

DOI: 10.7868/S2658655X26060048
УДК 612

Экспериментальная статья

Влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на мышечную выносливость и морфологическое состояние мышечной ткани мышц линии MDX

**А.П. Абрамова^{1,*}, А.В. Соколова², Ю.И. Поляков^{1,5,6}, В.В. Кравцова³,
В.М. Михайлов², А.В. Киселев⁴, М.Г. Соколова⁷**

¹*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

²*Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

³*Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

⁴*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

⁵*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

⁶*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

⁷*Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

**E-mail: anyutka30_94@mail.ru*

Аннотация. Скелетные мышцы и жировая ткань представляют собой два крупнейших тканевых компартмента организма человека по массе и объему. Особый интерес представляет изучение влияния липидного обмена на структуру и функцию мышечной ткани. Целью данного исследования явилась оценка влияния ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, препарата, используемого для проведения гиполипидемической терапии, на мышечную выносливость и морфологическое состояние скелетной мускулатуры мышц линии mdx. В ходе 12-недельного эксперимента мышцы mdx ($n = 60$) были разделены на две группы: 1-я группа (контроль) ($n = 30$) находилась на стандартном пищевом рационе, 2-я группа ($n = 30$) получала с питанием ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (20 мг/кг/день). В процессе эксперимента измеряли массу тела мышцей, оценивали мышечную выносливость, используя тест Wire Hang. Проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование диафрагмы и четырехглавой мышцы бедра (прямая мышца бедра) животных. Было выявлено, что животные 2-й группы имели статистически значимое увеличение массы тела по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Значимых различий в показателях мышечной выносливости между группами выявлено не было. Гистологический анализ выявил в прямой мышце бедра

животных 2-й группы значимое увеличение общего количества поперечно-полосатых мышечных волокон (ППМВ), а также доли дистрофин-положительных волокон и увеличенное количество погибших ППМВ. В диафрагме значимых изменений обнаружено не было. Полученные данные свидетельствуют о комплексном влиянии ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на мышечную ткань экспериментальных животных, которое проявляется в увеличении массы тела, но не способствует увеличению функциональных показателей мышечной выносливости. Найдено, что ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы влияет на морфологию прямой мышцы бедра. Выявленные структурные изменения (увеличение количества погибших ППМВ) в скелетной мускулатуре мышцей mdx на фоне приема ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы указывают на миотоксическое воздействие препарата, которое в дальнейшем может способствовать прогрессированию дистрофии мышечной ткани.

Ключевые слова: мышечная ткань, жировая ткань, мышечная дистрофия Дюшенна, мышцы линии mdx, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, липотоксичность

Финансирование. Настоящая работа выполнена в рамках программы исследований, запланированных в учреждении «Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук». Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

Соблюдение этических стандартов. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и одобрены Этическим комитетом в области исследований на животных СПбГУ, заключение № 131-03-12 от 08.01.2024 г.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. АПА, ЮИП, МГС – идея работы и планирование эксперимента; АПА, АВС, ВВК, АВК – сбор данных; АПА, АВС, ВВК – обработка данных; АПА, МГС, АВС, ВВК, ВММ, АВК, ЮИП – написание и редактирование манускрипта.

Ссылка для цитирования: Абрамова А.П., Соколова А.В., Поляков Ю.И., Кравцова В.В., Михайлов В.М., Киселев А.В., Соколова М.Г. Влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на мышечную выносливость и морфологическое состояние мышечной ткани мышцей линии MDX. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 6. С. 1441–1460. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060048>

The Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitor on Muscle Endurance and the Morphological State of Muscle Tissue in MDX Mice

A.P. Abramova^{1,*}, A.V. Sokolova², Yu.I. Polyakov^{1,5,6}, V.V. Kravtsova³,
V.M. Mikhailov², A.V. Kiselyov⁴, M.G. Sokolova⁷

¹*Pavlov Institute of Physiology, RAS, Saint Petersburg, Russian Federation*

²*Institute of Cytology, RAS, Saint Petersburg, Russian Federation*

³*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation*

⁴*The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation*

⁵*First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation*

⁶*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,*

Saint Petersburg, Russian Federation

⁷*V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation*

**E-mail: anyutka30_94@mail.ru*

Abstract. Skeletal muscle and adipose tissue are two of the largest tissue compartments in the human body by mass and volume. The study of the influence of lipid metabolism on muscle tissue structure and function is of particular interest. The aim of this study was to evaluate the effect of an HMG-CoA reductase inhibitor (a hypolipidemic drug atorvastatin) on muscle endurance and the morphological state of skeletal muscles in mdx mice. During the 12-week experiment, mdx mice ($n = 60$) were divided into two groups: Group 1 (control, $n = 30$) received a standard diet, while Group 2 ($n = 30$) received the HMG-CoA reductase inhibitor with food (20 mg/kg/day). Throughout the experiment, the body weight of mice was measured, and muscle endurance was assessed using the Wire Hang test. Histological and immunohistochemical examination of the diaphragm and quadriceps femoris muscle (rectus femoris) was performed. It was found that animals in Group 2 had a statistically significant increase in body weight compared to the control ($p < 0.05$). No significant differences in muscle endurance parameters were found between the groups. Histological analysis of the quadriceps femoris in Group 2 animals revealed a significant increase in the total number of striated muscle fibers (SMFs), a significant increase in the proportion of dystrophin-positive fibers, and an increased number of dead SMFs. No significant changes were detected in the diaphragm. The obtained data indicate a complex effect of the HMG-CoA reductase inhibitor on the muscle tissue of the experimental animals, manifested in increased body weight but not contributing to improved functional muscle endurance. It was found that the HMG-CoA reductase inhibitor affects the morphology of the quadriceps femoris. The identified structural changes (an increase in the number of dead CSMF) in the skeletal muscles of mdx mice during administration of the HMG-CoA reductase inhibitor indicate the myotoxic effect of the drug, which may further contribute to the progression of muscle tissue dystrophy.

Keywords: muscle tissue, adipose tissue, Duchenne muscular dystrophy, mdx mice, HMG-CoA reductase inhibitor, lipotoxicity

Funding. This work was performed as part of research programs planned by the I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences. No additional grants were received for the conduct or leadership of this specific research.

Ethics declarations. All applicable international, national, and/or institutional principles for the care and use of animals were followed. All procedures performed in animal studies complied with the ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration, and were approved by the Animal Research Ethics Committee of St. Petersburg State University, conclusion No. 131-03-12 dated 08.01.2024.

Conflict of interests. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors contribution. APA, YuIP, MGS – conceptualization and experimental design; APA, AVS, VVK, AVK – data collecting; APA, AVS, VVK – data processing; APA, MGS, AVS, VVK, VMM, AVK, YuIP – writing and editing the manuscript.

