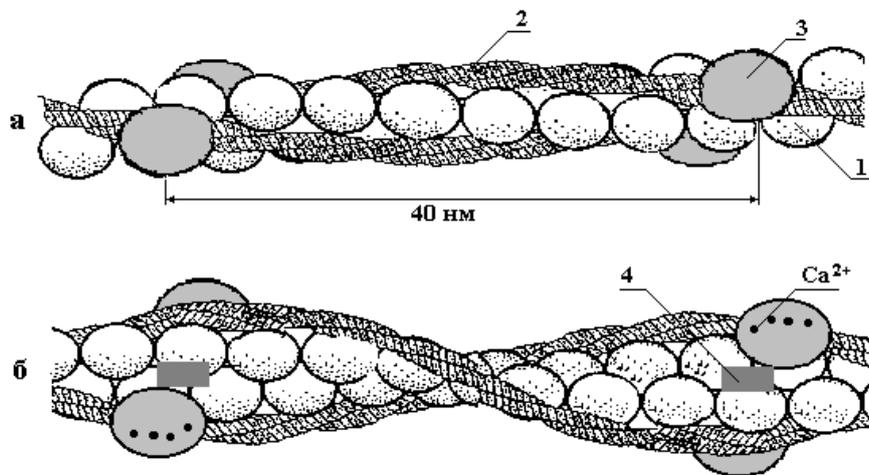


Рисунок 13.

Важную роль в акте связывания миозиновых мостиков с активными центрами актиновой нити играет белок тропонин 3. Молекулы тропонина связаны с актином 1 и тропомиозином 2 около активного центра 4. Присоединяя четыре иона  $Ca^{2+}$  (Рисунок 13б), молекула тропонина 3, воздействуя на тропомиозин 2, сдвигает его нить, освобождая активный центр 4 для присоединения миозинового мостика (головки миозина), который на данном рисунке не показан. Молекула миозина состоит из головки и стержня. Толстая миозиновая нить диаметром  $\sim 12$  нм и длиной  $\sim 1,5$  мкм, образуется в результате агрегации молекул миозина за счет электрических межмолекулярных сил взаимодействия между их стержнями. Фрагмент агрегации изображен на рис. 14а. Схема агрегированных молекул миозина – миозиновая (толстая) нить - изображена на Рисунке 14б.

Выступающие головки молекул миозина называются миозиновыми мостиками. На миозиновой нити головки расположены попарно противоположно друг другу с интервалом 14,3 нм. Переход от одной пары к соседней связан с разворотом на  $120^\circ$ , чем и определяется гексагональная структура расположения актиновых и миозиновых нитей. На Рисунке 14б схематически изображено продольное сечение миозиновой нити, на которой видны мостики, расположенные в плоскости рисунка, то есть с интервалом  $14,3 \times 3 = 42,9$  нм (не видны пары, развернутые на  $120^\circ$  и  $240^\circ$ ).

В основе биохимических процессов, приводящих к мышечному сокращению, т.е. механохимического явления, лежит активность головок миозина, самопроизвольно присоединяющихся к активным центрам актина с образованием актин–миозинового комплекса. С другой стороны, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), связываясь с головкой миозина (несмотря на большую прочность актин–миозиновой связи) обеспечивает быструю диссоциацию актин–миозинового комплекса (размыкание мостиков). Также, за счет энергии АТФ, в освободившейся миозиновой головке происходят конформационные превращения и мостик при этом разворачивается в сторону Z-диска под углом  $90^\circ$  к актиновой нити, приобретая запас потенциальной энергии (Рисунок 15а). В таком виде он готов пассивно присоединиться к очередному активному центру на актиновой нити и совершить работу по взаимному продвижению миозиновых нитей между актиновыми. Эта работа осуществляется пассивно за счет упругих свойств миозина.

Для обеспечения механохимического процесса при взаимодействии актиновых и миозиновых нитей, необходимо наличие как достаточного количества АТФ, так и достаточного количества ионов  $Ca^{2+}$ . В покоящейся мышце концентрация свободных ионов  $Ca^{2+}$  в саркоплазме порядка  $10^{-7}$  моль/л. Миофибриллы начинают сокращаться, когда концентрация свободных ионов  $Ca^{2+}$  в саркоплазме становится равной  $0,4-1,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л, а максимальное сокращение происходит при повышении концентрации до  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л. Роль ионов  $Ca^{2+}$  заключается в инициировании освобождения активного центра 4 на актиновой нити, рис. 13б. Поэтому к открывшимся активным центрам 4 тонкой нити актина могут присоединяться расположенные рядом головки миозиновых мостиков. После этого головка миозина за счет внутренних упругих сил пассивно разворачивается вокруг своего шарнирного участка, перемещая миозиновую нить ближе к Z-диску.

На Рисунке 15 изображена схема цикла работы миозинового мостика. В позиции рис. 15а показан мостик перед присоединением к активному центру актина. В позиции рис. 15б мостик присоединился к активному центру актина и начал силовой поворот. Пассивно упруго разворачиваясь, он тянет миозиновую нить. В позиции Рисунка 15в мостик закончил тянуть и тормозит взаимное скольжение нитей. Затем мостик за счет гидролиза АТФ разомкнулся, активно развернулся в сторону Z-диска, приобрел запас потенциальной энергии и готов присоединиться к активному центру актина.

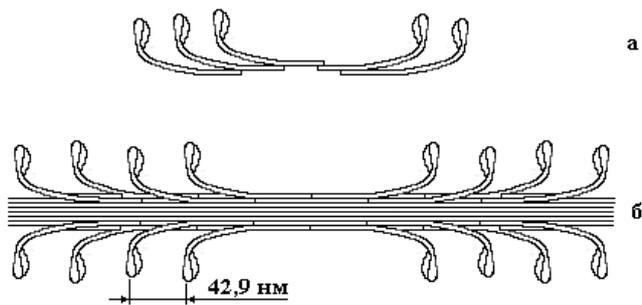


Рисунок 14.

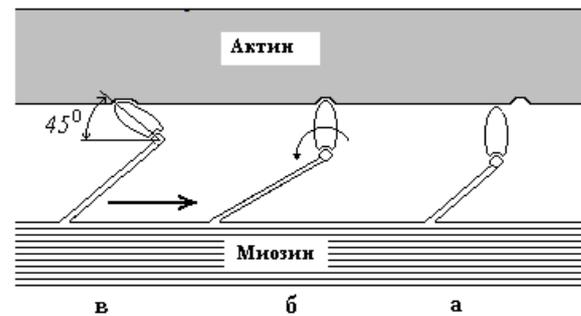


Рисунок 15.

