

U Proske and D L Morgan* Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications //Journal of Physiology,**2001**.– V. 537.– N2, P.333–345.

Author Affiliations Department of Physiology, Monash University Melbourne, Australia

*Department of Electrical and Computer Systems Engineering, Monash University Melbourne, Australia

Corresponding author U. Proske: Department of Physiology, PO Box 13F, Monash University, Melbourne, Victoria 3800, Australia. Email: uwe.proske@med.monash.edu.au

Abstract

В эксцентрическом упражнении сокращающаяся мышца насильственно удлиняется; в концентрическом упражнении она сокращается. В то время как концентрические сокращения начинают движения, эксцентрические сокращения замедляют или останавливают их. Уникальная особенность эксцентрического упражнения – то, что мышцы нетренированных людей становятся жесткими и воспаленными на следующий день из-за повреждения мышечных волокон. Этот обзор рассматривает два возможных начальных события, ответственных за последующее повреждение: повреждение в системе сцепления-сокращения возбуждения и разрушение на уровне саркомеров. Другие изменения, которые наблюдаются при выполнении эксцентрических упражнений: падение активного напряжения, изменение в оптимальной длине при развитии активного напряжения и повышение пассивного напряжения, должны в итоге, описать разрушение саркомеров, как начального события при повреждении. Кроме повреждения мышечных волокон существуют свидетельства повреждения сенсорных органов мышцы и ее проприорецепции. Второй период упражнения, спустя неделю после первого, производит намного меньше повреждения. Это – результат процесса адаптации. Один из предложенных механизмов адаптации - увеличение количества саркомеров в мышечных волокнах, что приводит ко вторичному изменению в оптимальной длине мышцы при развитии активного напряе-

ния. Способность мышцы, быстро адаптироваться после повреждения от эксцентрических упражнений увеличивает важность клинических приложений умеренного эксцентрических упражнений, чтобы защитить мышцу от большого количества более сильных повреждений.

Любая форма упражнения, если оно выполнено достаточно энергично, может стать болезненной. Но только одна форма упражнения, эксцентрического упражнения, если мы непривычны к этому, делает наши мышцы жесткими и воспаленными на следующий день. В течение эксцентрического упражнения возбужденная мышца насильственно удлиняется. Одним из примеров эксцентрического упражнения, с которым обычно сталкиваются, является ходьба по наклонной плоскости. Когда мы идем по наклонной плоскости, четырехглавая мышца бедра контролирует степень сгибания колена против силы гравитации, поэтому в каждом шаге мышца подвергается эксцентрическому сокращению. Немедленно после того, как выполнено упражнение, никакой боли не ощущается. Она возникает через несколько часов и достигает максимума приблизительно через 48 часов. Это, как считают, возникает из-за повреждения мышцы, произведенного эксцентрическим упражнением.

Интересная и важная особенность - процесс адаптации. Второе выполнение эксцентрического упражнения, спустя неделю после первого, не делает мышцы такими жесткими и воспаленными, как после первого выполнения. Способность мышцы быстро приспособиться к повреждению от эксцентрического упражнения, чтобы предотвратить дальнейшее повреждение, обеспечивает возможность множества клинических приложений.

Эксцентрические упражнения и механизм их действия обсуждались во множестве обзоров (Armstrong et al. 1991; McHugh et al. 1999; Morgan & Allen, 1999; Warren et al. 2001; Allen, 2001). Краткий обзор литературы указывает, что к этой теме проявляется растущий интерес.

Цель этого обзора состоит в том, чтобы сосредоточить внимание на **некоторых индикаторах повреждения** от непри-

вычных эксцентрических упражнений и их возможных **механизмах**. Обсуждение будет рассмотрено, каким образом могли бы использоваться такие индикаторы, чтобы оценить степень защиты, доступной для человека в случае дальнейшего применения эксцентрических упражнений и как применить эти знания в клинике.

Начальные события

Установлено, что есть **два видимых признака повреждения** в мышце **немедленно** после того, как она была подвергнута ряду эксцентрических сокращений: наличие разрушенных саркомеров в миофибриллах и повреждение системы «возбуждения-сокращения» (Е-С) в системе сцепления филаментов. Однако непонятно, что является первичным. Мы предполагаем (см. также Morgan & Allen, 1999), что процесс повреждения начинается со сверххрастяжения саркомеров (рис. 1). Альтернативная гипотеза заключается в том, что начальным событием является повреждение компонентов системы «возбуждения-сокращения» (Е-С) в процессе сцепления. В недавнем обзоре, Warren et al. (2001) сравнил эти гипотезы и объявил, что отказ системы сцепления (Е-С), возникающий после эксцентрического упражнения, вызывает снижение уровня напряжения мышцы на 75% и более.

Повреждение, замеченное в течение первых нескольких дней после упражнения, приписывается авторами физическому разрушению элементов в мышце, испытывающих напряжение. Таким образом, основное предположение заключается в том, что первичное повреждение возникает в системе сцепления Е-С, и только маленькая часть повреждения происходит на уровне саркомеров. Этот вывод поддерживают наблюдения, что в мышце мышей падение напряжения после упражнения может быть возвращено кофеином (Warren et al. 1993; Balnave & Allen, 1995). В первом из этих исследований, уровень напряжения был восстановлен посредством 50 мМ кофеина, который способствует выделению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и приводит к развитию контрактуры мышцы. Во втором

исследовании 10 мм кофеина использовался для потенциации напряжения в мышечных волокнах в ответ на прямое электрическое возбуждение. На основе этого было сделано заключение, что изменение в системе сцепления Е-С мышечных волокон мышцы может быть основной причиной падения напряжения (силы) после эксцентрических сокращений (Allen, 2001).

Однако все еще оставляет открытым вопрос, что является

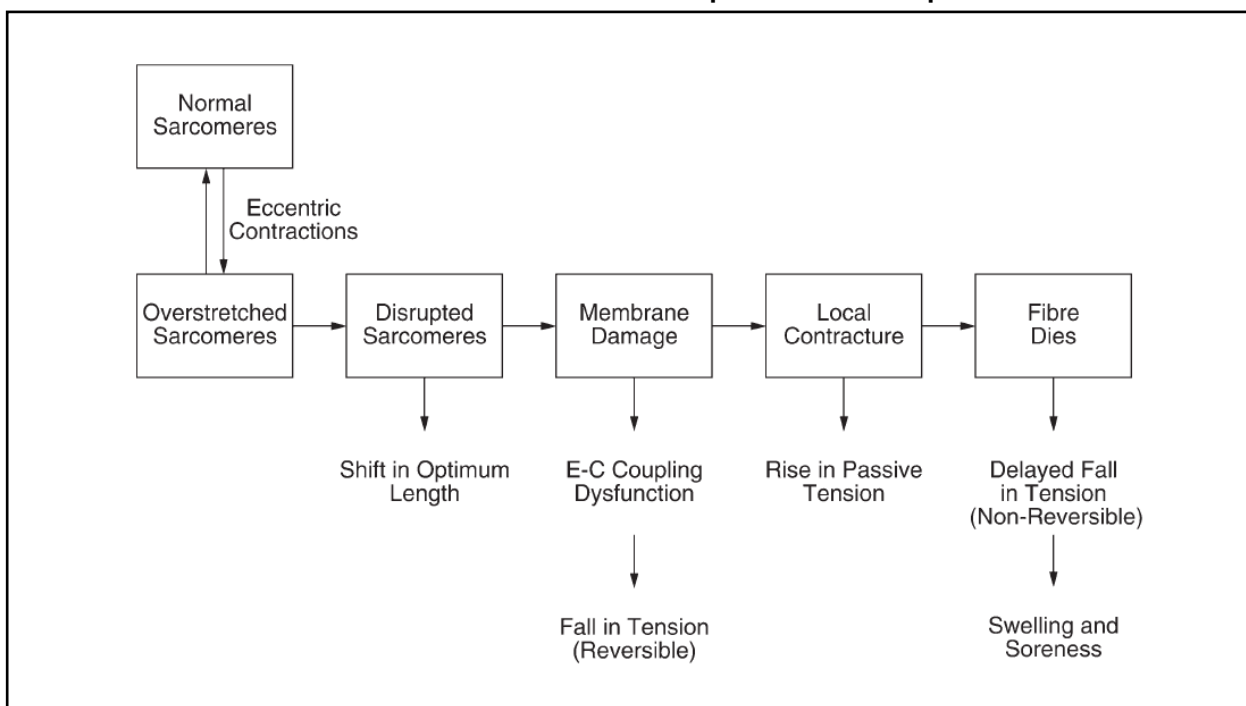


Рис.1. Постулируемый ряд событий, приводящих к повреждению мышцы при выполнении эксцентрического упражнения

В течение активного удлинения, длинные, более слабые саркомеры растянуты. Их длина соответствует спускающейся ветви кривой «длина-сила», где они быстро, неудержимо удлиняются, пока не выйдут из зоны наложения миофиламентов и напряжение в пассивных структурах не остановит дальнейшее удлинение. Повторное сверхнапряжение саркомеров приводит к их разрушению. У мышечных волокон с разрушенными саркомерами, расположенными последовательно со все еще функционирующими саркомерами, происходит изменение оптимальной длины зависимости «длина-напряжение» в направлении более длинных длин мышцы. Когда область разрушения является достаточно большой, это приводит к мембранному повреждению. Это может быть представлено как двухэтапный процесс, который начинается с разрывания т-трубочек. Любое падение напряжения в этом месте может быть обратимо посредством кофеина (см. текст). Этот процесс должен сопровождаться повреждением саркоплазматического ретикулума, выходу ионов Ca^{2+} и вызову местной контрактуры раны. Это, в свою очередь, увеличило бы пассивное напряжение мышцы. Если бы повреждение было достаточно обширно, то части волокна, или все волокно погибли бы. Это падение напряжения не было бы восстанавливаемо кофеином. Продукты деструкции мертвых и умирающих ячеек привели бы к местному воспалительному ответу, связанному с отеком ткани и болевыми ощущениями.