For Citation: Abramova A.P., Sokolova A.V., Polyakov Yu.I., Kravtsova V.V., Mikhailov V.M., Kiselyov A.V., Sokolova M.G. The effect of HMG-CoA reductase inhibitor on muscle endurance and the morphological state of muscle tissue in MDX mice. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(6):1441–1460. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060048>

ВВЕДЕНИЕ

Скелетные мышцы и жировая ткань представляют собой два крупнейших по массе и объему тканевых компартамента организма человека. Скелетные мышцы являются активной частью опорно-двигательного аппарата, обеспечивающей движение, а жировая ткань – органом, запасующим энергию; кроме того, они являются эндокринными органами, которые выделяют цитокины, а именно миокины и адипокины [1]. Особый интерес представляет изучение влияния липидного обмена на структуру и функцию мышечной ткани. Жировая ткань – не пассивный депонирующий орган, а активный эндокринный и иммунный орган [2]. Системное воспаление кардинально меняет ее функцию и морфологию. Под воздействием циркулирующих провоспалительных клеток в жировой ткани нарушается транспорт глюкозы (снижается захват глюкозы адипоцитами), повышается липолиз, изменяется секреторный профиль адипокинов (снижается секреция адипонектина, повышается секреция лептина) [3, 4]. Известно, что дислипидемия усугубляет мышечную дистрофию за счет накопления липидов в миоцитах, митохондриальной дисфункции и усиления окислительного стресса [5, 6].

Изучение физиологических механизмов взаимодействия скелетных мышц и жировой ткани на молекулярно-клеточном уровне важно для понимания процессов, лежащих в основе таких патологических состояний, как ожирение, метаболический синдром, саркопения, мышечная дистрофия [7]. Воздействия на эти механизмы в перспективе могут стать терапевтическими мишенями при данных заболеваниях.

Данное экспериментальное исследование проведено на лабораторной модели с использованием мышей линии mdx. Данная модель является общепризнанным

стандартом для изучения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) [8]. Дефицит дистрофина приводит к хроническому повреждению мембран миофибрилл, дегенерации мышечных волокон и прогрессирующей мышечной слабости. Эти процессы сопровождаются воспалением и нарушением системного метаболизма [9]. Повреждение и некроз мышечных волокон из-за снижения синтеза дистрофина активируют иммунную систему. В мышцы инфильтрируются провоспалительные иммунные клетки (макрофаги, нейтрофилы, Th1-лимфоциты), которые секретируют провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ) [10]. Поврежденные мышечные клетки сами выделяют цитокины, поддерживая воспалительную среду. Со временем хроническое повреждение мышц приводит к фиброзу и замещению мышечной ткани соединительной и жировой тканями [9–11].

Дисфункциональная жировая ткань усугубляет мышечную патологию, и это замыкает порочный круг. Высокий уровень свободных жирных кислот в крови, вызванный инсулинорезистентной жировой тканью, приводит к накоплению токсичных промежуточных продуктов (церамидов, диацилглицерола) внутри мышечных волокон [12–13]. Это усугубляет инсулинорезистентность в мышцах, повреждает митохондрии, индуцирует окислительный стресс и может запускать апоптоз мышечных клеток [14]. Жировая ткань, превратившаяся в источник провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, лептина), поддерживает и усиливает системное воспаление [4]. Провоспалительные цитокины повреждают мышечную ткань, ингибируя анаболические сигнальные пути в мышцах (например, путь АКТ/mTOR), препятствуя регенерации и способствуя мышечной атрофии [15]; могут активизировать пути деградации белка (система убиквитин–протеасома) [16] и усиливать апоптоз миоцитов и мышечных волокон [17]. Возникает и замыкается порочный круг: *мышечное повреждение* → *системное воспаление* → *дисфункция жировой ткани* → *липо-токсичность и усиление воспаления* → *ускоренная дегенерация мышц*.

Таким образом, экспериментальная модель с использованием мышей линии mdx представляет собой не просто модель мышечного заболевания, а модель системной метаболической и воспалительной дисрегуляции, инициированной первичным мышечным повреждением. Изучение этой модели позволяет изучить фундаментальные физиологические перекрестные механизмы в оси «мышцы–жир», которые имеют значение не только для МДД, но и для других состояний, таких как саркопения, мышечные дистрофии, ожирение и метаболический синдром.

В исследовании использовали конкурентный ингибитор фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (иГМГ-КоА-р), химическое название по IUPAC: (3R,5R)-7-[2-(4-фторфенил)-3-фенил-4-(фенилкарбамоил)-5-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1H-пиррол-1-ил]-3,5-дигидроксигептановая кислота (C₃₃H₃₅FN₂O₅) (препарат аторвастатин). Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы относится к классу препаратов, используемых для снижения уровня холестерина [18]. Этот фермент катализирует ключевую реакцию, лимитирующую скорость мевалонатного пути биосинтеза холестерина. Реакция, катализируемая ГМГ-КоА-редуктазой, заключается в восстановлении ГМГ-КоА в мевалонат с потреблением НАДФН. В результате ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы происходит снижение внутриклеточного синтеза холестерина и компенсаторная активация экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток [19, 20]. Главным ограничивающим прием статинов фактором являются статин-ассоциированные мышечные симптомы, в том числе быстрая утомляемость, слабость, судороги, миалгия, токсическая и иммуноопосредованная некротизирующая миопатия и реже рабдомиолиз [21].

Согласно данным научных исследований, у пациентов с МДД и мышей линии mdx с дефицитом дистрофина выявляется значимое повышение липидов крови независимо от типа мутации гена и возраста, что обосновывает целесообразность исследования по применению гиполипидемической терапии и оценки ее влияния на состояние мышечной ткани [22].

Цель исследования: оценить влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на мышечную выносливость и морфологическое состояние мышечной ткани у мышей линии mdx.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта исследования использовались мыши линии C57BL/10ScSn-Dmd (mdx) (получены из вивария Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия), условия содержания животных и приемы работы с ними соответствовали нормам международного и российского законодательства. Самцы мышей mdx в возрасте 12 недель ($n = 60$) были разделены на две группы по 30 особей. Первая группа (контроль) мышей ($n = 30$) находилась на обычном питании, вторая группа животных ($n = 30$) в течение 12 недель получала ежедневно с питанием гиполипидемический препарат (иГМГ-КоА-редуктазы в дозе 20 мг/кг).

Массу тела мышей измеряли еженедельно с помощью электронных весов (точность 0,1 г). Животных помещали в пластиковый контейнер, показания фиксировали после стабилизации весов в течение 3 с.

Содержание глюкозы оценивалось глюкометром (Accu-Chek Active, Roche Diabetes Care GmbH, Манн-Хайм, Германия). На тест-полоску наносили каплю крови сразу после декапитации.

Мышечную выносливость оценивали с помощью теста Wire Hang (Inverted Grid Test) [23, 24]. Мышь помещали на металлическую сетку, которую затем переворачивали, фиксируя время удержания животного в перевернутом положении. Тест проводили трижды с интервалом 15 мин, учитывая максимальное время удержания из трех попыток.