Каждый миозиновый мостик можно рассматривать как шаговый двигатель, производящий за рабочий цикл перемещение на 5–10 нм. Асинхронная работа мостиков обеспечивает равномерное втягивание актиновых нитей между миозиновыми.

Схема электромеханического сопряжения в саркомере изображена на Рисунке 16. Для сокращения скелетной мышцы ионы  $Ca^{2+}$  поступают к миофибриллам 2 из саркоплазматического ретикулума 1, который служит кальциевым депо в мышечном волокне. Концентрация ионов  $Ca^{2+}$  в СР достигает  $10^{-2}$  моль/л, т.е. на мембранах СР имеется огромный градиент концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , но в покое мембраны СР совершенно непроницаемы для этих ионов. Основную роль в электромеханическом сопряжении играют участки СР, примыкающие к Z-диску. Рядом находятся трубочки Т — системы 3 — цилиндрические углубления в наружной мембране миоцита 4 в виде мешочков, расположенных поперек волокна вблизи Z-диска. СР окружают каждую миофибриллу.

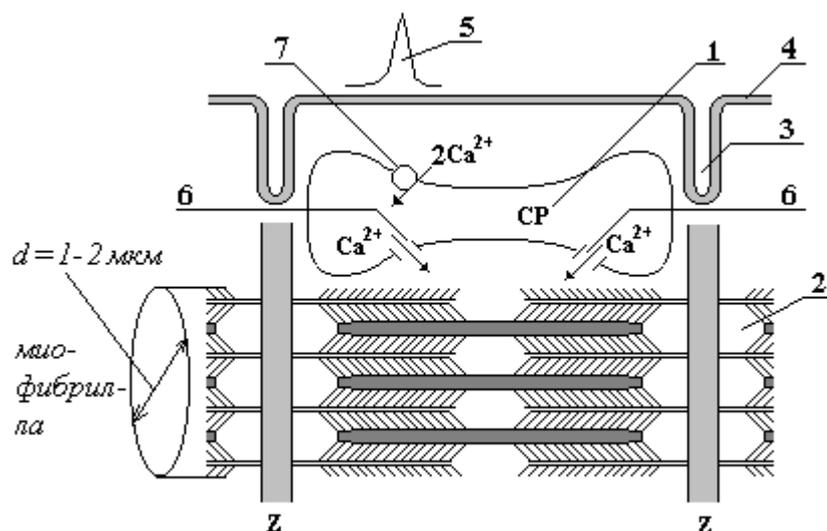


Рисунок 16.

После синаптической передачи возбуждения на миоцит, см. п. 2.2, по его внешней мембране 4 распространяется потенциал действия (электрическая волна) 5, (Рисунок 19), со скоростью 3-5 м/с. Его амплитуда ~100-130 мВ, а длительность в каждой точке мембраны порядка 3 мс. Деполяризуя мембрану Т-трубочек, потенциал действия быстро достигает мембраны концевых участков СР 1, где открываются потенциалзависимые кальциевые каналы 6. Уже через 20 мс это приводит к залповому выбросу ионов  $Ca^{2+}$  (кальциевый залп).

Ионы кальция  $Ca^{2+}$  поступают в область контакта актина с миозином в миофибрилле и начинается сокращение миоцита. Расслабление мышечных волокон связано с активацией работы кальциевого насоса –  $Ca^{2+}$ -АТФазы 7, возвращающего ионы  $Ca^{2+}$  обратно в СР. Когда концентрация ионов  $Ca^{2+}$  в саркоплазме снижается до  $10^{-7}$  моль/л, начинается активное, а присутствии АТФ, размыкание миозиновых мостиков. Таким образом, электромеханическое сопряжение в мышцах начинается с появления потенциала действия на внешней мембране миоцита и заканчивается сокращением мышцы. Оно включает следующие этапы:

1) распространение потенциала действия по внешней мембране мышечного волокна и передача его через Т-систему на саркоплазматический ретикулум СР;

2) открытие потенциалзависимых кальциевых каналов СР 6, что приводит к залповому выбросу ионов  $Ca^{2+}$  в саркоплазму. Это является условием открытия активных центров актина → замыкания мостиков → укорочения саркомера;

3) активизацию кальциевого насоса ( $Ca^{2+}$ -АТФазы) в мембранах СР, закачивающего ионы  $Ca^{2+}$  из саркоплазмы в СР.

Растяжение саркомера происходит не самостоятельно, а за счет работы других мышц (т.н. разгибателей), либо за счет сил упругости (сердце), за счет гравитационных сил (конечности), за счет сил поверхностного натяжения (диафрагма) и т.д.

При гибели организма поступление АТФ к актин-миозиновому комплексу прекращается, миозиновые мостики застывают на месте, оставаясь прикрепленными к актину под равновесным для молекулы миозина углом примерно  $45^\circ$  (Рисунок 15в). Возникает трупное окоченение. После растяжения мышцы внешним усилием (силового разрыва актин-миозинового комплекса) повторно трупное окоченение не наступает.

С точки зрения патогенеза, возникновение судорог поперечно-полосатых мышц связано с недостатком молекул АТФ, поступающих в области актин-миозинового силового механизма. В этом случае миозиновые мостики остаются прикрепленными к актиновым нитям под равновесным углом примерно  $45^\circ$ . Возникает некоторый аналог трупного окоченения. Но в отличие от трупного окоченения, в живом организме АТФ, хоть и замедленно, поступает в область соединения актина с миозином. По мере поступления АТФ в область актин-миозинового силового механизма, миозиновые мостики отстыковываются от актиновых нитей и разворачиваются под углом  $90^\circ$  к актиновой нити. Наступает релаксация приступа судороги (Рисунок 6). Таким образом, главная причина судорог малая скорость поступления молекул АТФ в область актин-миозинового комплекса, что тормозит диссоциацию этого комплекса, удерживая мышцу в сокращенном состоянии. Это может быть связано, как со снижением скорости кровотока, обеспечивающего мышцу, так и с недостаточной скоростью синтеза АТФ за счет окислительного фосфорилирования в митохондриях мышцы, т.е. слабостью клеточного дыхания.