первичным: отказ сцепления E-C или разрушение саркомеров. Существуют различные эффекты потенциации. В мышечных волокнах лягушки (Morgan et al. 1996), и в мышце жабы (Talbot, 1997; Allen, 2001), падение напряжения не могло быть возвращено потенциацией, посредством выделения ионов Ca^{2+} .

Существует **гипотеза процесса разрушения саркомера** (рис. 1). Как известно, существует область, где напряжение саркомера падает (из-за особенностей зависимости «длина – напряжение саркомера», Gordon et al. 1966). Как предположил Morgan (1990), при активном растяжении основное изменение длины мышцы будет осуществляться за счет самых слабых саркомеров в миофибрилле или, строго говоря, самыми слабыми полу-саркомерами. На спускающейся ветви кривой «длина-напряжение», эти саркомеры станут прогрессивно еще более слабыми и когда они достигают критической точки, они удлиняются быстро, неудержимо, к точке, где нет никакого наложения миофиламентов, где напряжение в пассивных структурах уравновешивает активное напряжение в смежных саркомерах, которые все еще имеют наложение миофиламентов. Этот процесс повторяется многократно, с растяжением следующего самого слабого саркомера и так далее. Постулируется, что сверхрастяжение саркомеров распределено случайно в мышечном волокне. В конце растяжения, когда мышца расслабляется, миофиламенты в большинстве сверхрастянутых саркомеров, принимают такую длину, что они могут возобновить свою нормальную функцию. Некоторые не в состоянии это сделать и остаются разрушенными (Talbot & Morgan, 1996). Постулируется, что в течение повторных эксцентрических сокращений число разрушенных саркомеров растет, пока не будет повреждена мембрана. Именно в этот момент повреждение элементов сцепления E-C, становится очевидным. Впоследствии волокно может умереть (рис. 1).

Концептуально более трудно предусмотреть повреждение процесса сцепления E-C как первичный случай. Однако, наблюдения Takekura et al. (2001) над неправильными системами t- трубочек после эксцентрического упражнения могли бы

обеспечить подтверждение этой гипотезы. В этом случае начало повреждения связано с разрывом t-трубочки. Порванные концы трубочки привели бы к инактивации некоторых саркомеров. Если бы такие саркомеры были сконцентрированы в специфических миофибриллах, то это могло бы привести к падению напряжения. Это напряжение восстанавливалось бы кофеином, но не потенциацией. Если бы инактивированные саркомеры были бы рассеяны наугад среди миофибрилл, ситуация была бы подобной тому, что происходит при первичном разрушении саркомера. Таким образом, ультраструктурное, неоднородное распределение длины саркомеров было бы соблюдено и механически. Изменение в оптимальной длине для активного напряжения произошло бы в направлении больших значений длины мышцы. Главная трудность в применении этой гипотезы заключается в том, что трудно объяснить, почему t-трубочки должны быть первичным участком повреждения и почему это происходит только при длинах саркомера, находящихся вне оптимума. Обратная последовательность, при которой все начинается с разрушения саркомера и затем, приводит к повреждению t- трубочки также согласовывается с наблюдениями Takekura et al. (2001)

Структурные признаки

В настоящее время не подлежит сомнению, что эксцентрическое упражнение приводит к структурным повреждениям мышцы (Friden et al. 1981; Newham et al. 1983). Большинство свидетельств этого повреждения получено посредством оптического микроскопа. Они показывают, что при повреждении происходит: нарушение порядка «регистрации саркомеров», «вытекания» Z-линии, появление областей перенапряжения саркомеров или полусаркомеров, региональную дезорганизацию системы t- трубочек и миофиламентов (см. обзор Morgan & Allen (1999).

Точные детали процесса разрушения саркомеров после эксцентрических сокращений остаются объектом исследования и новых гипотез. Одним из объектов исследования является

упругая нить белка титина, который «ставит на якорь» толстые

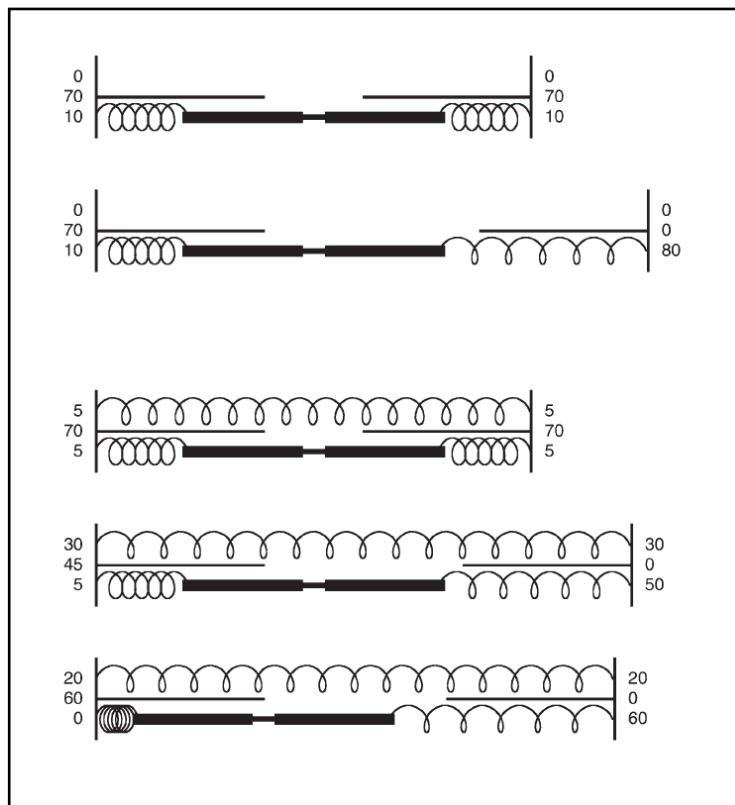


Рис.2. Постулируемое распределение упругих нитей в саркомерах.

Две верхние диаграммы рассматривают саркомер с упругими нитями, привязывающими только концы толстых нитей к Z-линиям. **Числа указывают распределение напряжения.** Полное напряжение установлено в 80 % от максимума указывает, что саркомер находится на спускающейся ветви зависимости «длина-напряжение». Когда один полусаркомер становится сверхрастянутым, в результате эксцентрического сокращения, напряжение, которое переносят его миофиламенты, падает до нуля и полное напряжение переносит упругая нить. Другой полусаркомер незатронут, так как его изометрическая способность напряжения остается той же самой. Когда второй упругий элемент включен в модель, то есть тот, который охватывает полную длину саркомера (3 диаграммы, расположенные внизу), сверхрастяжение одного полусаркомера вызывает передачу 50 % напряжения упругому элементу, расположенному последовательно с толстыми нитями, в то время как, из-за его пропорционально меньшего растяжения, это напряжение меньше 30 %. Это передает 30 % напряжения другому полусаркомеру, остающиеся 50 %, распределяется между рядом упругих элементов (5 %) и поперечных мостиков (45 %). Так как изометрическая способность развивать напряжение этих полусаркомеров остается в пределах 70 %, саркомер сокращается, пока напряжение в последовательном элементе не упадет до нуля, и наложение миофиламентов находится где-нибудь на возрастающей ветви, производя 60 % напряжения, оставляя 20 % в упругом элементе, охватывающем саркомер. Это – то, что видно под электронным микроскопом, один полусаркомер – сверхрастянутый вне наложения, другой наполовину очень короткий. Эта модель указывает, что пассивное напряжение в целом саркомере становится существенным, когда одна половина саркомера становится сверхрастянутой.

нити к дискам Z, или структурный белок десмин, который связывает смежные Z-диски (Аллен, 2001). Существуют данные, что из-за маленьких ошибок при размещении, толстые и тонкие нити сверхрастянутых саркомеров могут действовать (бодать) друг против друга. Инактивация некоторых саркомеров от места повреждения до системы t-трубочек может также играть роль. Безотносительно точных деталей, есть свидетельство перенапрягшихся саркомеров и полу-саркомеров в мышце, которая подвергается эксцентрическим сокращениям (см., например, Brown & Hill, 1991; Lieber et al. 1991; Wood et al. 1993; Talbot & Morgan, 1996). Недавно было показано на долях намагниченных (permeabilised) мышечных волокон крысы, что области, где были расположены длинные саркомеры до активного растяжения содержали большинство разрушенных саркомеров после растяжения. Эти разрушенные саркомеры были более длинными чем остальные (Macpherson et al. 1996).

Диагностическая структурная особенность разрушения после эксцентрического упражнения – присутствие сверхрастянутых полу-саркомеров, со смежным полусаркомерами, сильно сокращенными (для примера, см. Brown & Hill, 1991; Talbot & Morgan, 1996; Macpherson et al. 1997). Эта последовательная особенность побудила нас размышлять о расположении упругих нитей внутри саркомеров. Титин, как полагают, ставит на якорь концы толстых нитей к Z-диску (Hogewits, 1999). В простой механической модели саркомера, если бы титин был приложен только к концам толстых нитей, два полу-саркомера вели бы себя независимо друг от друга, и сверхрастяжение одной половины не должно было бы привести к сокращению другой половины (рис. 2). Если, однако, второй упругий элемент охватывает всю длину саркомера, мы увидим те структурные изменения, которые видны на электронном микроскопе. Таким образом, сокращенный полусаркомер вызывает растягивание сверхрастянутого полусаркомера (рис. 2).

