

Регенерація мікропошкоджень скелетних м'язів як основа процесу фізичної реабілітації: запальні процеси, відчуття болю та роль стовбурових клітин

УДК 611.018.62:616.74-003.93:796.015.6

**В. Р. Гащишин, Н. М. Параняк,
Р. І. Тимочко-Волошин, А. С. Вовканич,
Ф. В. Музика, М. В. Стефанишин, Ю. Р. Борецький**

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського,
Львів, Україна

Резюме. Фізичні вправи є ключовим елементом програм фізичної реабілітації. Дослідження механізмів дії фізичних вправ на організм людини є одним із актуальних напрямів сучасної біології. *Мета.* Проаналізувати сучасні відомості про роль скелетних м'язів як ендокринного органа, узагальнити дані про регуляцію метаболізму стовбурових м'язових клітин та їх участь у регенерації м'язових волокон.

Методи. Системний та порівняльний аналіз наукової літератури, контент-аналіз і метод систематизації отриманої інформації.

Результати. В роботі детально проаналізовано сучасні відомості про структуру й особливості метаболізму м'язових волокон. Співвідношення волокон різного типу у м'язі залежить від багатьох факторів, таких як тип м'яза, спадковість, стать, вік. Скорочення м'язів стимулює синтез і секрецію міокінів – білків, які залучені у регуляцію метаболізму м'язової тканини і багатьох інших тканин. Фізичні вправи викликають появу мікропошкоджень м'язових волокон, що спричиняє перерозподіл різних іонів, гідроліз фосфоліпідів мембран та появу вільної арахідонової кислоти, яка є основним субстратом для синтезу прозапальних простагландинів. Це призводить до розвитку локального запального процесу та активації стовбурових клітин – міосателітоцитів. Мікрозапалення та активація міосателітоцитів є необхідними елементами загоєння м'язів. Метаболізм міосателітоцитів регулюється складною системою транскрипційних факторів, активність яких залежить від багатьох чинників, в тому числі від харчового раціону.

Ключові слова: фізичні навантаження, скелетні м'язи, мікророзриви, регенерація, міосателітоцити, фізична реабілітація.

Regeneration of skeletal muscle microdamages as the basis of the process of physical rehabilitation: inflammatory processes, pain and the role of stem cells

**V. R. Hashchyshyn, N. M. Paraniak, R. I. Tymochko-Voloshyn, A. S. Vovkanych,
F. V. Muzyka, M. V. Stefanyshyn, Yu. R. Boretskyi**

Ivan Boberskyj Lviv State University of Physical Culture, Lviv, Ukraine

Abstract. Exercise is a key element of physical rehabilitation programs. The study of the mechanisms of action of exercise on the human body is one of the current areas of modern biology.

Objective. To analyze current information on the role of skeletal muscles as an endocrine organ as well as to summarize data on the regulation of stem cell metabolism and participation in the regeneration of muscle fibers.

Methods. Systemic and comparative analysis of scientific literature, content analysis, and method of systematization of information.

Results. The paper analyzes in detail the current information on the structure and metabolic characteristics of muscle fibers. The ratio of different types of muscle fibers depends on many factors such as muscle type, heredity, gender, and age. Muscle contraction stimulates the synthesis and secretion of myokines – the proteins that are involved in the regulation of metabolism in muscle tissue and many other tissues. Exercise causes microdamages to muscle fibers, leading to redistribution of various ions, degradation of membrane phospholipids, and release of arachidonic acid, which is the main substrate for the synthesis of proinflammatory prostaglandins. This leads to the development of a local inflammatory process and activation of stem cells, i.e. myosatellite cells. Microinflammation and myosatellite cell activation are essential elements of muscle regeneration. Myosatellite cells metabolism is regulated by a complex system of transcription factors, the activity of which depends on many factors, including diet.

Keywords: physical loads, skeletal muscles, microinjuries, regeneration, myosatellite cells, physical rehabilitation.