Для предотвращения судорог используют препараты магния  $Mg^{2+}$  [12], например, в составе цитрата магния. Ионы магния являются двойниками ионов кальция  $Ca^{2+}$ , но они несколько меньше ионов  $Ca^{2+}$ . При попадании в саркомер, рис. 16, ионы магния закачиваются кальциевым насосом 7 в саркоплазматический ретикулум 1, рис. 16. Затем, они совместно с ионами  $Ca^{2+}$  участвуют в кальциевом залпе через кальциевые ионные каналы 6, рис. 16, и поступают в область контакта актина с миозином в миофибрилле. Ионы  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  присоединяются к молекуле тропонина 3 (Рисунок 13). Для открытия активного центра 4, рис. 13, на актиновой нити необходимо присоединение к молекуле тропонина четырех ионов  $Ca^{2+}$ . В этом случае тропомиозиновая нить 2 (Рисунок 13), сдвигается, открывая активный центр 4. Если же к молекуле тропонина вместо хотя бы одного иона  $Ca^{2+}$  присоединяется молекула  $Mg^{2+}$ , тропомиозиновая нить не сдвинется и активный центр не

откроется. Миозиновый мостик не сможет присоединиться к актиновой нити и развить тянущее усилие, сокращая мышцу. Для блокирования сокращения скелетной мышцы необходимо отношение концентрации ионов  $Mg^{2+}$  к концентрации ионов  $Ca^{2+}$  примерно 1:4. Но и меньшая концентрация ионов  $Mg^{2+}$  может значительно снизить силу мышечного сокращения, предотвратив приступ судороги. Для предотвращения судороги обычно достаточно одновременно принять примерно 620 мг цитрата магния (3-4 раза в день), что соответствует примерно 100 мг ионов  $Mg^{2+}$ . Рассмотрим кратко электромеханическое сопряжение между нервным волокном, иннервирующим мышечную клетку и самой мышечной клеткой. В состоянии покоя мышечной клетки на ее мембране, за счет различной проницаемости мембраны для различных ионов и активного транспорта заряженных частиц (ионов) через мембрану, возникает разность потенциалов. Эта разность потенциалов является потенциалом покоя ПП мышечной клетки. В состоянии покоя клетки на внутренней стороне мембраны потенциал является отрицательным, по отношению к наружной ее стороне. Наружная сторона мембраны клетки фактически заземлена и ее потенциал близок к нулю. Потенциалом покоя клетки является разность потенциалов на ее мембране в состоянии покоя клетки, отсчитанная от наружной поверхности мембраны, потенциал которой принимается равным нулю. Условно считается, что в состоянии покоя на внутренней стороне мембраны потенциал отрицательный, а на внешней стороне — положительный. Мембрана мышечной клетки находится в поляризованном состоянии. При возбуждении клетки, на ее мембране, за счет изменения проницаемости мембраны для ионов и возникновения ионных токов через мембрану, возникает изменение знаков потенциала, т.е. на внутренней стороне мембраны потенциал становится положительным относительно наружной стороны. Это процесс деполяризации мембраны. Возвращение потенциала на мембране после ее деполяризации к исходному уровню (потенциалу покоя) — реполяризация мембраны. Потенциал на мембране клетки во время ее возбуждения — потенциал действия.

Сокращение мышечной клетки возможно только после того, как по ее мембране распространился потенциал действия. Потенциал действия мышечной клетки является пусковым механизмом ее сокращения. Мышечное волокно иннервируется подходящим к нему нервным волокном (Рисунок 17). Между нервным волокном и мышечной клеткой возникает синаптическая связь (Рисунок 18а).

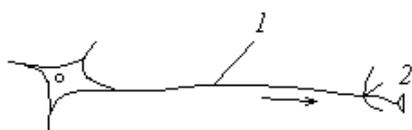


Рисунок 17.

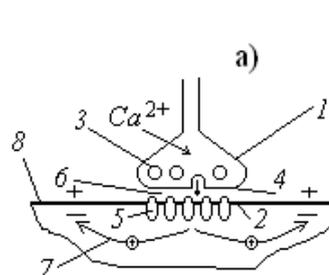
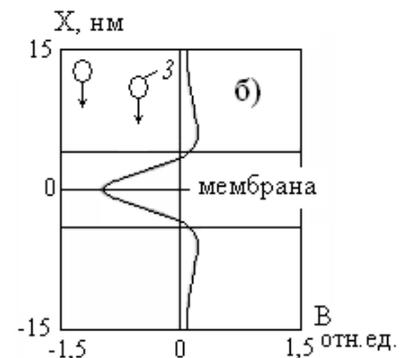


Рисунок 18.



Потенциал действия на мышечной клетке может возникнуть интактно, т.е. за счет деполяризации мембраны мышечной клетки в области синаптической связи или за счет деполяризации мембраны от внешнего источника напряжения.

Потенциал действия передается от одного мышечного волокна к другому. Для волокон поперечно-полосатых мышц характерно строение ткани в виде симпласта. Оно характеризуется отсутствием границ между клетками и большим количеством ядер в общей цитоплазме. Это снижает количество нервных волокон, необходимых для иннервирования мышцы. В миокарде, который состоит из отдельных клеток, между ними существуют межклеточные щелевые контакты — нексусы, которые способствуют передаче возбуждения от одной клетки к другой клетке.

На Рисунке 19 показана зависимость потенциала на мембране волокна поперечно-полосатой (скелетной) мышцы от времени в процессе возбуждения. Эту зависимость также часто называют потенциалом действия. На рисунке можно выделить три области: I — фаза деполяризации, II — фаза реполяризации, III — фаза следовой деполяризации. В скелетном мышечном волокне потенциал после достижения максимального значения (потенциала действия ПД)  $\sim +30 \div +40$  мВ и быстрого падения до  $\sim -70$  мВ, затем медленно падает, приближаясь к потенциалу покоя III  $\sim -90$  мВ. Это явление называется следовой деполяризацией. Рассмотрим более подробно функционирование синаптической передачи электрического импульса возбуждения на мембрану скелетного мышечного волокна (Рисунок 18а). Внутри синапса 1 находятся пузырьки — липосомы 3 диаметром  $\sim 50$  нм с медиатором (ацетилхолином). При достижении потенциалом действия окончания нервного волокна, потенциал действия проходит по пресинаптической мембране 4. Пузырьки с медиатором 3 подходят к пресинаптической мембране 4 и за счет их встраивания в мембрану (экзоцитоз) происходит выброс медиатора в синаптическую щель 6, шириной  $\sim 50$  нм.