Еще меньше доступной информации, о структурном повреждении системы сцепления E-C. В недавнем исследовании крыс, которые выполняли бег по наклонной плоскости, в мыш-

цах передних лап было обнаружено множество ультраструктурных отклонений, включая больше растянутых частей системы t-трубочек, изменения в расположении триад, группы caveolar и смещение частей системы t-трубочек с относительно терминальных цистерн (Takekura et al. 2001). 2001). По мышечному волокну были «разбросаны» в беспорядке мембранные системы. Эти данные соответствовали гипотезе, о центральном повреждении саркомера, скольжению миофибрилл друг относительно друга и возможного повреждения системы t-трубочек.

Сдвиг оптимума длины саркомера

Существует ли какое-нибудь свидетельство механических свойств мышцы, поддерживающее существование сверхрастянутых саркомеров в поврежденной мышце? Было выдвинуто предположение, что присутствие сверхрастянутых саркомеров увеличивает последовательную податливость, приводя к изменению зависимости «длина-напряжение» активной мышцы в направлении больших значений длины мышцы (Morgan, 1990). Такое изменение было сначала описано Katz (1939) а затем показано для изолированных мышечных волокон лягушки (Morgan et al. 1996), целой мышцы земноводных (Wood et al. 1993; Talbot & Morgan, 1996) и мышцы человека (Jones et al. 1997; Brockett et al. 2001). Моделируемый пример показан на рис. 3А.

Если основной причиной дефицита напряжения после эксцентрических сокращений был отказ в сцепления E-C (Warren et al. 1993), приводя к сниженному, но однородному выходу ионов Ca^{2+} , то изменение в отношении «длина-напряжение» могло бы попасть на сниженный уровень активации, так, чтобы мышцу нужно было бы больше растянуть, чтобы она достигла максимальной активации (Endo, 1973). Существуют доказательства, что такое объяснение не всегда правильно. Для изолированного мышечного волокна лягушки (Morgan et al. 1996) и целой мышцы крысы (Рис. 4), могут быть найдены примеры, где кривые «длина-напряжение» до и после эксцентрического сокращения пересекаются при значительной длине (Katz, 1939; see also Brockett et al. 2001a, b).

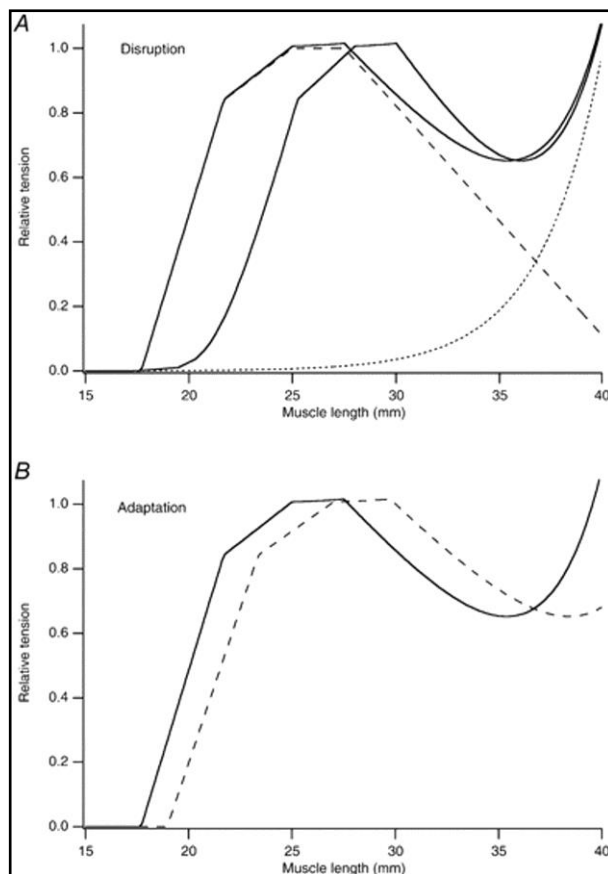


Рис.3. Изменения в механических свойствах мышцы после ряда эксцентрических сокращений.

А, разрушение саркомеров. Компьютер моделировал зависимость «длина-напряжение» для саркомера. Штриховая линия – зависимость «длина-напряжение» для саркомера, взятое из статьи Gordon et al. (1966).

Пунктир - показательная кривая, представляющая пассивное напряжение; непрерывная линия - полное напряжение. Напряжение нормализовано относительно максимума активного напряжения. Волокно состоит из 10 000 саркомеров, имеющих среднюю длину 2,5 мкм. Исходная зависимость – непрерывная кривая слева. После ряда эксцентрических сокращений 10 % саркомеров не могут развивать силу, поэтому, чтобы смоделировать разрушение, происходит изменение в оптимальной длине зависимости «длина-напряжение» на 3 мм вправо (непрерывная кривая справа).

В, адаптация мышечного волокна после повреждения, вызванного эксцентрическим упражнением. Непрерывная кривая - кривая напряжения как на А, штриховая – после того, как число саркомеров последовательно было увеличено на 10 %, не изменяя длину сухожилия. Это привело к увеличению оптимальной длины на 2 мм.

При этих больших значениях длины напряжение после выполнения упражнения выше, чем до упражнения. Таким образом, чтобы объяснить изменение в кривой (рис. 4) нельзя ис-

пользовать ссылку на неполную активацию мышцы.

Гипотеза неоднородности саркомера предсказывает, что повреждение будет встречаться только в том случае, если длина саркомеров после растяжения будет больше оптимальной длины. Если разрушение саркомера и повреждение особенно видны на спускающейся ветви кривой «длина-напряжение» мышцы, следовательно индикаторы повреждения зависят от длины мышцы. Это действительно имеет место. И для мышцы крысы и для жабы сдвиг оптимальной длины и падение активного напряжения зависят от степени растяжения мышцы (Lynn & Morgan, 1998; Talbot & Morgan, 1998).

Изменение оптимальной длины при активном напряжении, в направлении больших длин мышцы, является довольно косвенным индикатором увеличенного сопряжения мышцы, после выполнения упражнения. Есть ли какие-либо другие механические изменения в мышце, совместимые с увеличением сопряжения? В оригинальном обзоре Katz (1939) показал в 2-3 раза более медленное повышение изометрического тетанического напряжения и уменьшение соотношения twitch:tetanus, совместимого с «частичным преобразованием активных сокращений в пассивную упругую ткань». В недавней серии экспериментов на медиальной головке икроножной мышцы анестезированной кошки было найдено, что, после ряда эксцентрических сокращений повышение напряжения в ответ на растяжение пассивной мышцы было отсрочено, по сравнению с реакцией перед сокращениями (Whitehead et al. 2001). Наша интерпретация этого факта состоит в том, что эксцентрические сокращения привели к сверхрастяжению и разрушению некоторых саркомеров. Когда мышца расслабилась, некоторые перенапрягавшие саркомеры не пересчитали (Talbot & Morgan, 1996), и это означало, что соседние саркомеры возвратились к более короткой длине, чем до сокращения. Мышца должна была бы поэтому быть растянута больше до того, как пассивное напряжение в

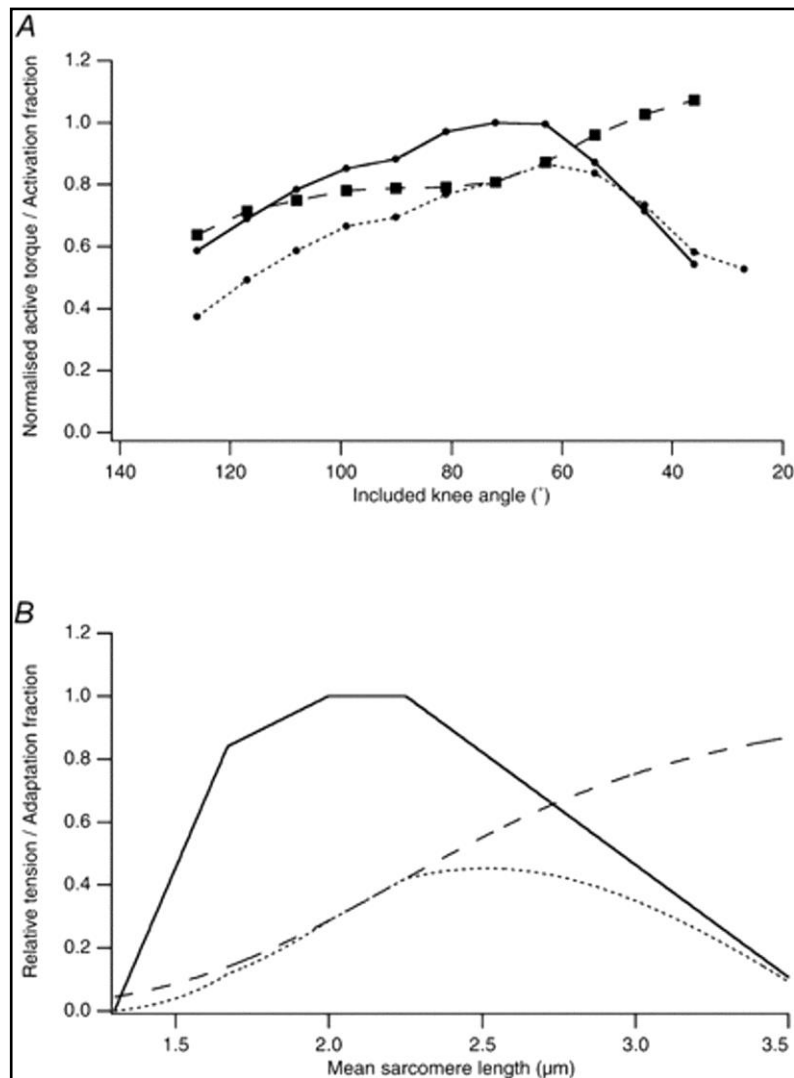


Рис.4. А, зависимость «угол-вращающий момент» для vastus intermedius мышцы анестезированной крысы. Кривые «угол – вращающий момент» были измерены до (непрерывная линия) и после (пунктир) ряда эксцентрических сокращений мышцы. Здесь мышца была растянута на 27 град за 33 мс, при частоте стимуляции 90 импульсов в секунду. Отрезки были устроены, чтобы начать при 5 град за исключением оптимального угла и закончить при 22 градусах вне оптимума. Угол – угол между бедром и голенью. При каждой длине было вычислено отношение вращающего момента измеренного до упражнений к вращающему моменту, измеренному после упражнений (штриховая линия), что дает представление для оценки фракции активации (измененный от Аллена, 1999).