Постановка проблеми. Користь від фізичних вправ для здоров'я багатьох органів і систем добре відома. Вони, зокрема, слугують основним інструментом фізичної реабілітації. За оптимального дозування їх інтенсивності і тривалості позитивний ефект спостерігається у людей різного віку, статі та фізичного стану. Проте молекулярні механізми, які лежать в основі сприятливого впливу фізичних вправ, залишаються недостатньо вивченими [10]. Надмірне фізичне навантаження може призвести до загострення проблем дихальної та серцево-судинної систем, особливо у людей, які тривалий час мали обмеження рухової активності внаслідок важких травм, захворювань тощо [14]. Тому біохімічний аналіз маркерних метаболітів фізичного навантаження є необхідним для точного дозування фізичних навантажень та відпочинку з метою індивідуалізації тренувань і програм фізичної реабілітації та ерготерапії [5, 11]. У середньому скелетні м'язи становлять 30–40 % маси тіла, а енергозатрати на їх функціонування та метаболізм можуть становити близько чверті всієї енергопродукції цілого організму. Тому дослідження факторів, які впливають на метаболізм м'язових волокон, механізмів їх енергозабезпечення та впливу фізичних навантажень на регуляцію метаболізму всього організму є надзвичайно важливими.

Мета дослідження – проаналізувати сучасні відомості про роль скелетних м'язів як ендокринного органа, узагальнити дані про регуляцію метаболізму стовбурових м'язових клітин та їх участь у регенерації м'язових волокон.

Методи дослідження: системний та порівняльний аналіз наукової літератури, контент-аналіз і метод систематизації отриманої інформації.

Результати дослідження та їх обговорення. *Характерні особливості м'язових волокон.* Базовою структурною одиницею посмугової м'язової тканини є м'язове волокно. Загалом, скелетні м'язи є неоднорідною тканиною, яка складається з м'язових волокон, сполучнотка-

нинного каркасу, а також судин і нервів. Саме м'язове волокно складається з міосимпласту й міосателітоцитів (стовбурових клітин м'язів), вкритих спільною базальною мембраною. М'язові волокна можна розділити на три основні типи: I – повільноскоротливі, стійкі до втоми та IIa – швидкоскоротливі і менш стійкі до втоми ніж тип I, але більш стійкі ніж тип IIx (IIx людини відповідають IIb у тварин), які ще швидше стомлюються, проте забезпечують найвищу короткотривалу потужність м'яза.

Вважається, що основною відмінністю між типом I та II є різниця у величині АТФазної активності міозину [44]. Проте м'язові волокна I та II типу мають набагато більше суттєвих відмінностей. Наприклад, у волокнах I типу виявлено спеціальний білок-транспортер МСТ1, який забезпечує активне поглинання лактату, а у волокнах II типу наявний транспортер МСТ4, який забезпечує активний експорт лактату, що активно продукується під час інтенсивного фізичного навантаження. Обидва білки належать до однієї родини монокарбоксилатних транспортерів (monocarboxylate transporters – МСТs) та забезпечують активне транспортування лактату не тільки у м'язовій тканині. Експорт лактату із волокон типу II під час інтенсивного скорочення захищає їх від закислення, але призводить до значних втрат енергії, оскільки дві молекули лактату несуть 90 % енергії молекули глюкози, із якої вони утворились. За інтенсивних навантажень основна частина лактату надходить з м'язів у кров. Тому поглинання лактату іншими тканинами (передовсім печінкою) є одним із механізмів протидії ацидозу та заощадження енергетичних витрат. Ці тканини здатні активно метаболізувати цю сполуку та краще забезпечені киснем [4, 19].

На відміну від типу IIa і IIx, волокна типу I володіють дуже високою респіраторною активністю та активно окиснюють лактат. У них краще розвинута капілярна сітка, вищий вміст міоглобіну та більше мітохондрій, ніж у волокнах типу IIa

і ІІх. Тому волокна типу I та ІІа і ІІх відрізняються за кольором – червоні, світло-червоні та білі.

Для класифікації м'язових волокон використовують також дані про активність катаболічних ферментів та дослідження ізоформ важких ланцюгів міозину. Використання цих підходів привело до більш детальної класифікації м'язових волокон, хоча і спричинило суттєві протиріччя у ряді випадків. Також необхідно враховувати, що тип м'язових волокон (не всіх) може змінюватись залежно від тренувальних навантажень. Тому деякі учені дотримуються основної класифікації (типи I та ІІа і ІІх) [1].

Вміст певних волокон у м'язах суттєво корелює зі здатністю до виконання вправ на витривалість або потужність та схильністю до надмірної ваги (за рахунок жирових відкладень), інсулін-резистентністю та гіпертензією. Низький вміст волокон першого типу є фактором ризику перелічених метаболічних порушень [16].