Причина экзоцитоза полностью до сих пор неясна, но возможно он осуществляется за счет движения в неоднородном магнитном поле с индукцией В, рис. 18б, к возбужденной пресинаптической мембране 4 пузырьков с молекулами ацетилхолина, обладающими магнитным моментом. Пузырьки 3 стремятся в область локального повышения магнитного поля, которое возникает у обеих поверхностей пресинаптической мембраны при прохождении по ней потенциала действия. При этом установлено, что внутрь синапса в этот момент проступают через открывшиеся потенциалзависимые каналы ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , которые с одной стороны способствуют слиянию пузырьков с медиатором с пресинаптической мембраной и выбросу медиатора в синаптическую щель (экзоцитозу). С другой стороны ионы  $\text{Ca}^{2+}$  повышают осмотическое (концентрационное) давление в синапсе, что способствует движению пузырьков с медиатором к пресинаптической мембране 4.

Попадая в синаптическую щель, молекулы медиатора связываются с хемиуправляемыми ионными каналами 5, которые находятся в постсинаптической мембране 2 мышечного волокна. Время пересечения синаптической щели молекулой ацетилхолина не более 0,1 мс. Хемиуправляемые ионные каналы 5 не селективны, т.е. через них могут проходить различные ионы:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ . За короткое время  $\sim 1$  мс, в течение которого каналы 5 открыты, через каждый из них проходит несколько десятков тысяч ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . В результате разность потенциалов на постсинаптической мембране 2 значительно уменьшается за счет снижения отрицательного потенциала на ее внутриклеточной стороне. Возникает разность потенциалов и напряженность электрического поля между участками внесинаптической мембраны 8 мышечного волокна и его постсинаптической мембраной 2. Движение положительных ионов вдоль линий напряженности электрического поля 7 в сторону внесинаптической мембраны мышечного волокна приводит к снижению отрицательного потенциала на внесинаптической мембране 8 ниже потенциала деполяризации ПДеп, т.е. к возбуждению мышечного волокна и распространению по его мембране потенциала действия ПД.

В синаптических окончаниях Ц.Н.С., при иннервации гладких мышц сосудов и т.д. медиатором служит другое вещество – норадреналин. Широко применяются лекарственные вещества — временные блокаторы ацетилхолиновых хемивозбудимых каналов постсинаптической мембраны (М– и Н– холиноблокаторы). Временно блокируют перенос ионов через хемивозбудимые каналы постсинаптической мембраны, которые активируются норадреналином  $\alpha$ – и  $\beta$ –адреноблокаторы, например, доксазозин, атенолол (применяется как антигипертензивное средство) и др. Характерной особенностью синаптической связи является то, что она может передавать электрический сигнал (возбуждение) только в одну сторону, например, от нервного волокна к мышечной клетке. С этой точки зрения синаптическая связь играет роль биологического диода.

Существуют электрические синапсы, в которых активация потенциалзависимых ионных каналов постсинаптической мембраны осуществляется электротонически за счет электрического поля пресинаптической мембраны. Электрические синапсы обычно используются для обеспечения менее ответственных функций организма. Они распространены у беспозвоночных, рыб. В отличие от химических синапсов, электрические синапсы не обладают односторонней проводимостью. Рассмотрим некоторые биофизические принципы мышечного сокращения: уравнение, описывающее мышечное сокращение – уравнение А. Хилла; мощность, развиваемую мышцей и физико-химическую теорию мышечного сокращения В.И. Дещеревского. Для анализа механизмов мышечного сокращения английские ученые А. Хаксли и Г. Хаксли исследовали два режима сокращения мышцы: изометрический и изотонический.

Главным отличием изометрического сокращения мышцы является постоянство ее длины. Схема эксперимента для определения силы при изометрическом сокращении мышцы представлена на Рисунке 20. Мышца закрепляется таким образом, чтобы ее длина во время эксперимента сохранялась постоянной  $l = \text{const}$ . На закрепленную мышцу 1 воздействуют электрическими импульсами от электроимпульсатора 2. Датчик силы 3 регистрирует значение развиваемой мышцей силы при ее сокращении. Максимальное значение силы при изометрическом сокращении обозначим  $P_0$ . Изотоническое сокращение осуществляется при действии на мышцу постоянной растягивающей силы. Для обеспечения постоянства действующей силы, к мышце подвешивается определенный груз 3 величиной  $P$  (Рисунок 21). При подаче электрических импульсов на мышцу 1 от электроимпульсатора 2, она сокращается, поднимая груз 3. Изменение длины и скорости сокращения мышцы регистрируется устройством 4.

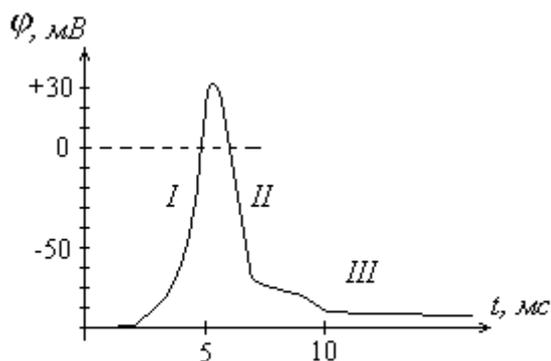


Рисунок 19.

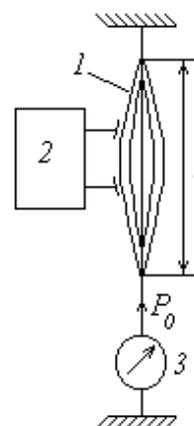


Рисунок 20.

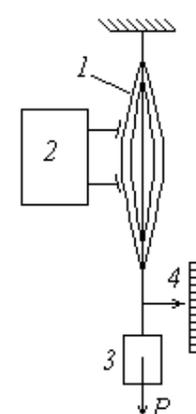


Рисунок 21.

Английский ученый А. Хилл в 1938 г. получил зависимость скорости сокращения портяжной мышцы лягушки от нагрузки  $P$ , (Рисунок 22). Скорость сокращения мышцы при увеличении нагрузки  $P$  уменьшается. При достижении нагрузки  $P > P_0$  мышца не может противодействовать силе растяжения и начинает растягиваться.

Сила  $P_0$  соответствует максимальной силе развиваемой мышцей при изометрическом

$$V = \frac{dl}{dt} = 0$$

сокращении, т.к. при этой нагрузке скорость сокращения мышцы постоянна  $l = \text{const}$ . Обычно, мышца сокращается в общем режиме, который не является ни изометрическим ни изотоническим. 7

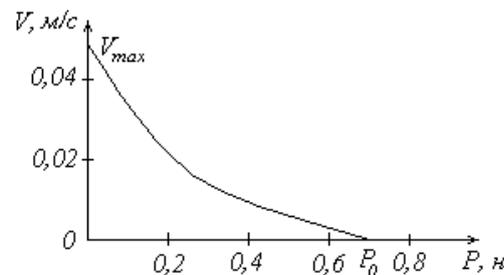


Рисунок 22.