В, компьютерное моделирование при частичной активации. Непрерывная кривая - полностью активизированная кривая «длина-напряжение» для саркомера (Гордон и др. 1966). Штриховая кривая – кривая Хилла (Hill, 1913), как приемлемая оценка зависимости длины фракции активации. Пунктирная кривая - заканчивающаяся частичная кривая активации. Частичная симуляция активации дает реалистическое изменение в оптимальной длине для напряжения, но не способна моделировать активную напряженность, которая возникает при больших значениях длины мышцы после ряда эксцентрических сокращений. Таким образом, при больших значениях длины напряжение находится значительно ниже кривой контроля. Отметьте также большее падение напряжения на коротких отрезках.

этих более коротких саркомерах повысится до измеримых уровней.

Снижение напряжения

Важный индикатор повреждения после периода эксцентрического упражнения - понижение активного напряжения. Оно может достигать 60 %, но нужно помнить, что снижение напряжения включает компонент метаболического утомления, которое применимо ко всем формам упражнения, а не только эксцентрического упражнения. Предполагается, что любая оценка снижения в напряжении при эксцентрическом упражнении должна использовать в качестве контроля сопоставимый период concentрического упражнения, но нужно принять во внимание различие в энергетической стоимости concentрических и эксцентрических сокращений (Allen, 2001).

Разрушение саркомеров, которые лежат последовательно с функционирующими саркомерами, не приведет к падению напряжения, если длина волокна была приспособлена к новой, более длинной оптимальной длине. Но если повреждение будет распространяться поперек миофибриллы к другим миофибриллам, в этот процесс будут вовлекаться мембранные структуры, что приведет к повреждению и ухудшению процесса сцепления Е-С. Любое снижение напряжения в этой точке было бы восстанавливаемо контрактурой кофеина. Впоследствии была бы достигнута точка, где часть волокна, или все волокно погибло. С этим согласуется сообщение о вторичном, отсроченном падении напряжения (Jones et al. 1989; Faulkner et al. 1993; MacIntyre et al. 1995). У человека было обнаружено, что начальное падение напряжения после эксцентрических упражнений сопровождается медленным повышением его через 2-4 часа, что, по-видимому, характеризует восстановление после метаболического истощения. Однако после 24 часа наблюдается вторичное падение напряжения (MacIntyre et al. 1995). Возможно, это связано с тем, что некоторые волокна погибают, и поэтому этот компонент напряжения не будет восстанавливаем

посредством кофеина (рис. 1).

Делая измерения снижения напряжения после эксцентрического упражнения, не только важно рассмотреть любые эффекты метаболического утомления, но и последствия изменения в оптимальной длине активного напряжения. Оптимальная длина перед упражнением будет короче, чем после упражнения из-за сдвига и это может привести к недооценке остаточного напряжения. Это, вероятно, будет, также способствовать наблюдаемому изменению в зависимости «частота-сила» (Newham и др. 1983).

Различные типы мышечных волокон

Во многих исследованиях предполагается различная восприимчивость мышц и их частей к повреждению после эксцентрических сокращений. Вопрос, который поднимается неоднократно, касается уязвимости различных типов ДЕ в мышцах смешанного состава, состоящих из медленных и быстрых мышечных волокон. Предполагалось, что при локомоции повреждаются медленные мышечные волокна (Armstrong et al. 1983; Mair et al. 1992). Это связано с низким порогом активации и выполнением важных задач поддержания позы. Когда мышцы смешанного, медленно-быстрого состава волокна были подвергнуты максимальному активному растяжению, большие, быстрые ДЕ были более уязвимыми, и было выдвинуто предположение, что это происходит из-за их низкой окислительной способности (Friden & Lieber, 1998), или более высокого напряжения, которые они генерируют (Appell и др. 1992). В другом недавнем исследовании, демонстрирующем преимущественное повреждение быстрых оксидативно-гликолитических волокон предполагалось, что, за это отвечает фенотип волокна или более низкая способность к сокращению (Vijayan и др. 2001). Другие предложили комбинацию факторов, вовлекающих и активные и пассивные свойства мышечных волокон (Macpherson et al. 1996). В недавнем обзоре Lieber & Friden (1999) предположили, что большее повреждение быстрых волокон после эксцентрического упражнения является результатом «увеличенно-

го напряжения и повреждения из-за небольшой длины волокна».

Важная особенность гипотезы неоднородности саркомеров - зависимость повреждения от длины мышцы, на которой выполняются эксцентрические сокращения. Это поднимает вопрос о том, что в мышце смешанного состава оптимальная длина для различных типов волокон, возможно, не одинакова, поэтому растяжение всей мышцы принудило бы некоторые волокна быть растянутыми больше на опускающейся ветви кривой «длина-напряжение» чем другие. В недавнем исследовании нашей лаборатории (J. Talbot, M. Homewood & D.L.Morgan, неопубликованные данные), быстро сокращающаяся мышца *tibialis anterior* и медленная мышца *soleus* крысы были подвергнуты ряду эксцентрических сокращений. Активные растяжения мышцы должны были «покрыть» одну и ту же часть кривой «длина-напряжение» каждой мышцы. Изменения в оптимальной длине для активного напряжения наблюдались в обеих мышцах, указывая, что сокращения произвели повреждение в обоих типах волокна. Размер изменения не существенно отличался между этими двумя мышцами. В результате было выдвинуто предположение, что состав мышечных волокон разного типа, не является определяющим фактором степени повреждения при эксцентрических сокращениях, если сокращения покрывают эквивалентный диапазон длины мышцы.

Однако, все еще оставались необъясненными сообщения других авторов относительно восприимчивости к повреждению различных типов волокон в пределах одной и той же самой мышцы, имеющей смешанный состав волокон. Во втором эксперименте (Brockett и др. 2001b), изучались быстрые и медленные ДЕ медиальной головки икроножной мышцы кошки. Было найдено, что у большинства быстрых ДЕ единиц оптимальная длина, при которой развивается максимальное напряжение меньше, чем для целой мышцы. Наоборот, у медленных ДЕ оптимальная длина, в среднем, больше, чем оптимальная длина целой мышцы. Когда ДЕ были подвергнуты ряду эксцентрических сокращений, используя сокращения, которые начались в

оптимуме целой мышцы, все единицы показали изменение зависимости «длина-напряжение», что свидетельствовало о повреждении. Однако, медленные ДЕ показали меньшее изменение чем быстрые ДЕ. Статистический анализ показал, что оптимальная длина ДЕ, при которой развивается максимальное напряжение, относительно оптимума целой мышцы, была лучшим индикатором, чем тип ДЕ, отражающим восприимчивость ДЕ к повреждению от эксцентрического упражнения. Различие в оптимальной длине двух типов ДЕ, как предполагалось, происходило из-за различий в числе саркомеров последовательно расположенных в мышечном волокне. Это, в свою очередь, как думали, касалось роли различных типов ДЕ в *gastrocnemius* во время позы и ходьбы у кошки (Brockett и др. 2001b). Полученные результаты теперь должны быть подтверждены экспериментами на других мышцах смешанного состава.

Повышение пассивного напряжения

Как известно в течение некоторого времени после периода эксцентрического упражнения в мышце повышается пассивное напряжение. Для флексоров локтя человека на это указывает то, что расслабленная рука, принимает немного согнутое положение (Jones et al. 1987). Когда была измерена жесткость мышцы, было установлено, что после упражнения она была в два раза выше и оставалась такой повышенной в течение последующих 4 дней (Howell et al. 1993). Непосредственное повышение жесткости после упражнения, как постулировалось, следовало из активизированного растяжением выхода ионов кальция (Ca^{2+}) (Howell et al. 1993). Другие объяснения были основаны на укорочении параллельных несократительных элементов в мышце (Howell et al. 1985; Jones et al. 1987) В схеме, показанной на рис. 1, есть пассивное напряжение, повышающееся с развитием местной контрактуры в сегментах волокна, после повышения в саркоплазме концентрации ионов кальция (Ca^{2+}), в результате повреждения мембраны.

Несколько исследований продемонстрировали увеличение во время отдыха уровня Ca^{2+} в мышечных волокнах, повре-

жденных эксцентричными сокращениями, (Balnave & Allen, 1995; Balnave и др. 1997; Ingalls и др. 1998). Однако, в рамках разрешения метода, измерения показали, что повышенные уровни Ca^{2+} были однородно распределены среди мышечных волокон (Balnave и др. 1997). Возможно, повышение Ca^{2+} достаточно, чтобы вызвать низкий уровень активации, чтобы увеличить пассивное напряжение, хотя этому нет никакого прямого доказательства (Whitehead et al. 2001, p. 602).