Проведено гистологическое исследование у четырех случайно выбранных самцов в конце эксперимента из каждой группы. Поперечные срезы четырехглавых мышц бедра и диафрагмальной мышцы толщиной 10 мкм получали на криостате Bright Co Ltd (Великобритания) после предварительного охлаждения мышцы в жидком азоте. Подсушенные срезы фиксировали в течение 1 мин в смеси этанола и карбинола (1 : 1) при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Готовые срезы хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для выявления дистрофина на срезы наносили 3%-ный бычий сывороточный альбумин (BSA) на 30 мин, затем срезы отмывали в течение 5 мин в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) (Биолот, Россия) и наносили поликлональные кроличьи антитела к дистрофину в разведении 1 : 100 (Abcam, США). Срезы инкубировали с антителами при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение ночи. На часть срезов вместо антител наносили PBS для контроля неспецифического связывания вторичных антител. После отмывки в PBS 3 раза по 5 мин на срезы наносили 0,03%-ный раствор H_2O_2 на 30 мин. Далее срезы промывали в PBS 3 раза по 5 мин и наносили реагенты Avidin/Biotin Blocking Kit (Zymed Laboratories Inc., Invitrogen, США) для уменьшения неспецифического связывания стрептавидина с эндогенным биотином согласно инструкции фирмы-производителя. Затем срезы отмывали 3 раза по 5 мин в PBS и наносили вторичные антитела к иммуноглобулинам кролика, меченные

биотином в разведении 1 : 100 (Sigma, США) на 1 ч. Далее срезы промывали в PBS 3 раза по 5 мин и наносили стрептавидин, конъюгированный с пероксидазой, в разведении 1 : 200 (Sigma, США) на 30 мин. Срезы промывали в PBS 3 раза по 5 мин, а затем наносили диаминобензидин (1 мг/мл) с 0,01%-ным раствором H_2O_2 в PBS на 5 мин. Далее срезы промывали в проточной воде. При слабой реакции срезы дополнительно инкубировали в диаминобензидине с ацетатом кобальта в течение 5 мин и далее отмывали в проточной водопроводной воде. Ядра докрашивали по Романовскому—Гимзе, затем срезы обезживали в спиртах возрастающей концентрации, проводили через 3 порции ксилола (в последней оставляли не менее чем на 3 ч) и заключали в канадский бальзам.

На срезах, окрашенных на дистрофин, в прямой мышце бедра и в диафрагме подсчитывали количество поперечнополосатых мышечных волокон (ППМВ), содержащих дистрофин, и затем определяли долю дистрофин-положительных волокон в прямой мышце и в диафрагме. Общее количество ППМВ в прямой мышце бедра подсчитывали на гистологических препаратах под микроскопом на одном срезе для каждого животного в группе. Подсчет производили следующим образом: весь срез прямой мышцы бедра просматривали под микроскопом (объектив $\times 100$), подсчитывая в каждом поле зрения количество ППМВ, учитывая частично попавшие волокна на верхней и левой границе поля зрения, но не учитывая ППМВ, частично попавшие на правой и нижней границе поля зрения, для исключения повторного подсчета волокон. Долю ППМВ, не содержащих центрально расположенных ядер, определяли для оценки перехода мышечной трубочки в мышечный симпласт, т. е. данный показатель использовали как критерий дифференцировки ППМВ. Определение доли ППМВ без центральных ядер, а также доли погибших ППМВ проводили по общепринятой методике на гистологических срезах [26].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения количественных данных проверяли с использованием теста Шапиро—Уилка. Поскольку распределение значительной части показателей отличалось от нормального, для дальнейшего анализа применялись непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы с 95%-ным доверительным интервалом. Для оценки динамики показателей внутри каждой группы между первой и двенадцатой неделями использовали парный критерий Вилкоксона. Для сравнения показателей между контрольной и экспериментальной группами на каждой временной точке применяли критерий Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе 12-недельного эксперимента изучали динамику массы тела мышей в двух группах ($n = 60$). Статистический анализ выявил значимые различия между группами в изменении их массы тела к концу исследования. Масса тела мышей во второй группе увеличилась в среднем на 8,5 г, что являлось статистически значимым изменением по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). В контрольной группе средний прирост массы составил 1,7 г и не достиг статистической значимости. Сравнение между группами на 12-й неделе выявило более высокую массу тела у мышей 2-й группы ($p = 0,03$) (табл. 1).

Концентрация глюкозы, которая является важной характеристикой углеводного обмена и характеризует энергетические процессы в организме животных, не имела различий между обеими группами мышей (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика массы тела мышей линии mdx на 1-й и 12-й неделе эксперимента
Table 1. Body weight characteristics of mdx mice at weeks 1 and 12 of the experiment

Параметр	1-я группа (неделя 1)	1-я группа (неделя 12)	2-я группа (неделя 1)	2-я группа (неделя 12)	<i>p</i> -value
<i>n</i>	30	30	30	30	
Медиана [Q1; Q3]	29,7 [28,5; 34]	31,4** [29; 33,4]	24,5 [20,6; 26,8]	33 [30,7; 34,7]	0,03
min–max	25,7–35,9	25,3–35,6	19,4–38,5	26–41,2	
Δ к 1-й неделе	–	+ 1,7	–	+ 8,5*	

* – $p < 0,001$ при парном сравнении с 1-й неделей (тест Вилкоксона);

** – $p = 0,03$ при сравнении массы животных двух групп на 12-й неделе (тест Манна–Уитни).

* – $p < 0.001$ when compared to week 1 (Wilcoxon test);

** – $p = 0.03$ comparing the weight of animals in the two groups at week 12 (Mann–Whitney test).

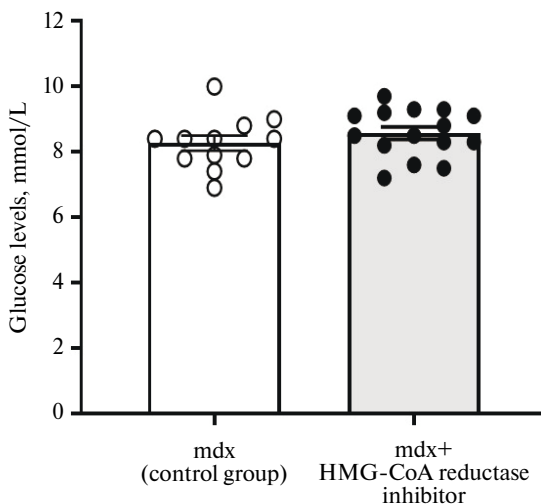


Рис. 1. Концентрация глюкозы в крови мышей линии mdx в контрольной группе (белый столбец) и в группе животных, получавших иГМГ-КоА-р (серый столбец). Каждый столбец графика представляет собой усредненное значение с ошибкой среднего. Количество точек соответствует количеству животных

Fig. 1. The concentration of glucose in the blood of mdx mice in the control group (white column) and in the group of animals treated with HMG-CoA reductase inhibitor (gray column). Each column of the graph represents an average value with an error of the average. The number of dots corresponds to the number of animals

Еженедельно на протяжении 12-недельного эксперимента оценивалась мышечная выносливость с помощью теста Wire Hang. Статистический анализ не выявил значимых различий между группами как в исходных показателях, так и в их изменениях к концу исследования (рис. 3).