А. Хилл подобрал уравнение, описывающее кривую изотонического сокращения мышцы, т.н. уравнение Хилла:

$$(P + a)V = b(P_0 - P) \quad (14)$$

где  $a$  и  $b$  — константы Хилла,  $V$  — скорость сокращения мышцы.

Уравнение Хилла — это основное уравнение механики активного мышечного сокращения. Из уравнения Хилла следует, что скорость сокращения мышцы в зависимости от приложенной к ней растягивающей силы соответствует гиперболическому закону и равна:

$$V = \frac{b(P_0 - P)}{P + a} \quad (15)$$

Максимальная скорость мышечного сокращения, как следует из графика на Рисунке 22, будет при  $P = 0$ , т.к. при уменьшении силы  $P$  числитель растет, а знаменатель уменьшается. С

учетом значения константы  $a \approx 0,25P_0$ , см. п. 3.3, эта скорость равна  $V_{max} = \frac{bP_0}{a} \approx 4b$ . Полученные формулы определяют биофизический смысл констант Хилла. При сокращении мышцы выделяется тепло. Хилл экспериментально показал, что выделившееся при сокращении тепло пропорционально только величине сокращения мышцы  $\Delta l$  и не зависит от нагрузки, т.е.  $\Delta Q = a\Delta l$ , где  $a$  — константа Хилла. Тепловая мощность мышцы (теплопродукция) равна количеству тепла, выделяемого мышцей при сокращении в единицу времени:

$$N_Q = \frac{\Delta Q}{\Delta t} = a \frac{\Delta l}{\Delta t} = aV \quad (16)$$

Механическая мощность мышцы равна силе, развиваемой мышцей, умноженной на скорость ее сокращения  $N = PV$ . Поэтому общая мощность мышцы равна

$N_{\Sigma} = N + N_Q = (P + a)V$ . Таким образом, в левой части уравнения Хилла (15) стоит общая мощность мышцы.

Используя формулу для скорости сокращения мышцы (3.2), найдем зависимость механической мощности мышцы от нагрузки:

$$N = PV = P \frac{b(P_0 - P)}{P + a} \quad (17)$$

Исследуем найденную формулу на экстремум. Для этого найдем значение силы, при которой мощность мышцы максимальна. Условие экстремума  $\frac{dN}{dP} = 0$ . Из этого условия, с учетом значения константы  $a \approx 0,25P_0$ , следует:

$$P_{onm} = \sqrt{a(P_0 + a)} - a \approx 0,31P_0 \quad (18)$$

где  $P_{onm}$  — т.н. оптимальная сила, при которой мышца развивает максимальную мощность.

График зависимости относительной мощности сокращения мышцы (относительно максимальной мощности  $N_{max}$ ) от относительной силы сокращения (относительно силы при изометрическом сокращении  $P_0$ ) показан на Рисунке 23. Из Рисунка следует рекомендация по поднятию тяжестей. С точки зрения оптимального использования мощности мышцы. Нужно максимальный вес, который человек может поднять разделить примерно на три равных части и поднимать эти части по отдельности. Найдем коэффициент полезного действия (КПД) мышцы как отношение механической мощности к общей:

$$\eta = \frac{N}{N_{\Sigma}} = \frac{P}{P + a} 100\% \quad (19)$$

КПД мышцы зависит от величины нагрузки и при оптимальной силе  $P_{onm}$  составляет примерно 55%.

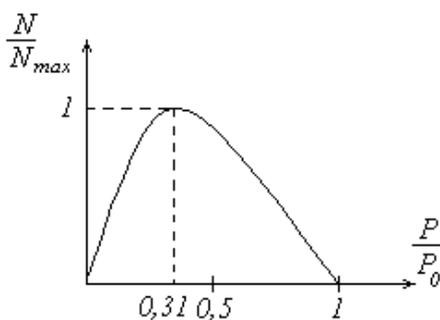


Рисунок 23.

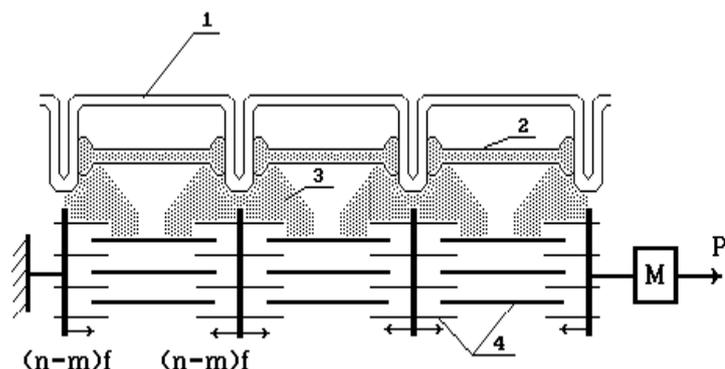


Рисунок 24.

Теория мышечного сокращения, особенно для поперечно-полосатых мышц в настоящее время хорошо разработана и подтверждена экспериментально. Существенную роль в ней играет кинетика ионов  $Ca_{2+}$ . Проследим кратко биофизику процесса. А. Хилл, один из создателей теории мышечного сокращения, еще в 1948 году показал, что внеклеточные ионы  $Ca_{2+}$  не могут напрямую участвовать в мышечном сокращении, т.к. для диффузии этих ионов

от наружной мембраны мышечного волокна (клетки) 1, к актин–миозиновому силовому механизму 4 требуется довольно много времени.

На Рисунке 24 М – это масса нагрузки, а Р – внешняя сила, приложенная к мышечному волокну. Для начала работы актин–миозинового клеточного силового механизма нужно очень быстрое повышение концентрации ионов кальция примерно в 10 раз, причем повышение локальное, в области контакта актина с миозином. Поэтому кальций, поступающий из внеклеточного пространства накапливается в саркоплазматических ретикулах 2 за счет работы специального фермента – кальциевого насоса ( $\text{Ca}^{2+}$  - АТФазы) 7, рис. 16.

При деполяризации внешней мембраны клетки 1, через кальциевые ионные каналы саркоплазматического ретикула, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  3 быстро выбрасывается в область актин–миозинового силового механизма — т.е. «кальциевый залп».