Когда измерения проводятся по всему физиологическому диапазону, повышение пассивного напряжения после того, как ряд эксцентрических сокращений достигает максимума в длине близко к оптимуму для активного напряжения (Whitehead et al. 2001). Измерения поглощения энергии пассивной мышцей в ответ на большое, медленное удлинение и укорочение движений показали значительное повышение после эксцентрических сокращений. Предполагалось, что увеличение поглощения энергии было результатом активной циркуляции поперечных мостиков в поврежденных сегментах мышечных волокон (Whitehead et al. 2001). Есть некоторый структурный признак сокращенных сегментов волокна в мышце, поврежденной эксцентричным упражнением. Было найдено, что после бега по наклонной плоскости, волокна мышцы soleus крыс показали «растворение» Z-линии, разрушение А-диска и свертывание волокна (Ogilvie и др. 1988). Так же Friden & Lieber (1998) нашли, что в мышце кролика после эксцентрических сокращений был разрушен цитоскелет и появились области гиперсокращения.

Набухание мышцы и болезненность

Эксцентрическое упражнение сопровождается ощущениями неподвижности и болезненности на следующий день (Hough, 1902). Текущее представление механизма состоит в том, что повреждение на уровне саркомеров ведет, во время повторных сокращений, к более значительному ущербу и, в конечном счете, к смерти некоторых мышечных волокон. Повреждение вызывает местную воспалительную реакцию, которая сопровождается некоторым отеком. Продукты распада травмированных

тканей делают чувствительными болевые рецепторы (Smith, 1991; MacIntyre et al. 1995).

Предполагалось, что жесткость после эксцентрического упражнения происходит из-за набухания, сопровождающего повреждение. Таким образом Howell et al. (1985) предположил, что отсроченное увеличение жесткости в мышцах флексора локтя после упражнения является результатом изменений объема перимизия и эпимизия соединительной ткани. Количественная биомеханическая модель поддерживала это представление (Purslow, 1989). Однако, пассивное напряжение и изменение жесткости появляются немедленно после упражнения (Howell et al. 1993; Chleboun et al. 1998; Whitehead et al. 2001), когда еще нет никакого признака набухания. В наших экспериментах было выявлено повышение пассивного напряжения в мышцах разгибателях стопы, которое достигло своего пика сразу после упражнения. Через 24 часа после упражнения, когда достигло максимума разбухание мышцы, не было никакого значительного увеличения пассивного напряжения. Таким образом, наши эксперименты свидетельствуют о том, что нет связи между повышением пассивного напряжения и набуханием мышцы. Набухание начало стихать через 4 дня после выполнения упражнений.

Болезненность начинается приблизительно через 6-8 часов после упражнения и достигает пика приблизительно через 48 часов (MacIntyre et al. 1995; Jones et al. 1997). Настоящее представление этого механизма состоит в том, что продукты распада ткани делают чувствительным болевые рецепторы так, чтобы они ответили на стимулы, которые обычно неврежны. Таким образом, мышца имеет тенденцию к местной пальпации, растяжению и сокращению. Недавно было выдвинуто предположение, что компонент DOMS от эксцентрического упражнения вовлекает большие механорецепторы, расположенные в мышечных волокнах (Barlas и др. 2000; Weerakkody и др. 2001). Было установлено, что от механорецепторов, включая мышечные веретена, начинается болевой путь к спинному мозгу.

Адаптация

Мы все знаем, что результатом адаптации мышцы является то, что неподвижность и болезненность после периода упражнения становятся намного меньше, когда упражнение повторяется неделю спустя. Это известно давно (Hough, 1902; Friden et al. 1983; Schwane & Armstrong, 1983; Clarkson & Tremblay, 1988). Однако до сих пор вызывает споры механизм этого процесса (см. обзор McHugh et al. 1999).

Первоначально Morgan (1990) предположил, что при повреждении в результате эксцентрических упражнений процесс адаптации увеличивал количество саркомеров последовательно расположенных в мышечных волокнах. Как следствие, средняя длина саркомера становилась короче (рис. 3В). Поэтому только небольшая часть рабочего диапазона мышцы входила в область неустойчивости, характерную для кривой «длина-напряжение». Эта гипотеза была поддержана экспериментами, в которых крысы бегали на тредмилле по наклонной плоскости вверх и вниз (Lynn & Morgan, 1994; see also Lynn et al. 1998). Затем волокна мышцы, которая работала в эксцентрическом режиме, (*vastus intermedius*), были фиксированы и было подсчитано количество саркомеров после недели упражнений. Было найдено, что среднее число саркомеров в мышце, выполняющей эксцентрические сокращения было на 11% больше, по сравнению с мышцей работающей в концентрическом режиме.

Это предположение было оспорено (Koh & Herzog, 1998; см. также Koh & Brooks, 2001). Однако, противоположные результаты исследования трудно оценить, так как в исследовании мышцы кролика не было дано сведений о диапазоне изменения длины мышцы, которая растягивалась относительно оптимальной длины. Кроме того не было заявлено, сопровождался ли эксцентрический протокол сокращения какими-либо подающимися обнаружению признаками разрушения или повреждения.

Скептицизм по механизму адаптации, вовлекающему добавление дополнительных саркомеров к мышечным волокнам,

сосредоточивается относительно времени адаптации (McHugh et al. 1999). Если мышечные волокна должны быть реконструированными после повреждения эксцентрического упражнения этот процесс должен быть достаточно быстрым, чтобы быть полностью завершенным к концу недели после повреждения. В состоянии ли мышца перенести такой быстрый процесс адаптации на уровне саркомеров? Однако еще в 1973 году было показано, что иммобилизация мышцы в удлинённом положении посредством гипсовой повязки привела к увеличению количества саркомеров в мышечных волокнах в течение 5 дней (Williams & Goldspink, 1973). Это увеличение было быстро обратимо. В то время как мы еще не понимаем точные детали, на клеточном уровне, событий, которые приводят к адаптации количества саркомеров (Goldspink, 1998; см. также Wretman и др. 2001), скорость процесса очевидно достаточна, чтобы составлять адаптацию, наблюдаемую после эксцентрического упражнения.

Если мышца приспосабливается к повреждению от эксцентрического упражнения посредством увеличения количества саркомеров в мышечных волокнах, какие применения это имеет для мышечно-сухожильных отношений? Мы попытались смоделировать эту ситуацию (рис. 5). Считайте мышцу составленной из мышечных волокон, содержащих 10 000 саркомеров и 20 мм сухожилия. В этой модели мышцы напряжение начнет увеличиваться при растяжении мышцы на 35 мм, при этом длина саркомера составляет 1,5 мкм. Напряжение достигнет максимума при растяжении 45 мм или длине саркомера в 2,5 мкм. Если цель состоит в том, чтобы сместить кривую «длина-напряжение» мышцы в направлении больших значений длины, чтобы обеспечить защиту против повреждения от эксцентрического упражнения, простая адаптация должна будет увеличить длину сухожилия на 5 мм. Это сместило бы оптимальную длину на 5 мм. Однако, напряжение было бы менее хорошо поддержано на короткой длине мышцы, падая до нуля в 40 мм, а не в 35 мм. Если бы число саркомеров в волокне было увеличено на 20 %, не изменяя длину сухожилия, то необходимое изменение

в оптимальной длине было бы все еще получено, но рабочий диапазон мышцы был бы уменьшен на 3 мм. Только если число саркомеров будет увеличиваться и в дальнейшем, могло быть достигнуто сокращение сухожилия и изменение в оптимальной длине и обслуживание оригинального рабочего диапазона мышцы (рис. 5). Практически, маловероятно, что сухожилие в состоянии быть реконструированным в течение недели, хотя это остается возможностью для адаптации в дальнейшей перспективе.