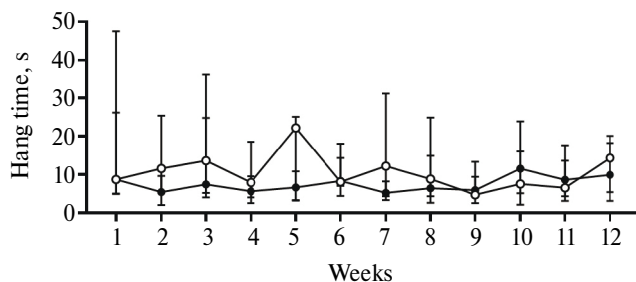


Рис. 2. Изменение времени виса у мышей линии mdx за время исследования в контроле (незакрашенные кружки) и в группе животных, получавших с питанием иГМГ-КоА-р (черные кружки). На графике указана медиана с 95%-ным доверительным интервалом

Fig. 2. The graph shows the change in hang time in mdx mice during the study, comparing the control group (unpainted circles) to the group fed HMG-CoA reductase inhibitor (black circles). The data is presented as the median with 95% confidence intervals

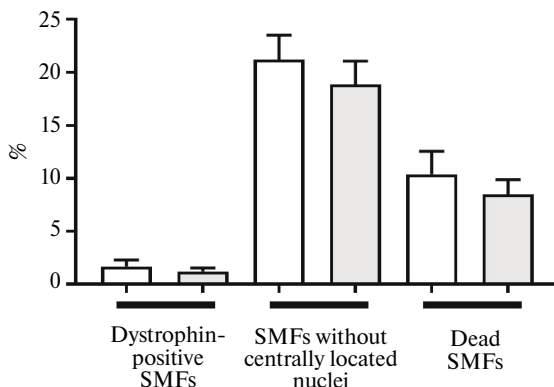


Рис. 3. Характеристика ППМВ в диафрагмальной мышце контрольных мышей линии mdx (белые столбцы) и мышей этой линии, получавших иГМГ-КоА-р (серые столбцы). На графике отображена доля дистрофин-положительных ППМВ от общего числа ППМВ, доля ППМВ без центрально расположенных ядер и доля погибших ППМВ

Fig. 3. Characteristics of striated muscle fibers (SMFs) in the diaphragmatic muscle of mdx control mice (white columns) and mdx mice treated with HMG-CoA reductase inhibitor (gray columns). The graph shows the proportion of dystrophin-positive SMFs from the total number of SMFs, the proportion of SMFs without centrally located nuclei, and the proportion of dead SMFs

Проведенный гистологический анализ срезов диафрагмы и четырехглавой мышцы бедра у мышей mdx выявил следующие закономерности: в диафрагмальной мышце не обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$) между экспериментальными группами по всем исследуемым параметрам.

В диафрагме доля дистрофин-положительных ППМВ: $1,67 \pm 0,61\%$ в первой группе, $1,21 \pm 0,33\%$ во второй группе. Доля ППМВ без центрально расположенных ядер: $21,1 \pm 2,33\%$ в первой группе, $18,87 \pm 2,20\%$ во второй группе. Доля погибших ППМВ: $10,39 \pm 2,16\%$ в первой группе, $8,48 \pm 1,39\%$ во второй группе (рис. 4).

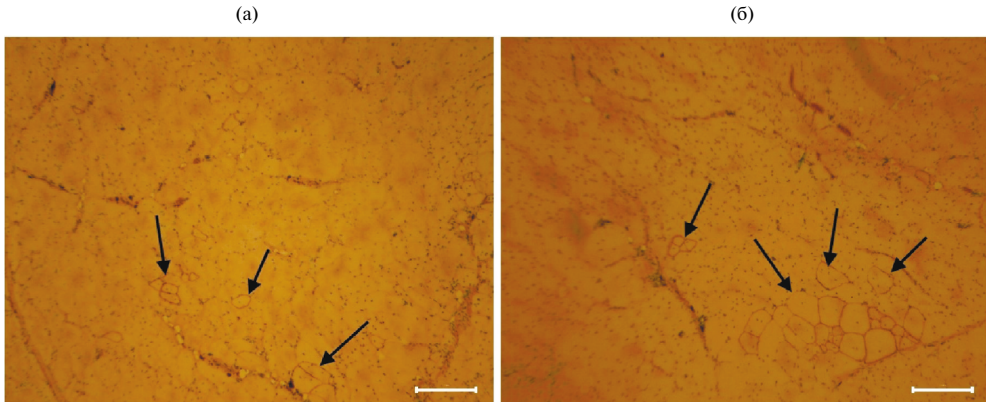


Рис. 4. Иммуногистохимическое окрашивание ППМВ четырехглавой мышцы бедра мышей линии mdx на наличие дистрофина. (а) – 1-я группа (контроль), черными стрелками указаны дистрофин-положительные ППМВ; (б) – 2-я группа (мышцы mdx, получавшие иГМГ-КоА-р), черными стрелками указаны дистрофин-положительные ППМВ. Масштабная линейка 200 мкм

Fig. 4. Immunohistochemical staining of SMFs of the quadriceps femoris muscle of mdx mice for the presence of dystrophin. (a) – group 1 (control), black arrows indicate dystrophin-positive SMFs; (b) – group 2 (mdx mice treated with HMG-CoA reductase inhibitor), black arrows indicate dystrophin-positive SMFs. Scale bar 200 μm

В прямой мышце бедра зафиксированы следующие изменения: доля дистрофин-положительных волокон во второй группе ($2,69 \pm 0,40\%$) была статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($1,74 \pm 0,45\%$, $p = 0,04$) (рис. 5). Показатель волокон без центрально расположенных ядер статистически не различался между группами. Анализ общего количества ППМВ показал, что в группе животных, получавших ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, общее количество ППМВ было выше, чем у контрольных животных ($2490,5 \pm 341,5$ против $1382,5 \pm 40,6$, $p = 0,02$). Во второй группе выявлен статистически значимо более высокий процент погибших ППМВ ($3,05 \pm 1,48\%$, $p = 0,02$) по сравнению с контрольной группой ($1,59 \pm 0,14\%$) (рис. 6). На рис. 7 представлен обобщенный график гистологического анализа четырехглавой мышцы бедра.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о приросте массы тела у мышей, получающих гипополипидемический препарат иГМГ-КоА-редуктазы (прирост массы тела 8,5 г). В контрольной группе не наблюдалось значимых изменений массы тела мышей на протяжении 12 недель (прирост массы тела 1,7 г). Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы обладает плеiotропным эффектом, включающим противовоспалительное и антиоксидантное действие, способствует улучшению функции эндотелия [26]. Можно предположить, что именно эти эффекты сыграли ключевую роль в изменении массы тела за время экспериментального исследования.