По окончании процесса сокращения мышцы примерно 80% ионов  $\text{Ca}^{2+}$  заканчивается обратно в саркоплазматический ретикулум ионными насосами —  $\text{Ca}^{2+}$  - АТФазой. Примерно 20% выбрасывается за пределы клетки  $\text{Ca}^{2+}$  - АТФазой и т.н.  $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{2+}$  обменником.

В присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , происходит соединение миозиновых мостиков 1, рис. 25, с актином и затем их пассивно-упругий силовой поворот (показан стрелкой) с развитием усилия. Это состояние мостиков называется тянущим состоянием. Затем мостики не сразу отсоединяются от актина, а тормозят взаимное скольжение актиновых и миозиновых нитей. Такое состояние мостиков называется тормозящим. После этого мостики, при использовании энергии гидролиза молекулы АТФ, отсоединяются от актина и переходят в свободное состояние, активно, за счет энергии АТФ, разворачиваясь обратно под углом 90° к актиновым нитям. Новый цикл начинается с соединения мостиков и актина и перехода их в тянущее состояние.

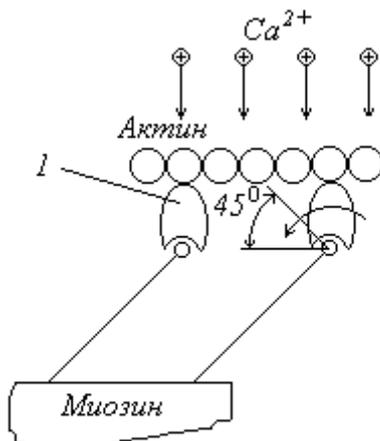


Рисунок 25.

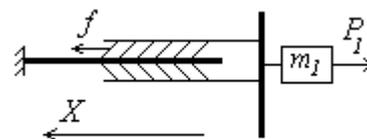


Рисунок 26.

Хотя изложенная теория мышечного сокращения наиболее полно реализуется в поперечно-полосатых мышечных волокнах, в гладкомышечных тканях принцип сокращения мышц подобен. Рассмотрим взаимодействие актина и миозина на основе теории, разработанной русским ученым В.И. Дещеревским. Предложим, что в данном положении одной миозиновой нити в полусаркомере, рис. 26, количество мостиков в состояниях – разомкнутом, тянущем и тормозящем соответственно равно:  $\gamma$ ,  $n$ ,  $m$ . Плотность мостиков примерно 1017 шт/м<sup>2</sup> сечения мышцы. Второй закон Ньютона для одной миозиновой нити в полусаркомере, имеет вид (Рисунок 26):

$$m_1 a = m_1 \frac{dV_1}{dt} = (n - m) f - P_1 \quad (20)$$

где  $m_1$  — условная часть массы  $M$ , приходящаяся на одну миозиновую нить в полусаркомере,  $f$  — сила, развиваемая одним мостиком ( $\sim 3.10-12$  Н),  $P_1$  — часть внешней нагрузки  $P$ , приходящейся на эту нить в полусаркомере,  $a$  — ускорение,  $V_1$  — скорость сокращения полусаркомера,  $t$  — время,  $(n - m)$  — разность между количеством тянущих и тормозящих мостиков,  $(n - m)f$  — тянущее усилие одной миозиновой нити в полусаркомере.

Пусть константа скорости процесса  $k_i$  — величина обратная времени процесса  $t_i$ , так

что  $k_i = \frac{1}{t_i}$ . Величина  $\frac{n_i}{t_i} = k_i n_i$  — это количество мостиков в единицу времени переходящее из одного состояния в другое. Примем следующие константы скоростей переходов (Рисунок 27): из свободного состояния I в тянущее II (замыкание мостиков, создание актин-миозинового комплекса) —  $k_1$ , из тянущего состояния II в тормозящее III (взаимное скольжение нитей) —  $k$ , из тормозящего состояния в свободное (размыкание мостиков, распад актин-миозинового комплекса) —  $k_2$ .

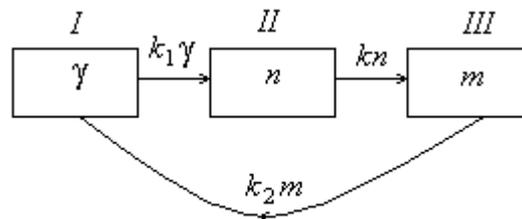


Рисунок 27.

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{\tau_1}{\tau_2} \approx 3$$

Установлено, что отношение  $\frac{k_2}{k_1} = \frac{\tau_1}{\tau_2} \approx 3$  — время создания актин-миозинового комплекса  $\tau_1$  с учетом открытия активного центра на актиновой нити с помощью ионов кальция, примерно в три раза больше времени его распада  $\tau_2$ . Полагая, что соединение актина и миозина есть химическая реакция первого порядка, запишем кинетическое уравнение для скорости изменения количества мостиков в тянущем состоянии:

$$\frac{dn}{dt} = k_1 \gamma - k n \quad (21)$$

Аналогично, можно получить и уравнение реакции распада актин-миозинового комплекса, т.е. скорость изменения количества мостиков в тормозящем состоянии:

$$\frac{dm}{dt} = k n - k_2 m \quad (22)$$

Рассмотрим стационарное или установившееся состояние. При этом состоянии мышца сокращается равномерно  $V_1 = \text{const}$ , количество мостиков находящихся в каждом состоянии не изменяется  $n = \text{const}$ ,  $m = \text{const}$ , и  $\gamma = \text{const}$ , т. к. переход мостиков из какого-либо состояния в следующее компенсируется переходом мостиков из предыдущего состояния. Следовательно, производные по времени в уравнениях (21), (22) равны нулю. Временем

перестыковки мостиков по сравнению с временем сокращения мышцы пренебрегаем. Получаем три алгебраических уравнения:

$$(n - m)f - P_1 = 0 \quad (23)$$

$$k_1\gamma - kn = 0 \quad (24)$$

$$kn - k_2m = 0 \quad (25)$$

Величину  $\gamma$  – количество мостиков в свободном состоянии можно выразить через  $n$  и  $m$ , используя общее количество мостиков на миозиновой нити в полусаркомере  $\theta = \text{const}$ :

$$\gamma = \theta - n - m \quad (26)$$

Решим систему из 4-х уравнений (3.10) – (3.12). Подставив уравнение (3.13) в (3.11), получим:

$$k_1(\theta - n - m) - kn = 0 \quad (27)$$

Найдем из уравнения (3.12)  $n = m \frac{k_2}{k}$  и, подставив это выражение в уравнение (27), получим:

$$m = \frac{k_1 k \theta}{(k_1 + k_2)k + k_1 k_2} \quad (28)$$

Следовательно, величина  $n$  равна:

$$n = m \frac{k_2}{k} = \frac{k_1 k_2 \theta}{(k_1 + k_2)k + k_1 k_2} \quad (29)$$