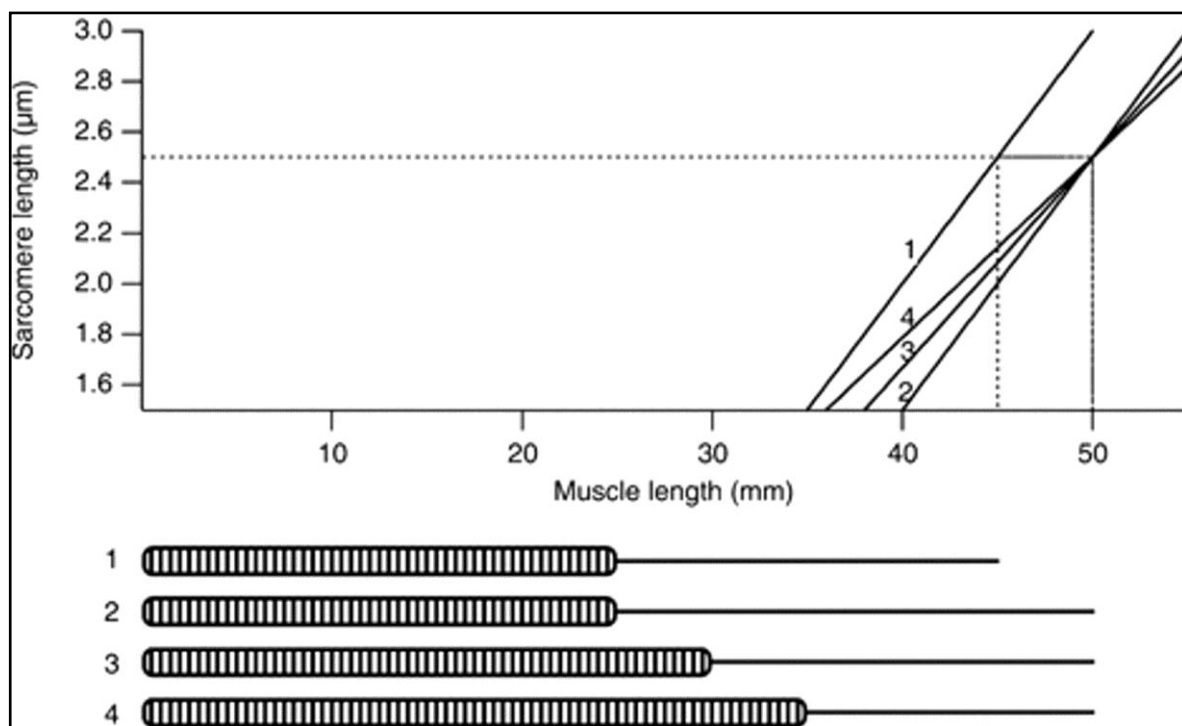


Рис.5. Кривая «длина-напряжение» для саркомера

Отношение между длиной саркомера и длиной мышцы для теоретических мышечных волокон, включающих различное количество саркомеров и различную длину сухожилия. Предполагается, что оптимальная длина саркомера - 2.5 мкм. Для мышечного волокна, имеющего 10 000 саркомеров и 20 мм сухожилия (волокно № 1) напряжение начинает повышаться в 35 мм, и оптимум достигается в 45 мм (штриховая линия). Изменение в оптимальной длине для активного напряжения на 5 мм в направлении больших значений длин (штриховая линия) может быть достигнуто, увеличивая длину сухожилия до 25 мм (волокно № 2). Недостаток состоит в том, что активное напряжение не развивается, пока мышца не растянется на 40 мм, то есть, рабочий диапазон длин мышцы будет уменьшен. Увеличение числа саркомеров от 10 000 до 12 000, и уменьшение длины сухожилия до 20 мм (волокно № 3) производят необходимое увеличение оптимальной длины и приводят к меньшему сокращению рабочего диапазона мышцы, где напряжение начинает повышаться в 39 мм. Увеличение числа саркомеров далее до 14 000, в то же самое время уменьшение длины сухожилия до 15 мм (волокно № 4) приводит к самому удовлетворительному результату, необходимому изменению в оптимальной длине на 5 мм и сокращению рабочего диапазона только на 1 мм.

Есть ли какой-либо признак изменения в кривой напряжения длины как признак адаптации мышцы к повреждению от эксцентрических сокращений? Во-первых, важно различить два вида изменения, которое может встречаться при выполнении эксцентрических упражнений. После периода непривычного упражнения будет изменение в оптимальной длине в результате увеличения последовательного компонента из-за разрушенных саркомеров (рис. 3А). Это сопровождается вторым, отсроченным изменением, представляющим адаптацию, увеличивая количество саркомеров (рис. 3В). В мышцах земноводных, через 6 часов после повреждения от эксцентрических сокращений, начальное изменение в оптимальной длине полностью изменилось, и оптимум возвратился к своему значению, которое он имел до выполнения упражнения (Jones et al. 1997). Мы предполагаем, что после эксцентрических упражнений, в разрушенных саркомерах некоторых мышечных волокон в течение долгого времени будет восстанавливаться нормальная структура миофиламентов и способности произвести напряжение (Talbot & Morgan, 1996). В других волокнах области разрушения, возможно, прогрессировали до более серьезного поражения. Такие поврежденные волокна больше не будут выполнять сокращение и поэтому не могут способствовать изменению в кривой «длина-напряжение». Оба из этих факторов приведут к аннулированию изменения.

В исследовании трехглавой мышцы голени человека, было возможно идентифицировать связанный с повреждением сдвиг в оптимуме зависимости «угол-вращающий момент» в направлении больших значений длин мышцы после периода эксцентрического упражнения, но все восстановилось через два дня после упражнения (Jones et al. 1997). Никаких последующих сдвигов из-за адаптации обнаружено не было. В последующем исследовании группы мышцы задней поверхности бедра был продемонстрирован длительный сдвиг в оптимуме угла (Brockett и др. 2001а). Здесь, в то время как тренировочный эффект был ясно виден, не было возможно идентифицировать ни точку начала, ни любое аннулирование от изменения, относящегося к

повреждению. По-видимому, в таких ситуациях, время восстановления после начального изменения и начало процесса адаптации могут накладываться.

Во время экспериментов на животных было показано, что у волокон мышцы *vastus intermedius* крыс, тренируемых бежать под гору в течение недели, было больше саркомеров, чем у группы, которая выполняла бег в гору. В конце тренировки, в ответ на острый ряд эксцентрических сокращений, начинающихся с того же самого коленного угла, группа, тренируемая в беге под гору показала меньшее изменение в оптимальном угле для вращающего момента чем обучаемая в гору группа. Меньшее изменение считали показанием относительно меньшего количества повреждения (Lynn et al. 1998).

Есть также доказательство процесса адаптации, имеющее ограничения в противоположном направлении (Whitehead et al. 1998). Группа людей должна была выполнять концентрические упражнения с трехглавой мышцей одной ноги, а другая нога выполняла роль контроля. После этого обе мышцы тренировались с использованием эксцентрических упражнений. Через неделю после эксцентрических упражнений концентрически тренируемые мышцы показали больший сдвиг оптимума, который свидетельствовал о большем повреждении, чем мышцы контроля. Предполагалось, что во время концентрического упражнения мышечные волокна могут потерять саркомеры, приводя к большей уязвимости, от повреждений от эксцентрического упражнения.

Органы кинестезии

В то время как довольно много известно об эффектах утомления от упражнения при местном рефлекторном действии мышечных афферентов (см. обзор, Gandevia, 2001), вопрос о том, повреждает ли эксцентрическое упражнение мышечные рецепторы остается открытым. Поэтому обсуждение будет ограничено двумя основными мышечными рецепторами мышцы: мышечным волокном и сухожильным органом.

В поздней задаче положения локтя, выполненной после пе-

риода эксцентрического упражнения для флексоров локтя одной руки, было найдено, что тренируемая рука последовательно принимала более согнутое положение по сравнению с положением нетренируемой руки (Saxton и др. 1995). Учитывая, что главные проприорецепторы, сигнализирующие о положении конечности являются мышечными веретенами (Gandevia, 1996; Proske и др. 2000), предполагается, что сигнал от мышечных веретен увеличился в результате упражнения. Таким образом, чтобы получить такой же уровень проприоцептивного сигнала, тренируемая мышца должна была быть растянута меньше, чем мышца контроля. Текущее представление состоит в том, что уровень активности покоя от мышечных веретен сигнализирует о длине мышцы и, таким образом, о положении локтя. Если бы в результате упражнения некоторые интрафузальные волокна мышечных веретен были повреждены и развили контрактуру повреждения, это, как ожидалось бы, повысило бы уровень активности покоя для данной длины мышцы и так объяснило бы вышеупомянутые результаты.

Второй эксперимент Brockett и др. (1997) использовал скорее более умеренный режим упражнения, и флексоры локтя одной руки выполняли эксцентрические сокращения, в то время как флексоры другой руки выполняли за тот же самый период concentрические сокращения. Было получено только маленькое, переходное понижение напряжения, после упражнения, которое свидетельствовало о минимальных повреждениях мышцы, но через 48 часов у руки, выполняющей эксцентрические упражнения было более разогнутое положение по сравнению с concentрически тренируемой рукой. Этот результат был противоположен данным Saxton и др. (1995). Объяснение, вероятно, касается различий в серьезности упражнений. Умеренное эксцентрическое упражнение, как можно ожидать, произведет небольшое разрушение саркомеров, приводя к увеличению их последовательного соответствия. Это, в свою очередь, увеличило бы порог длины для напряжения (Whitehead et al. 1998) и мышца должна будет быть более растянута, чтобы достигнуть уровня возбуждения мышечных веретен. Если бы мышечные волок-

на фактически были бы повреждены, то был бы получен противоположный результат. Эти виды суждений должны теперь быть проверены на единственных, идентифицированных рецепторах во время экспериментов на животных.

Некоторые наблюдения были также сделаны на сухожильных органах после периода эксцентрического упражнения (Gregory et al. 2001). У анестезированных кошек медиальная головка икроножной мышцы была подвергнута ряду удлиняющих сокращений и была произведена оценка реакции сухожильных органов при пассивном и активном изменениях напряжения до и после упражнений. Было найдено, что в ответ на медленное растяжение после упражнения, сухожильные органы давали залп при более короткой длине мышцы. Это было приписано повышению пассивного напряжения целой мышцы, которое наступало после упражнения. У одного животного образец, состоящий из шести сухожильных органов сигнализировал об этом увеличении. В связи с этим было предположено, что повреждение, производящее повышение пассивного напряжения, широко распространилось по мышце. Однако порог напряжения и сухожильная чувствительность органа не изменили предположение, что упражнение нарушило нормальное функционирование рецепторов.