Известно, что при МДД наблюдаются выраженные нарушения липидного обмена, которые затрагивают мевалонатный путь синтеза холестерина, приводя к повышению его уровня в дистрофичных тканях [27]. Возможно, действие иГМГ-КоА-редуктазы привело к увеличению массы тела мышей путем прямого

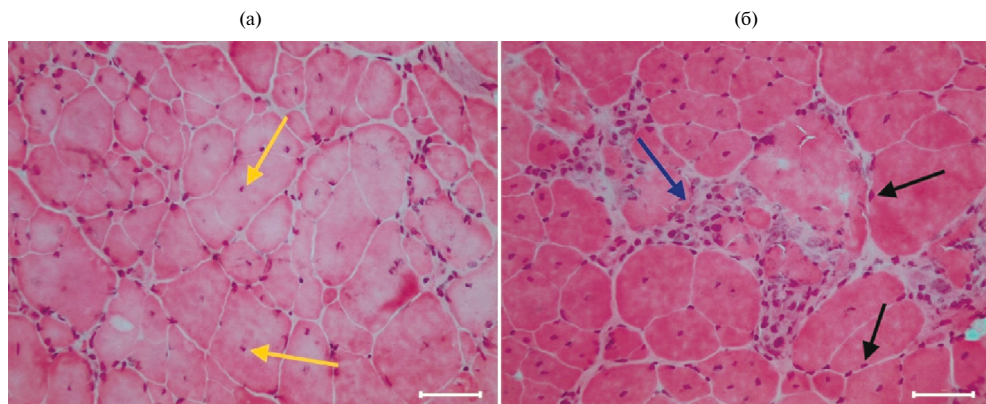


Рис. 5. Поперечный срез четырехглавой мышцы бедра мышей линии mdx. Окрашивание гематоксилин-эозином: (а) – 1-я группа (контроль); центрально расположенные ядра представлены на ППМВ желтыми стрелками; (б) – 2-я группа (мышцы mdx, получавшие иГМГ-КоА-р), ядра, расположенные на периферии ППМВ, указаны черными стрелками, синяя стрелка демонстрирует некроз с инфильтрацией воспалительными клетками. Масштабная линейка 50 мкм

Fig. 5. A cross section of the quadriceps femoris muscle of mdx mice. Hematoxylin-eosin staining: (a) – group 1 (control); centrally located nuclei are represented by yellow arrows on SMFs; (b) – group 2 (mdx mice treated with HMG-CoA reductase inhibitor) nuclei located on the periphery of SMFs are indicated by black arrows, the blue arrow shows necrosis with infiltration by inflammatory cells. Scale bar 50 μ m

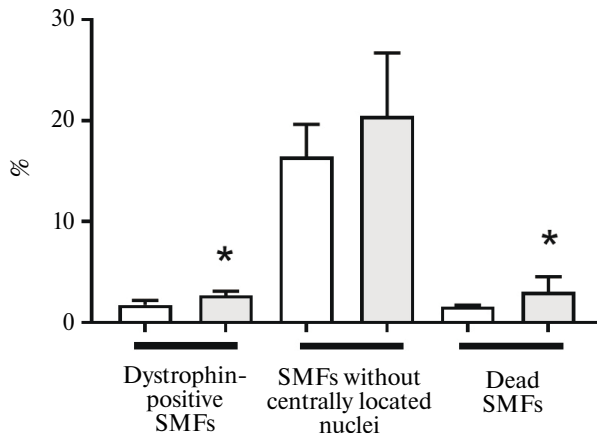


Рис. 6. Характеристика ППМВ в прямой мышце бедра контрольных мышей линии mdx (белые столбцы) и мышей линии mdx, получавших иГМГ-КоА-р (серые столбцы). На графике отображена доля дистрофин-положительных ППМВ от общего числа ППМВ, доля ППМВ без центрально расположенных ядер и доля погибших ППМВ. Знаками * указаны статистически значимые различия: * – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем

Fig. 6. Characteristics of cross-striated muscle fibers (SMFs) in the quadriceps femoris muscle of mdx control mice (white columns) and mdx mice treated with HMG-CoA reductase inhibitor (gray columns). The graph shows the proportion of dystrophin-positive SMFs from the total number of SMFs, the proportion of SMFs without centrally located nuclei, and the proportion of dead SMFs. The signs * indicate statistically significant differences; * – $p < 0.05$ compared to the corresponding control

ингибирования ключевого фермента мевалонатного пути – ГМГ-КоА-редуктазы. Статины снижают экспрессию и активность гликопротеина NOX2, кодируемого геном *CYBB* (*CYBB/NOX2*), и стимулируют аутофагию в скелетных мышцах [28].

Минимальное изменение массы тела в контрольной группе (+1,3%) соответствует естественному течению заболевания у мышей *mdx* в исследуемом возрастном периоде, характеризующемся прогрессирующей дегенерацией мышц и нарушением роста [29].

Показано отсутствие значимого изменения показателей мышечной выносливости у мышей *mdx* обеих групп в течение 12 недель. Возможно, это связано с тем, что, согласно литературным данным, в молодом возрасте (до ~12 недель) компенсаторные механизмы (например, гипертрофия мышц и активация сателлитных клеток) частично маскируют дефект мышечной утомляемости. Однако с возрастом (после 1 года) регенеративный потенциал снижается, и мышечная функция ухудшается [30, 31]. В данном эксперименте проводили исследование на мышцах *mdx* с 12- до 24-недельного возраста.

Выявлено, что у животных, получавших ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, общее количество ППМВ было выше, чем у животных группы контроля. Несмотря на то что количество мышечных волокон генетически определено [32], показано, что с возрастом у мышей *mdx* может снижаться количество мышечных волокон в результате постоянной их гибели [29]. Однако для данных животных характерно наличие ветвящихся мышечных волокон, это может приводить к тому, что на поперечном срезе волокон наблюдается больше [29, 33].

Обнаруженное различное влияние и ГМГ-КоА-редуктазы на диафрагму и прямую мышцу бедра может быть объяснено принципиальными различиями в функциях и метаболизме этих мышц. Диафрагма – это постоянно активная автоматическая дыхательная мышца, характеризующаяся высокой выносливостью и способностью к быстрым сокращениям [34]. Четырехглавая мышца бедра – это локомоторная мышца, активируемая произвольно, с умеренно-низкой устойчивостью к утомлению.