Головними факторами, що впливають на вміст волокон певного типу у м'язах людини, є спадковість, стать, вік та рівень фізичної активності. На молекулярному рівні встановлено ряд генів людини, які впливають на розвиток скелетних м'язів та спеціалізацію м'язових волокон [1]. Необхідно зазначити, що перелік генів, які можуть впливати на вміст певних м'язових волокон, досить великий. Проте доведення їх ролі потребує подальших досліджень. Також зазначено зниження загальної кількості м'язових волокон на 8-24 % та збільшення кількості неіннервованих волокон, пов'язане із віком [48].

Секреторна функція м'язової тканини.

М'язова тканина виконує ряд функцій (скоротлива, терморегульовальна, захисна), які необхідні для життєдіяльності організму в цілому. Окрім цього, м'язову тканину все частіше трактують як секреторний орган [14, 37]. Активне скорочення м'язових волокон супроводжується утворенням і екскрецією у кров'яне русло багатьох метаболітів (лактату, ІМФ, аланіну, продуктів метаболізму ПОЛ тощо), які є низькомолекулярними ефекторами ряду регуляторних механізмів [11]. Також при цьому зростають біосинтез та секреція ряду відносно низькомолекулярних білків, які регулюють метаболічні процеси у всьому організмі [2, 42]. Ці білки називають міокінами (або екзеркінами – від англ. *exerkines*). Міостатин та шостий інтерлейкін (ІІ-6) були першими із ідентифікованих міокінів [31, 35]. Деякі міокіни задіяні в регуляції метаболізму тільки м'язової тканини. Наприклад, міостатин (фактор диференціації – GDF8) пригнічує поділ та диференціацію м'язових стовбурових клітин і синтез

білка у м'язовій тканині, що у результаті пригнічує розвиток гіпертрофії м'язів [20]. Надмірне збільшення кількості цього білка спостерігається у пацієнтів із прогресуючою атрофією м'язів, що свідчить про складність механізмів регуляції його біосинтезу [32]. Сарколіпін регулює Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматичного ретикулуму міоцитів. За його впливу Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматичного ретикулуму припиняє перекачування іонів Ca^{2+} , але продовжує гідролізувати АТФ (аденозинтрифосфат), таким чином вивільняючи енергію у вигляді тепла [9].

Проте більшість міокінів беруть участь також у регулюванні метаболізму інших тканин та/або організму в цілому [28]. Наприклад, інтерлейкін 6 (ІІ-6) є одним із найбільш досліджених міокінів, вплив якого на метаболізм залежить від багатьох факторів. Рівень цього білка у крові стимулюється фізичними навантаженнями і залежить від їх тривалості та інтенсивності. Цікаво, що цей білок стимулює інсулін-регульоване поглинання і запасання глюкози [7]. Блокування дії інтерлейкін 6 послаблює дегенерацію м'язів, знижує рівень запальних процесів і накопичення нефункціонального жиру та фіброзних тканин у м'язах. На додаток, ІІ-6 є задіяним у репресії диференціації остеобластів, можливо через Wnt неканонічний шлях та разом із ІІ-15 у регуляції ліполізу [14, 28].

Ще одним представником цієї групи міокінів є іризин (*irisin*), який активує міосателітоцити, індукує м'язову гіпертрофію та сповільнює атрофію м'язової тканини, викликану деіннервацією м'яза. Цей білок знижує інтенсивність запальних процесів, потенційно задіяний у регуляції метаболізму бурої жирової і кісткової тканин. Сучасні дослідження метаболізму ракових клітин вказують на іризин як на потенційну мішень для розробки нових методів лікування онкологічних захворювань [25].

Ремоделювання позаклітинного матриксу (ЕСМ) відіграє важливу роль у метаболізмі скелетних м'язів, адипоцитів та багатьох інших тканин. Білок SPARC, також відомий як остеонектин, або ВМ-40, є глікопротеїном, який пов'язаний із функціонуванням позаклітинного матриксу. Численні дослідження свідчать, що синтез та секреція цього білка м'язовою тканиною активуються фізичними навантаженнями. Він впливає на дозрівання міжклітинного колагенового каркасу та є інгібітором адипогенезу [6, 17].