Клинические применения

Известно, что в течение некоторого времени после эксцентрических упражнений происходит повреждение мышц, наблюдаются слабость и их болезненность. Это поднимает вопрос, могут ли умеренные симптомы, которые все мы испытываем время от времени, привести к большому количеству основных повреждений? Конкретный случай - разрыв сухожилия мышц задней поверхности бедра (Brockett и др. 2001a). Клинические заключения предполагают, что травмы этого сухожилия встречались чаще всего в результате эксцентрических сокращений (Stanton & Purdham, 1989; Garrett, 1990; Kujala и др. 1997; Sallay и др. 1996). Возможно, что на некоторых элитных спортивных состязаниях, таких как соревнования по легкой атлети-

ке, футбол и регби, микроповреждение от умеренного эксцентрического упражнения может, в результате требований к мышце во время соревнований, прогрессировать до большего повреждения. Если это так, то способ преодоления этой проблемы заключается в том, чтобы подвергнуть атлетов умеренной эксцентрической программе подготовки, чтобы произвести адаптацию, которая защищала бы мышцы от опасности их дальнейшего повреждения. Это суждение в настоящее время проверяется в нашей лаборатории.

Другая область, где эффект адаптации от эксцентрического упражнения может оказаться полезным, известен как идиопатическая ходьба (походка эквинуса). Чаще всего этой походкой обладают дети. У них происходит сильное подошвенное сгибание и они идут на «пальчиках», а не посредством с пятки на носок. Такая ходьба иногда связана с церебральным параличом, но она появляется и при отсутствии неврологических знаков, то есть у нормальных детей. Текущее стандартное лечение, разработанное, чтобы опустить пятку на землю, включает инъекции ботулотоксина в трехглавую мышцу голени, чтобы ее расслабить, гипсовые повязки, наложенные на мышцу в согнутом назад положении, и вставку жестких пластин графита в обувь детей. Мы недавно исследовали возможность воздействия упражнения трехглавой мышцей голени, давая детям определенную программу эксцентрических упражнений мышц для разгибателя стопы, используя механизированную стремянь. В то время как настоящая работа еще продолжается, предварительные данные предполагают, что в будущем инвазивное лечение может быть заменено режимами упражнения (D. L. Morgan, C. Blackburn & P. Percival, неопубликованные данные).

Наконец, мышечная дистрофия Дюшена является дегенеративной болезнью мышцы, связанной с нехваткой белка дистрофина, связанного с сарколеммой. Исследования показывают, что дистрофин-дефицитные мышцы особенно уязвимы для повреждения от эксцентрических сокращений (Head et al. 1992; Moens et al. 1993). Это поднимает вопрос о том, что дегенера-

тивные изменения в мышцах людей с дистрофией Дюшена, могут быть вызваны эксцентрическими сокращениями. Стратегии, направленные на уменьшение такого повреждения, состояли бы в том, чтобы избежать эксцентрических сокращений в целом или альтернативно предпринять программу очень умеренного, невреждного эксцентрического упражнения, в надежде на повышение процесса адаптации в поврежденных мышцах.

Заключительные комментарии

Этот обзор сосредоточил свое внимание на начальной серии событий, приводящих к повреждению мышцы от эксцентрического упражнения (рис. 1). По нашему представлению, данные в поддержку гипотезы неоднородности саркомера появились совсем недавно, и поэтому требуется обзор ее текущего статуса. Главное, что зависимость «длина-напряжение» в состоянии отражать количество повреждения и различия в эффектах от концентрического и эксцентрического упражнения. Это также помогает объяснить несколько других поведений скелетной мышцы, которые до настоящего времени не могли быть удовлетворительно объяснены (Noble, 1992; Morgan, 1994; Morgan et al. 2000). Другой областью внимания в обзоре были различные симптомы, сопровождающие повреждение. У них, в будущем, может быть практическое применение. Так, чтобы определить степень повреждения после упражнения, вместо того, чтобы измерять дефицит напряжения, который осложняется метаболическими факторами, или изменением в зависимости «длина-напряжение», которое требует ряда измерений активного напряжения, существует простой, не травматичный индикатор – оценка повышения пассивного напряжения. Тренировочный эффект, оказанный периодом непривычного упражнения очень важен, потому что это представляет потенциальное средство защиты атлетов от травм мышцы. Это может также быть полезно для других клинических условий. Его механизм вовлекает добавление саркомеров к регенерации мышечных волокон, как показано экспериментами на животных. Такой механизм оказывает дальнейшую поддержку предполо-

жения, что основной процесс повреждения зависит от длины саркомера.

References

1. Allen DG (2001) Eccentric muscle damage: mechanisms of early reduction of force. *Acta Physiologica Scandanavica* 171:311–319. CrossRef
2. Allen TA (1999) PhD Thesis, Effect of eccentric contractions on the mechanical properties of skeletal muscle (Monash University, Clayton, Victoria, Australia).
3. Appell HJ, Soares JM, Duarte JA (1992) Exercise, muscle damage and fatigue. *Journal of Sports Medicine* 13:108–115. CrossRef
4. Armstrong RB, Ogilvie RW, Schwane JA (1983) Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 54:80–93, . Abstract/FREE Full Text
5. Armstrong RB, Warren GL, Warren JA (1991) Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Journal of Sports Medicine* 12:184–207. CrossRef
6. Balnave CD, Allen DG (1995) Intracellular calcium and force in single mouse muscle fibres following repeated contractions with stretch. *Journal of Physiology* 488:25–36, . Abstract/FREE Full Text
7. Balnave CD, Davey DF, Allen DG (1997) Distribution of sarcomere length and intracellular calcium in mouse skeletal muscle following stretch-induced injury. *Journal of Physiology* 502:649–659, . Abstract/FREE Full Text
8. Barlas P, Walsh DM, Baxter GD, Allen JM (2000) Delayed onset muscle soreness: effect of an ischaemic block upon mechanical allodynia in humans. *Pain* 87:221–225, . CrossRef Medline
9. Brockett C, Warren N, Gregory JE, Morgan DL, Proske U (1997) A comparison of the effects of concentric versus eccentric exercise on force and position sense at the human elbow joint. *Brain Research* 771:251–258, . CrossRef Medline Web of Science
10. Brockett CL, Morgan DL, Proske U (2001a) Human hamstring muscles adapt to eccentric exercise by changing optimum length. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33:783–790, . CrossRef Medline Web of Science
11. Brockett CL, Morgan DL, Gregory JE, Proske U (2001b) Damage in different types of motor units following repeated active, lengthenings of the medial gastrocnemius muscle of the cat. *Journal of Applied Physiology*, in the Press.

12. Brown LM, Hill L (1991) Some observations on variations in filament overlap in tetanized muscle fibres and fibres stretched during a tetanus, detected in the electron microscope after rapid fixation. *Journal of Muscle Research and Cell Motility* 12:171–182, . CrossRef Medline Web of Science
13. Chleboun GS, Howell JN, Conatser RR, Giesey JJ (1998) Relationship between muscle swelling and stiffness after eccentric exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 30:529–535, . Medline Web of Science
14. Clarkson PM, Tremblay I (1988) Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans. *Journal of Applied Physiology* 65:1–6, . Abstract/FREE Full Text
15. Endo M (1973) Length dependence of activation of skinned muscle fibers by calcium. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 37:505–510. Abstract/FREE Full Text
16. Faulkner JA, Brooks SV, Opitck JA (1993) Injury to skeletal muscle fibers during contractions: conditions of occurrence and prevention. *Physical Therapy* 73:911–921, . Abstract/FREE Full Text
17. Friden J, Lieber RL (1998) Segmental muscle fiber lesions after repetitive eccentric contractions. *Cell and Tissue Research* 293:165–171, . CrossRef MedlineWeb of Science
18. Friden J, Seger J, Sjostrom M, Ekblom B (1983) Adaptive response in human skeletal muscle subjected to prolonged eccentric training. *International Journal of Sports Medicine* 4:177–183, . Medline Web of Science
19. Friden J, Sjostrom M, Ekblom B (1981) A morphological study of delayed muscle soreness. *Experientia* 37:506–507, . CrossRef MedlineWeb of Science
20. Gandevia SC (1996) in *Handbook of Physiology*, section 12, Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems, Kinesthesia: Roles for afferent signals and motor commands, eds Rowell LB, Shepherd TJ (Oxford University Press, New York), pp 128–172.
21. Gandevia SC Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*, in the Press.
22. Garrett WE, Jr (1990) Muscle strain injuries: clinical and basic aspects. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 22:436–443, . Medline Web of Science
23. Goldspink G (1998) Cellular and molecular aspects of muscle growth, adaptation and ageing. *Gerodontology* 15:35–43, . CrossRef Medline
24. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ (1966) The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *Journal of Physiology* 184:170–192, . Abstract/FREE Full Text
25. Gregory JE, Brockett CL, Morgan DL, Whitehead NP, Proske U (2001) Effect of eccentric muscle contractions on Golgi tendon organ re-

sponses to passive and active tension in the cat. *Journal of Physiology*, in the Press.

26. Head SI, Williams DA, Stephenson DG (1992) Abnormalities in structure and function of limb skeletal muscle fibres of dystrophic mdx mice. *Proceedings of the Royal Society B* 248:163–169, . Abstract/FREE Full Text

27. Hill AV (1913) The combinations of haemoglobin with oxygen and with carbon monoxide I. *Journal of Biochemistry* 7:471–480.