Ранее было показано, что потребление аторвастатина (в течение месяца) вызывает выраженные изменения экспрессии генов, указывающие на усиление локальной воспалительной реакции в диафрагмальной мышце у мышей дикого типа. Это сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов, снижением активности митохондрий и целостности мембранных микродоменов липидных рафтов в диафрагме [35]. При этом сократительный ответ диафрагмы мышцей, получавших аторвастатин, при прямой стимуляции ее мышечных волокон не отличался от такового у мышей контрольной группы. В то же время при стимуляции диафрагмального нерва отмечено значимое угнетение пиковой скорости инспирации (показатель функции диафрагмы *in vivo*) у животных, получавших аторвастатин [36]. Это указывает на то, что нервно-мышечный синапс может быть главной мишенью в токсическом действии аторвастатина. Несмотря на то, что в диафрагме мышцей опытной группы не было обнаружено значимых гистологических признаков нарушений под воздействием статинов, это не исключает возможных изменений на уровне нервно-мышечного синапса вследствие особой роли холестерина в нервно-мышечной передаче [37].

Несмотря на выявление на фоне приема ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы увеличенного количества ППМВ и дистрофин-положительных ППМВ в скелетной мускулатуре, обращает на себя внимание значимое увеличение доли погибших ППМВ у мышцей экспериментальной группы. Это дает основание рассматривать

воздействие ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на скелетную мускулатуры мышей mdx как токсическое. Известно, что применение статинов в качестве гиполипидемической терапии может привести к развитию миопатии [38, 39]. Однако выявленное патологическое влияние ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на скелетную мускулатуру мышей mdx показано впервые.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патофизиологические механизмы таких заболеваний, как МДД и саркопения, объединяет нарушение энергетического метаболизма (снижение окислительной способности мышц, накопление липидов), хроническое воспаление и дисбаланс миокинов и адипокинов, что в конечном итоге приводит к нарушению морфофункционального состояния мышечной ткани. Полученные результаты подчеркивают сложность и неоднозначность коррекции метаболических нарушений при МДД и указывают на необходимость дальнейших исследований с увеличенным объемом выборки, более длительными сроками наблюдения и детальным изучением молекулярных механизмов, включая пути апоптоза и аутофагии, для оценки реального терапевтического потенциала метаболически-ориентированной терапии при нервно-мышечных заболеваниях.

Проведенное исследование демонстрирует, что 12-недельное употребление с пищей ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы экспериментальными мышами линии mdx оказывает выраженное влияние на их массу тела, однако не приводит к значимому улучшению такого функционального показателя, как мышечная выносливость. Выявлено увеличение процента погибших волокон в прямой мышце бедра на фоне приема ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, что можно расценивать как миотоксический эффект, который в дальнейшем будет способствовать прогрессированию мышечной дистрофии и снижению сократительной способности мышцы. При этом более выраженный токсический эффект ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы отмечен в отношении прямой мышцы бедра, в то время как подобного воздействия на диафрагмальную мышцу не было обнаружено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. Vol. 8. No. 8. Pp. 457–465. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>
2. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. No. 6. Pp. 2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
3. Fasshauer M., Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 36. No. 7. Pp. 461–470. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
4. Reilly S.M., Saltiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. Vol. 13. No. 11. Pp. 633–643. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.90>
5. Fang P., She Y., Yu M. et al. Adipose–muscle crosstalk in age-related metabolic disorders: the emerging roles of adipo-myokines. *Ageing Res. Rev.* 2023. Vol. 84. 101829. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101829>

6. Kirk B., Feehan J., Lombardi G. et al. Muscle, bone, and fat crosstalk: the biological role of myokines, osteokines, and adipokines. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2020. Vol. 18. No. 4. Pp. 388–400. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00599-y>
7. Severinsen M.C., Pedersen B.K. Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr. Rev.* 2020. Vol. 41. No. 4. Pp. 594–609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
8. McGreevy J.W., Hakim C.H., McIntosh M.A. et al. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy. *Dis. Model. Mech.* 2015. Vol. 8. No. 3. Pp. 195–213. <https://doi.org/10.1242/dmm.018424>
9. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021. Vol. 7. No. 1. Pp. 13–23. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
10. Wilburn D., Ismaeel A., Machek S. et al. Shared and distinct mechanisms of skeletal muscle atrophy: a narrative review. *Ageing Res. Rev.* 2021. Vol. 71. 101463. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101463>
11. Rosenberg A.S., Puig M., Nagaraju K. et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7. No. 299. 299rv4. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa7322>
12. Kuzmenko D.I., Klimenteva T.K., Samoilova I.G. et al. Features of molecular mechanisms of insulin resistance pathogenesis in various tissues in obesity. *Obes. Metab.* 2022. Vol. 19. No. 4. Pp. 410–417. <https://doi.org/10.14341/omet12839>
13. Serg D., Zauli E., Celeghini C. et al. Ceramides as the molecular link between impaired lipid metabolism, saturated fatty acid intake and insulin resistance: are all saturated fatty acids to be blamed for ceramide-mediated lipotoxicity? *Nutr. Res. Rev.* 2025. Vol. 38. No. 1. Pp. 256–266. <https://doi.org/10.1017/S0954422424000179>
14. Schrauwen P., Schrauwen-Hinderling V., Hoeks J. et al. Mitochondrial dysfunction and lipotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. Vol. 1801. No. 3. Pp. 266–271. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2009.09.011>
15. Dutt V., Saini V., Gupta P. et al. S-allyl cysteine inhibits TNF α -induced skeletal muscle wasting through suppressing proteolysis and expression of inflammatory molecules. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2018. Vol. 1862. No. 4. Pp. 895–906. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.12.015>
16. Rom O., Reznick A.Z. The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass. *Free Radic. Biol. Med.* 2016. Vol. 98. Pp. 218–230. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.031>
17. Tan-Chen S., Guitton J., Bourron O. et al. Sphingolipid metabolism and signaling in skeletal muscle: from physiology to physiopathology. *Front. Endocrinol.* 2020. Vol. 11. 491. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00491>
18. Jaam M., Al-Naimi H.N., Haddad M.M. et al. Comparative efficacy and safety among high-intensity statins. Systematic review and meta-analysis. *J. Comp. Eff. Res.* 2023. Vol. 12. No. 3. e220163. <https://doi.org/10.57264/cer-2022-0163>
19. Hirota T., Fujita Y., Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020. Vol. 16. No. 9. Pp. 809–822. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1801634>