Подставляя найденные значения  $n$  и  $m$  в уравнение (23), после несложных преобразований, найдем:

$$\left( P_1 + \frac{k_1 \theta f}{k_1 + k_2} \right) k = \frac{k_1 k_2}{k_1 + k_2} (\theta f - P_1) \quad (30)$$

Переход мостиков из тянущего состояния в тормозящее, происходит в процессе развития ими силового эффекта. Константа скорости этого процесса  $k$  — это величина обратная времени процесса  $\tau$ :

$$k = \frac{1}{\tau} = \frac{V_1}{\delta} \quad (31)$$

где  $V_1$  — скорость относительного скольжения актиновой и миозиновой нитей,  $\delta = V_1 \tau$  — величина скольжения нитей при однократной перестыковке мостиков ( $\sim 10$  нм).

Следовательно,

$$\left( P_1 + \frac{k_1 \theta f}{k_1 + k_2} \right) \frac{V_1}{\delta} = \frac{k_1 k_2}{k_1 + k_2} (\theta f - P_1) \quad (32)$$

Умножив полученное уравнение на количество последовательно расположенных полусаркомеров  $2N$  ( $N$  — число саркомеров) по длине мышцы и на число параллельных миозиновых нитей в мышце  $N_0$  (на рис. 24, условно показано  $N=3$  и  $N_0=3$ ), получим:

$$2NN_0 \left( P_1 + \frac{k_1 \theta f}{k_1 + k_2} \right) \frac{V_1}{\delta} = 2NN_0 \frac{k_1 k_2}{k_1 + k_2} (\theta f - P_1) \quad (33)$$

Внесем  $N_0$  внутрь скобок:

$$\left( P_1 N_0 + \frac{f N_0 k_1 \theta}{k_1 + k_2} \right) \frac{2N V_1}{\delta} = \frac{2N k_1 k_2}{k_1 + k_2} (\theta N_0 - P_1 N_0) \quad (34)$$

Учитывая, что скорость сокращения мышцы при последовательном расположении саркомеров,  $V = 2N V_1$ , а сила, развиваемая параллельно расположенными миозиновыми нитями мышцы  $P = P_1 N_0$ , получим уравнение Хилла :

$$(P + a)V = b(P_0 - P) \quad (35)$$

Величина  $P_0 = N_0 \theta f$  — это сила, развиваемая мышцей при изометрическом сокращении. В этом случае все  $\theta$  миозиновых мостиков соединены с актиновыми нитями и развивают тянущее усилие. Перестыковки мостиков не происходит. Мышца развивает максимальное усилие при изометрическом сокращении, т.к. в этом случае скольжение нитей относительно друг друга не происходит, все миозиновые мостики соединены с актиновыми нитями и развивают усилие. При скольжении нитей часть мостиков отсоединяется от актиновых нитей для перестыковки и тянущее усилие снижается.

Константы  $a$  и  $b$  в уравнении Хилла, с учетом  $\frac{k_2}{k_1} = \frac{\tau_1}{\tau_2} \approx 3$ , равны:

$$a = \frac{N_0 \theta f k_1}{k_1 + k_2} = \frac{P_0 k_1}{k_1 + k_2} = \frac{P_0}{1 + k_2/k_1} \approx 0,25 P_0 \quad (36)$$

$$b = 2N \delta \frac{k_1 k_2}{k_1 + k_2} = \frac{l k_1 k_2}{k_1 + k_2} \approx \frac{l k_2}{4} \quad (37)$$

где  $l = 2N \delta$  — сокращение всей мышцы при одной перестыковке мостиков.

Из формулы (37) следует, что максимальная скорость сокращения мышцы определяется константой скорости распада актин–миозинового комплекса  $k_2$  (размыкания мостиков)  $V_{\max} \approx 4b \approx l k_2$ . Так как размыкание мостиков происходит за счет расхода энергии молекул АТФ, то максимальная скорость сокращения мышцы тем больше, чем быстрее и в большем количестве к ним поступают молекулы АТФ. Поэтому скорость сокращения мышцы больше в молодом возрасте. В этом возрасте устанавливаются все основные спортивные рекорды, связанные с быстротой движения человека. Из вывода следует физический смысл уравнения Хилла — это фактически 2-й закон Ньютона для мышцы. Из рассмотрения работы актин–миозинового клеточного силового механизма видно, что активно растягиваться мышца не может. Силовой поворот миозинового мостика может происходить только в одну сторону.

Существует группа лекарственных веществ — антагонисты кальция (верапамил, нифедипин и т.д.), которые временно блокируют кальциевые ионные каналы

саркоплазматического ретикулула. Этих каналов может синтезироваться в организме излишнее количество. Временная блокада части кальциевых ионных каналов снижает интенсивность «кальциевого залпа» и уменьшает силу сокращения гладких мышц кровеносных сосудов. Антагонисты кальция — антигипертензивная группа лекарственных веществ, уменьшающая сосудистый тонус, прежде всего артериол, за счет чего снижается их гидравлическое сопротивление и, как следствие, уменьшается артериальное давление. Однако, их применение должно быть ограничено по времени, т.к. блокада части кальциевых ионных каналов стимулирует их синтез в организме.

«Доброкачественные судороги», т.е. не связанные с какими-либо патологиями нервной или сосудистой систем, а также с отравлением, инфекционными заболеваниями испытывал каждый человек в течение жизни. Поэтому анализ причин возникновения этого, достаточно болезненного явления, поражающего, прежде всего, скелетные мышцы, является актуальным.

Индукцированное G-белками увеличение цитозольного кальция в астроцитах может происходить как в виде колебаний, так и длительным повышением концентрации. Астроцитарный кальций играет ключевую роль не только внутри клетки, но и в межклеточной передаче сигналов в системе «нейроны – глия». Кальциевые сигналы инициируют высвобождение из астроцитов глиотрансмиттеров, таких как пурины (АТФ и аденозин),  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), D-серин и глутамат. Потенцированный кальцием выброс глутамата из астроцитов способствует модуляции нейротрансмиссии в трехстороннем синапсе. Ионы кальция – универсальные внутриклеточные посредники, способные регулировать огромное разнообразие внутриклеточных процессов: экзоцитоз, встраивание рецепторов в мембрану, запуск синтеза белков, влияние на процессы обучения и памяти.