28. Horowitz R (1999) The physiological role of titin in striated muscle. *Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology* 138:57–96. Medline Web of Science

29. Hough T (1902) Ergographic studies in muscular soreness. *American Journal of Physiology* 7:76–92. FREE Full Text

30. Howell JN, Chila AG, Ford G, David D, Gates T (1985) An electromyographic study of elbow motion during postexercise muscle soreness. *Journal of Applied Physiology* 58:1713–1718, . Abstract/FREE Full Text

31. Howell JN, Chleboun G, Conatser R (1993) Muscle stiffness, strength loss, swelling and soreness following exercise-induced injury in humans. *Journal of Physiology* 464:183–196, . Abstract/FREE Full Text

32. Ingalls CP, Warren GL, Williams JH, Ward CW, Armstrong RB (1998) E-C coupling failure in mouse EDL muscle after in vivo eccentric contractions. *Journal of Applied Physiology* 85:58–67, . Abstract/FREE Full Text

33. Jones C, Allen T, Talbot J, Morgan DL, Proske U (1997) Changes in the mechanical properties of human and amphibian muscle after eccentric exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 76:21–31, . CrossRef Medline

34. Jones DA, Newham DJ, Clarkson PM (1987) Skeletal muscle stiffness and pain following eccentric exercise of the elbow flexors. *Pain* 30:233–242, . CrossRef Medline Web of Science

35. Jones DA, Newham DJ, Torgan C (1989) Mechanical influences on long-lasting human muscle fatigue and delayed-onset pain. *Journal of Physiology* 412:415–427, . Abstract/FREE Full Text

36. Katz B (1939) The relation between force and speed in muscular contraction. *Journal of Physiology* 96:45–64, . FREE Full Text

37. Koh TJ, Brooks SV (2001) Lengthening contractions are not required to induce protection from contraction-induced muscle injury. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 281:R155–161.

38. Koh TJ, Herzog W (1998) Eccentric training does not increase sarcomere number in rabbit dorsiflexor muscles. *Journal of Biomechanics* 31:499–501, . CrossRef Medline Web of Science

39. Kujala UM, Orava S, Jarvinen M (1997) Hamstring injuries. Current trends in treatment and prevention. *Journal of Sports Medicine* 23:397–404. CrossRef
40. Lieber RL, Friden J (1999) Mechanisms of muscle injury after eccentric contraction. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2:253–265, . CrossRef Medline
41. Lieber RL, Woodburn TM, Friden J (1991) Muscle damage induced by eccentric contractions of 25 % strain. *Journal of Applied Physiology* 70:2498–2507, . Abstract/FREE Full Text
42. Lynn R, Morgan DL (1994) Decline running produces more sarcomeres in rat vastus intermedius muscle fibers than does incline running. *Journal of Applied Physiology* 77:1439–1444, . Abstract/FREE Full Text
43. Lynn R, Talbot JA, Morgan DL (1998) Differences in rat skeletal muscles after incline and decline running. *Journal of Applied Physiology* 85:98–104, . Abstract/FREE Full Text
44. McHugh MP, Connolly DA, Eston RG, Gleim GW (1999) Exercise-induced muscle damage and potential mechanisms for the repeated bout effect. *Journal of Sports Medicine* 27:157–170. CrossRef
45. MacIntyre DL, Reid WD, McKenzie DC (1995) Delayed muscle soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Journal of Sports Medicine* 20:24–40. CrossRef
46. Macpherson PC, Dennis RG, Faulkner JA (1997) Sarcomere dynamics and contraction-induced injury to maximally activated single muscle fibres from soleus muscles of rats. *Journal of Physiology* 500:523–533, . Abstract/FREE Full Text
47. Macpherson PC, Schork MA, Faulkner JA (1996) Contraction-induced injury to single fiber segments from fast and slow muscles of rats by single stretches. *American Journal of Physiology* 271:C1438–1446, . Medline
48. Mair J, Koller A, Artner-Dworzak E, Haid C, Wicke K, Judmaier W, Puschendorf B (1992) Effects of exercise on plasma myosin heavy chain fragments and MRI of skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 72:656–663, . Abstract/FREE Full Text
49. Moens P, Baatsen PH, Marechal G (1993) Increased susceptibility of EDL muscles from mdx mice to damage induced by contractions with stretch. *Journal of Muscle Research and Cell Motility* 14:446–451, . CrossRef Medline Web of Science
50. Morgan DL (1990) New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophysics Journal* 57:209–221. CrossRef
51. Morgan DL (1994) An explanation for residual increased tension in striated muscle after stretch during contraction. *Experimental Physiology* 79:831–838, . Medline Web of Science

52. Morgan DL, Allen DG (1999) Early events in stretch-induced muscle damage. *Journal of Applied Physiology* 87:2007–2015, . Abstract/FREE Full Text
53. Morgan DL, Claflin DR, Julian FJ (1996) The effects of repeated active stretches on tension generation and myoplasmic calcium in frog single muscle fibres. *Journal of Physiology* 497:665–674, . Abstract/FREE Full Text
54. Morgan DL, Whitehead NP, Wise AK, Gregory JE, Proske U (2000) Tension changes in the cat soleus muscle following slow stretch or shortening of the contracting muscle. *Journal of Physiology* 522:503–513, . Abstract/FREE Full Text
55. Newham DJ, Mills KR, Quigley BM, Edwards RH (1983) Pain and fatigue after concentric and eccentric muscle contractions. *Clinical Science* 64:55–62, . Medline
56. Noble MI (1992) Enhancement of mechanical performance of striated muscle by stretch during contraction. *Experimental Physiology* 77:539–552, . Medline Web of Science
57. Ogilvie RW, Armstrong RB, Baird KE, Bottoms CL (1988) Lesions in the rat soleus muscle following eccentrically biased exercise. *American Journal of Anatomy* 182:335–346, . CrossRef Medline Web of Science
58. Proske U, Wise AK, Gregory JE (2000) The role of muscle receptors in the detection of movements. *Progress in Neurobiology* 60:85–96, . CrossRef Medline Web of Science
59. Purslow PP (1989) Strain-induced reorientation of an intramuscular connective tissue network: implications for passive muscle elasticity. *Journal of Biomechanics* 22:21–31, . CrossRef Medline Web of Science
60. Sallay PI, Friedman RL, Coogan PG, Garrett WE (1996) Hamstring muscle injuries among water skiers. Functional outcome and prevention. *American Journal of Sports Medicine* 24:130–136, . Abstract/FREE Full Text
61. Saxton JM, Clarkson PM, James R, Miles M, Westerfer M, Clark S, Donnelly AE (1995) Neuromuscular dysfunction following eccentric exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 27:1185–1193, Medline Web of Science
62. Schwane JA, Armstrong RB (1983) Effect of training on skeletal muscle injury from downhill running in rats. *Journal of Applied Physiology* 55:969–975, . Abstract/FREE Full Text
63. Smith LL (1991) Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 23:542–551, Medline Web of Science
64. Takekura H, Fujinami N, Nishizawa T, Ogasawara H, Kasuga N (2001) Eccentric exercise-induced morphological changes in the membrane

systems involved in excitation- contraction coupling in rat skeletal muscle. *Journal of Physiology* 533:571–583, . Abstract/FREE Full Text

65. Talbot J (1997) PhD thesis, Muscle damage and recovery following eccentric contractions (Monash University, Clayton, Victoria, Australia).

66. Talbot JA, Morgan DL (1996) Quantitative analysis of sarcomere non-uniformities in active muscle following a stretch. *Journal of Muscle Research and Cell Motility* 17:261–268, . CrossRef Medline Web of Science

67. Talbot JA, Morgan DL (1998) The effects of stretch parameters on eccentric exercise-induced damage to toad skeletal muscle. *Journal of Muscle Research and Cell Motility* 19:237–245. CrossRef Medline Web of Science

68. Vijayan K, Thompson JL, Norenberg KM, Fitts RH, Riley DA (2001) Fiber-type susceptibility to eccentric contraction-induced damage of hindlimb-unloaded rat AL muscles. *Journal of Applied Physiology* 90:770–776, . Abstract/FREE Full Text

69. Warren GL, Ingalls CP, Lowe DA, Armstrong RB (2001) Excitation-contraction uncoupling: major role in contraction-induced muscle injury. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 29:82–87, . CrossRef Medline

70. Warren GL, Lowe DA, Hayes DA, Karwoski CJ, Prior BM, Armstrong RB (1993) Excitation failure in eccentric contraction-induced injury of mouse soleus muscle. *Journal of Physiology* 468:487–499, . Abstract/FREE Full Text

71. Weerakkody NS, Whitehead NP, Canny BJ, Gregory JE, Proske U (2001) Large-fiber mechanoreceptors contribute to muscle soreness after eccentric exercise. *Journal of Pain* 2:209–219, . CrossRef Medline Web of Science

72. Whitehead N, Weerakkody N, Gregory J, Morgan D, Proske U (2001) Changes in passive tension of muscle in humans and animals after eccentric exercise. *Journal of Physiology* 533:593–604, . Abstract/FREE Full Text

73. Whitehead NP, Allen TJ, Morgan DL, Proske U (1998) Damage to human muscle from eccentric exercise after training with concentric exercise. *Journal of Physiology* 512:615–620, . Abstract/FREE Full Text

74. Williams PE, Goldspink G (1973) The effect of immobilization on the longitudinal growth of striated muscle fibres. *Journal of Anatomy* 116:45–55, . Medline Web of Science

75. Wood SA, Morgan DL, Proske U (1993) Effects of repeated eccentric contractions on structure and mechanical properties of toad sartorius muscle. *American Journal of Physiology* 265:C792–800, . Medline

76. Wretman C, Lionikas A, Widegren U, Lannergren J, Westerblad H, Henriksson J (2001) Effects of concentric and eccentric contractions on phosphorylation of MAPK ϵ 1/2 and MAPK δ 38 in isolated rat skeletal muscle. *Journal of Physiology* 535:155–164, Abstract/FREE Full Text

Перевод А.В.Самсоновой 3.09.2010