20. Lu X.Y., Shi X.J., Hu A. et al. Feeding induces cholesterol biosynthesis via the mTORC1–USP20–HMGCR axis. *Nature*. 2020. Vol. 588. No. 7838. Pp. 479–484. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2928-y>
21. Bouitbir J., Sanvee G.M., Panajatovic M.V. et al. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol. Res.* 2020. Vol. 154. 104201. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.010>
22. White Z., Hakim C.H., Theret M. et al. High prevalence of plasma lipid abnormalities in human and canine Duchenne and Becker muscular dystrophies depicts a new type of primary genetic dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2020. Vol. 14. No. 4. Pp. 459–469.e0. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.05.098>
23. Petr M.A., Alfaras I., Krawczyk M. et al. A cross-sectional study of functional and metabolic changes during aging through the lifespan in male mice. *eLife*. 2021. Vol. 10. e62952. <https://doi.org/10.7554/eLife.62952>
24. Лебедев П.Р., Кузубова Е.В., Покровский В.М. и др. Влияние исследователя на оценку мышечной силы у животных в эксперименте: сравнение автоматизированного теста «перевернутая сетка» и его классического варианта. *Фармация и фармакология*. 2024. Т. 12. № 1. С. 63–73. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-1-63-73>
25. Dubowitz V., Sewry C.A., Lane R.J.M. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 3rd ed. Elsevier, 2006.
26. Liao J.K., Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005. Vol. 45. Pp. 89–118. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748>
27. Amor F., Vu Hong A., Corre G. et al. Cholesterol metabolism is a potential therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021. Vol. 12. No. 3. Pp. 677–693. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12708>
28. Whitehead N.P. Enhanced autophagy as a potential mechanism for the improved physiological function by simvastatin in muscular dystrophy. *Autophagy*. 2016. Vol. 12. No. 4. Pp. 705–706. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1144005>
29. Massopust R.T., Lee Y.I., Pritchard A.L. et al. Lifetime analysis of mdx skeletal muscle reveals a progressive pathology that leads to myofiber loss. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. No. 1. 17248. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74192-9>
30. Duddy W., Duguez S., Johnston H. et al. Muscular dystrophy in the mdx mouse is a severe myopathy compounded by hypotrophy, hypertrophy and hyperplasia. *Skelet. Muscle*. 2015. Vol. 5. Pp. 16–26. <https://doi.org/10.1186/s13395-015-0041-y>
31. Lynch G.S., Hinkle R.T., Chamberlain J.S. et al. Force and power output of fast and slow skeletal muscles from mdx mice 6–28 months old. *J. Physiol.* 2001. Vol. 535. Pt 2. Pp. 591–600. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00591.x>
32. Rehfeldt C., Fiedler I., Dietl G. et al. Myogenesis and postnatal skeletal muscle cell growth as influenced by selection. *Livest. Prod. Sci.* 2000. Vol. 66. Pp. 177–188.
33. Kiriaev L., Kueh S., Morley J.W. et al. Lifespan analysis of dystrophic mdx fast-twitch muscle morphology and its impact on contractile function. *Front. Physiol.* 2021. Vol. 12. 771499. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.771499>
34. Fogarty M.J., Mantilla C.B., Sieck G.C. Breathing: motor control of diaphragm muscle. *Physiology*. 2018. Vol. 33. No. 2. Pp. 113–126. <https://doi.org/10.1152/physiol.00002.2018>

35. Zakyrganova G.F., Matigorova V.A., Kuznetsova E.A. et al. Key genes and processes affected by atorvastatin treatment in mouse diaphragm muscle. *Arch. Toxicol.* 2025. Vol. 99. No. 7. Pp. 2877–2901. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04056-6>
36. Zakyrganova G.F., Tsentsevitsky A.N., Matigorova V.A. et al. Cholesterol-lowering treatment suppresses neuromuscular transmission via presynaptic mechanism at the mouse diaphragm muscle. *Neurochem. Res.* 2025. Vol. 50. No. 5. 298. <https://doi.org/10.1007/s11064-025-04550-4>
37. Krivoi I.I., Petrov A.M. Cholesterol and the safety factor for neuromuscular transmission. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. No. 5. 1046. <https://doi.org/10.3390/ijms20051046>
38. Vinci P., Panizon E., Tosoni L.M. et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. No. 21. 11687. <https://doi.org/10.3390/ijms222111687>
39. Thompson P.D., Panza G., Zaleski A. et al. Statin-associated side effects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67. No. 20. Pp. 2395–2410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>

REFERENCES

1. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012;**8**(8):457–465. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>
2. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;**89**(6):2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
3. Fasshauer M., Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015;**36**(7):461–470. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
4. Reilly S.M., Saltiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;**13**(11):633–643. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.90>
5. Fang P., She Y., Yu M. et al. Adipose–muscle crosstalk in age-related metabolic disorders: the emerging roles of adipo-myokines. *Ageing Res. Rev.* 2023;**84**:101829. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101829>
6. Kirk B., Feehan J., Lombardi G. et al. Muscle, bone, and fat crosstalk: the biological role of myokines, osteokines, and adipokines. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2020;**18**(4):388–400. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00599-y>
7. Severinsen M.C., Pedersen B.K. Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr. Rev.* 2020;**41**(4):594–609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
8. McGreevy J.W., Hakim C.H., McIntosh M.A. et al. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy. *Dis. Model. Mech.* 2015;**8**(3):195–213. <https://doi.org/10.1242/dmm.018424>
9. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021;**7**(1):13–23. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
10. Wilburn D., Ismaeel A., Machek S. et al. Shared and distinct mechanisms of skeletal muscle atrophy: a narrative review. *Ageing Res. Rev.* 2021;**71**:101463. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101463>

11. Rosenberg A.S., Puig M., Nagaraju K. et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Sci. Transl. Med.* 2015;**7**(299):299rv4. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa7322>
12. Kuzmenko D.I., Klimenteva T.K., Samoilova I.G. et al. Features of molecular mechanisms of insulin resistance pathogenesis in various tissues in obesity. *Obes. Metab.* 2022;**19**(4):410–417. <https://doi.org/10.14341/omet12839>
13. Serg D., Zauli E., Celeghini C. et al. Ceramides as the molecular link between impaired lipid metabolism, saturated fatty acid intake and insulin resistance: are all saturated fatty acids to be blamed for ceramide-mediated lipotoxicity? *Nutr. Res. Rev.* 2025;**38**(1):256–266. <https://doi.org/10.1017/S0954422424000179>
14. Schrauwen P., Schrauwen-Hinderling V., Hoeks J. et al. Mitochondrial dysfunction and lipotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;**1801**(3):266–271. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2009.09.011>
15. Dutt V., Saini V., Gupta P. et al. S-allyl cysteine inhibits TNF α -induced skeletal muscle wasting through suppressing proteolysis and expression of inflammatory molecules. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2018;**1862**(4):895–906. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.12.015>
16. Rom O., Reznick A.Z. The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass. *Free Radic. Biol. Med.* 2016;**98**:218–230. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.031>
17. Tan-Chen S., Guitton J., Bourron O. et al. Sphingolipid metabolism and signaling in skeletal muscle: from physiology to physiopathology. *Front. Endocrinol.* 2020;**11**:491. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00491>
18. Jaam M., Al-Naimi H.N., Haddad M.M. et al. Comparative efficacy and safety among high-intensity statins. Systematic review and meta-analysis. *J. Comp. Eff. Res.* 2023;**12**(3):e220163. <https://doi.org/10.57264/cer-2022-0163>
19. Hirota T., Fujita Y., Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020;**16**(9):809–822. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1801634>
20. Lu X.Y., Shi X.J., Hu A. et al. Feeding induces cholesterol biosynthesis via the mTORC1–USP20–HMGCR axis. *Nature.* 2020;**588**(7838):479–484. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2928-y>
21. Bouitbir J., Sanvee G.M., Panajatovic M.V. et al. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol. Res.* 2020;**154**:104201. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.010>
22. White Z., Hakim C.H., Theret M. et al. High prevalence of plasma lipid abnormalities in human and canine Duchenne and Becker muscular dystrophies depicts a new type of primary genetic dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2020;**14**(4):459–469.e0. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.05.098>
23. Petr M.A., Alfaras I., Krawczyk M. et al. A cross-sectional study of functional and metabolic changes during aging through the lifespan in male mice. *eLife.* 2021;**10**:e62952. <https://doi.org/10.7554/eLife.62952>
24. Lebedev P.R., Kuzubova E.V., Pokrovsky V.M. et al. Vliyaniye issledovatelya na otsenku myshechnoy sily u zhivotnykh v eksperimente: sravneniye avtomatizirovannogo testa «perevernutaya setka» i ego klassicheskogo varianta [The influence of the researcher on the assessment of muscle strength in animals in an experiment: a comparison of the automated inverted grid test and its classical version]. *Farmat-*