#### *Список литературы:*

1. Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Маслова О. А., Пятин В. Ф., Романов Д. В. Проблемы ядерной медицины и когнитивной реабилитации // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №6. С. 308-350. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/33>
2. Романчук Н. П., Булгакова С. В., Тренева Е. В., Волобуев А. Н., Кузнецов П. К. Нейрофизиология, нейроэндокринология и ядерная медицина: маршрутизация долголетия Homo sapiens // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №4. С. 251-299. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/77/31>
3. Романов Д. В., Романчук Н. П. Болезнь Альцгеймера и ядерная медицина: циркадианный стресс и нейровоспаление, нейрокоммуникации и нейрореабилитация // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №5. С. 256-312. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/35>
4. Schweltnus M. P. Muscle cramping in the marathon // Sports Medicine. 2007. V. 37. №4. P. 364-367. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737040-00023>
5. Miller T. M., Layzer R. B. Muscle cramps // Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2005. V. 32. №4. P. 431-442. <https://doi.org/10.1002/mus.20341>
6. Schweltnus M. P. Cause of exercise associated muscle cramps (EAMC)—altered neuromuscular control, dehydration or electrolyte depletion? // British journal of sports medicine. 2009. V. 43. №6. P. 401-408. <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.2008.050401>

7. Schwellnus M. P., Derman E. W., Noakes T. D. Aetiology of skeletal muscle 'cramps' during exercise: a novel hypothesis // *Journal of sports sciences*. 1997. V. 15. №3. P. 277-285. <https://doi.org/10.1080/026404197367281>
8. Norris Jr F. H., Gasteiger E. L., Chatfield P. O. An electromyographic study of induced and spontaneous muscle cramps // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1957. V. 9. №1. P. 139-147. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(57\)90118-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(57)90118-9)
9. Katzberg H. D., Khan A. H., So Y. T. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology // *Neurology*. 2010. V. 74. №8. P. 691-696. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d0ccca>
10. Layzer R. B. The origin of muscle fasciculations and cramps // *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1994. V. 17. №11. P. 1243-1249. <https://doi.org/10.1002/mus.880171102>
11. Холл Д. Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. М.: Логосфера, 2018. 1296 с.
12. Камкин А. Г., Каменский А. А. Фундаментальная и клиническая физиология. М.: Академия, 2004. 1072 с
13. Brown R., Noback C. R. *Human anatomy & physiology*. McGraw-Hill, Incorporated, 1994.
14. Волобуев А. Н. Основы медицинской и биологической физики. Самара: Самарский дом печати, 2011. 672 с.
15. Garrison S. R., Korownyk C. S., Kolber M. R., Allan G. M., Musini V. M., Sekhon R. K., Dugré N. Magnesium for skeletal muscle cramps // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. №9.

#### References:

1. Volobuev, A., Romanchuk, N., Maslova, O., Pyatin, V., & Romanov, D. (2022). Nuclear Medicine Problems and Cognitive Rehabilitation. *Bulletin of Science and Practice*, 8(6), 308-350. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/33>
2. Romanchuk, N., Bulgakova, S., Treneva, E., Volobuev, A., & Kuznetsov, P. (2022). Neurophysiology, Neuroendocrinology and Nuclear Medicine: *Homo sapiens* Longevity Routing. *Bulletin of Science and Practice*, 8(4), 251-299. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/77/31>
3. Romanov, D., & Romanchuk, N. (2022). Alzheimer's Disease and Nuclear Medicine: Circadian Stress and Neuroinflammation, Neurocomplication and Neurorehabilitation. *Bulletin of Science and Practice*, 8(5), 256-312. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/78/35>
4. Schwellnus, M. P. (2007). Muscle cramping in the marathon. *Sports Medicine*, 37(4), 364-367. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737040-00023>
5. Miller, T. M., & Layzer, R. B. (2005). Muscle cramps. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 32(4), 431-442. <https://doi.org/10.1002/mus.20341>
6. Schwellnus, M. P. (2009). Cause of exercise associated muscle cramps (EAMC)—altered neuromuscular control, dehydration or electrolyte depletion?. *British journal of sports medicine*, 43(6), 401-408. <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.2008.050401>
7. Schwellnus, M. P., Derman, E. W., & Noakes, T. D. (1997). Aetiology of skeletal muscle 'cramps' during exercise: a novel hypothesis. *Journal of sports sciences*, 15(3), 277-285. <https://doi.org/10.1080/026404197367281>

8. Norris Jr, F. H., Gasteiger, E. L., & Chatfield, P. O. (1957). An electromyographic study of induced and spontaneous muscle cramps. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 9(1), 139-147. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(57\)90118-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(57)90118-9)
9. Katzberg, H. D., Khan, A. H., & So, Y. T. (2010). Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*, 74(8), 691-696. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d0ccca>
10. Layzer, R. B. (1994). The origin of muscle fasciculations and cramps. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 17(11), 1243-1249. <https://doi.org/10.1002/mus.880171102>
11. Khol, D. E. (2018). Meditsinskaya fiziologiya po Gaitonu i Kholu. Moscow. (in Russian).
12. Kamkin, A. G., & Kamenskii, A. A. (2004). Fundamental'naya i klinicheskaya fiziologiya. Moscow. (in Russian).
13. Brown, R., & Noback, C. R. (1994). *Human anatomy & physiology*. McGraw-Hill, Incorporated.
14. Volobuev, A. N. (2011). Osnovy meditsinskoi i biologicheskoi fiziki. Samara. (in Russian).
15. Garrison, S. R., Korownyk, C. S., Kolber, M. R., Allan, G. M., Musini, V. M., Sekhon, R. K., & Dugré, N. (2020). Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).

Работа поступила  
в редакцию 07.10.2022 г.

Принята к публикации  
15.10.2022 г.

*Ссылка для цитирования:*

Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Краснов С. В., Романов Д. В. Судорожное состояние мышечной ткани. Этиология и патогенез, развитие, предотвращение, биофизические механизмы и теория // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №11. С. 263-289. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/84/35>

*Cite as (APA):*

Volobuev, A., Romanchuk, N., Krasnov, S., & Romanov, D. (2022). Muscle Cramping Condition of a Muscular Tissue. Etiology and Pathogenes, Development, Prevention, Biophysical Mechanisms and the Theory. *Bulletin of Science and Practice*, 8(11), 263-289. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/84/35>