- siya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2024;**12**(1):63–73. (In Russ.)
<https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-1-63-73>
25. Dubowitz V., Sewry C.A., Lane R.J.M. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 3rd ed. Elsevier; 2006.
 26. Liao J.K., Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005;**45**:89–118. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748>
 27. Amor F., Vu Hong A., Corre G. et al. Cholesterol metabolism is a potential therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;**12**(3):677–693. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12708>
 28. Whitehead N.P. Enhanced autophagy as a potential mechanism for the improved physiological function by simvastatin in muscular dystrophy. *Autophagy*. 2016;**12**(4):705–706. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1144005>
 29. Massopust R.T., Lee Y.I., Pritchard A.L. et al. Lifetime analysis of mdx skeletal muscle reveals a progressive pathology that leads to myofiber loss. *Sci. Rep.* 2020;**10**(1):17248. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74192-9>
 30. Duddy W., Duguez S., Johnston H. et al. Muscular dystrophy in the mdx mouse is a severe myopathy compounded by hypotrophy, hypertrophy and hyperplasia. *Skelet. Muscle*. 2015;**5**:16–26. <https://doi.org/10.1186/s13395-015-0041-y>
 31. Lynch G.S., Hinkle R.T., Chamberlain J.S. et al. Force and power output of fast and slow skeletal muscles from mdx mice 6–28 months old. *J. Physiol.* 2001;**535**(2):591–600. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00591.x>
 32. Rehfeldt C., Fiedler I., Dietl G. et al. Myogenesis and postnatal skeletal muscle cell growth as influenced by selection. *Livest. Prod. Sci.* 2000;**66**:177–188.
 33. Kiriaev L., Kueh S., Morley J.W. et al. Lifespan analysis of dystrophic mdx fast-twitch muscle morphology and its impact on contractile function. *Front. Physiol.* 2021;**12**:771499. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.771499>
 34. Fogarty M.J., Mantilla C.B., Sieck G.C. Breathing: motor control of diaphragm muscle. *Physiology*. 2018;**33**(2):113–126. <https://doi.org/10.1152/physiol.00002.2018>
 35. Zakyrganova G.F., Matigorova V.A., Kuznetsova E.A. et al. Key genes and processes affected by atorvastatin treatment in mouse diaphragm muscle. *Arch. Toxicol.* 2025;**99**(7):2877–2901. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04056-6>
 36. Zakyrganova G.F., Tsentsevitsky A.N., Matigorova V.A. et al. Cholesterol-lowering treatment suppresses neuromuscular transmission via presynaptic mechanism at the mouse diaphragm muscle. *Neurochem. Res.* 2025;**50**(5):298. <https://doi.org/10.1007/s11064-025-04550-4>
 37. Krivoi I.I., Petrov A.M. Cholesterol and the safety factor for neuromuscular transmission. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;**20**(5):1046. <https://doi.org/10.3390/ijms20051046>
 38. Vinci P., Panizon E., Tosoni L.M. et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;**22**(21):11687. <https://doi.org/10.3390/ijms222111687>
 39. Thompson P.D., Panza G., Zaleski A. et al. Statin-associated side effects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;**67**(20):2395–2410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамова Анна Павловна – асп., Институт физиологии имени И.П. Павлова
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: anyutka30_94@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0009-1260-4171>

Соколова Анастасия Владимировна – канд. биол. наук; ст. науч. сотр., Институт
цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: avsokolova@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9180-9555>

Поляков Юрий Израилевич – д-р мед. наук.; вед. науч. сотр., Институт физиологии
имени И.П. Павлова Российской академии наук; проф., кафедра нормальной
физиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова Минздрава России; проф. кафедры психиатрии
и наркологии, Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: yu.poliakov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1664-2107>

Кравцова Виолетта Васильевна – канд. биол. наук; доц. каф. общей физиологии
биологического факультета, Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: violettakravtsova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3382-5848>

Михайлов Вячеслав Михайлович – д-р биол. наук; проф.; вед. науч. сотр., Институт
цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: vmikhailov@incras.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3937-8655>

Киселев Антон Вячеславович – канд. биол. наук; зав. лабораторией молекулярной
генетики и геной терапии, Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта,
Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: kiselev-anton-otta@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2487-2423>

Соколова Мария Георгиевна – д-р мед. наук; доц.; проф., кафедра нейрохирургии
с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: sokolova.m08@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3829-9971>

Поступила в редакцию 01.12.2025
После доработки 21.12.2025
Принята к публикации 15.01.2026

ABOUT THE AUTHORS

Abramova, Anna P. – Postgraduate, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: anyutka30_94@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0009-1260-4171>

Sokolova, Anastasiia V. – Cand. Sc. (Biology); Senior Research Officer, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: avsokolova@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9180-9555>

Polyakov, Iurii I. – Ph.D. (Biology); Head Scientist Researcher, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences; Professor at the Department of Normal Physiology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: yu.poliakov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1664-2107>

Kravtsova, Violetta V. – Cand. Sc. (Biology); Associate Professor at the Department of General Physiology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: violettakravtsova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3382-5848>

Mikhailov, Viacheslav M. – Ph.D. (Biology); Full Professor; Head Scientist Researcher, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: vmikhailov@incras.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3937-8655>

Kiselev, Anton V. – Cand. Sc. (Biology); Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Gene Therapy, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: kiselev-anton-otta@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2487-2423>

Sokolova, Mariia G. – Ph.D. (Medicine); Associate Professor; V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: sokolova.m08@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3829-9971>

Received December 01, 2025

Revised December 21, 2025

Accepted January 15, 2026