Мозковий нейтрофільний фактор (BDNF) регулює метаболізм нейронів. Біосинтез цього білка зафіксовано у міосателітоцитах, активованих пошкодженням м'яза, що свідчить про його роль

у регуляції метаболізму м'язів [34]. Вважається, що фізичні вправи стимулюють його біосинтез та сприяють збереженню фізіологічного рівня у крові.

Різні типи м'язових волокон секретують різні комплекси міокінів. Це означає, що різні види вправ (аеробні тренування, силові тренування, інтервальні тренування) будуть стимулювати синтез і секрецію відмінних між собою комплексів міокінів [42]. Дослідження, проведені останніми роками, свідчать про існування ще невідомих факторів, що виділяються з м'язових клітин (за фізичних навантажень), які можуть впливати на метаболізм кальцію, формування міжклітинних зв'язків у м'язовій тканині та навіть ріст злоякісних клітин. Застосування методів молекулярної біології дозволило ідентифікувати близько 600 потенційних міокінів. Їх перелік із встановленими функціями постійно збільшується [18]. Можна стверджувати, що більшість міокінів задіяні в аутокринній регуляції метаболізму м'язів, а також у паракринній регуляції інших тканин і органів, включаючи жирову тканину, печінку та мозок [27].

Оскільки біосинтез і секреція цих білків стимулюються фізичними вправами, то, ймовірно, що зниження їх вмісту є одним із механізмів шкідливого впливу гіподинамії, який призводить до розвитку хронічних захворювань та прогресування старіння [37]. У професійному спорті та ерготерапії аналіз вмісту цих білків у крові може стати потужним і надійним засобом для оцінювання відповіді організму на фізичне навантаження [2, 10, 42].

Виникнення мікророзривів м'язових волокон. В українській термінології відсутній термін, який відображав би усталений англомовний зворот «delayed onset muscle soreness (DOMS)», що дослівно можна перекласти як «затриманий розвиток болючості м'язів» і який відображає комплекс неприємних відчуттів, які розвиваються у м'язах через 15–40 год після важких та тривалих фізичних навантажень. У переважній більшості випадків для означення такого стану використовують різні вирази, найпоширенішим із яких є «крепатура». Молекулярно-біохімічні механізми виникнення такого стану описуються багатьма теоріями, основою яких є твердження про виникнення мікропошкоджень (*microtears* – мікророзривів) м'язових волокон у разі виконання інтенсивних та тривалих фізичних вправ. Вважається, що ексцентричні навантаження (напружений м'яз розтягується – зазвичай це гальмуючі зусилля) призводять до інтенсивнішого виникнення таких мікропошкоджень, ніж ізоме-

тричні (незмінна довжина напруженого м'яза), а у разі виконання концентричних вправ (довжина напруженого м'яза зменшується) вони взагалі не виникають. Точний механізм виникнення таких мікророзривів не встановлено [3]. Незважаючи на це, наслідки цих мікропошкоджень (перерозподіл різних іонів, поява перекисів фосфоліпідів та вільної арахідонової кислоти тощо), які призводять до розвитку запального процесу та гіпертрофії м'язів, добре вивчені [13, 33].

Механічні пошкодження м'язових волокон та клітин внаслідок фізичних навантажень призводять до метаболічного стресу, що викликає гіпертрофію – збільшення площі поперечного перерізу м'язових волокон. Оптимальним для запуску гіпертрофії вважається використання значних навантажень з максимумом у 6–12 повторів, які викликають мікротравми у м'язових волокнах всіх типів та значний метаболічний стрес. Гіпертрофія може відбуватися за рахунок скоротливого апарату м'язових волокон (міофібрил) чи нескоротливої частини (саркоплазми). Тому розрізняють міофібрилярну та саркоплазматичну гіпертрофію. Під час міофібрилярної гіпертрофії спостерігається збільшення кількості скоротливих білків та саркомерів, що викликає збільшення діаметра окремих міоцитів та площі поперечного перерізу м'яза. Зростання кількості компонентів саркоплазми та накопичення рідини призводять до саркоплазматичної гіпертрофії, яка може супроводжуватись збільшенням маси м'язів без значного підвищення їх силових можливостей. Інтенсивність процесів гіпертрофії та переважання того чи іншого її типу, вірогідно, залежать від особливостей фізичного навантаження, типу м'язових волокон та індивідуальних генетичних особливостей [1, 40].

Запальні процеси і відчуття болю. Мікропошкодження (мікророзриви) м'язових волокон, які виникли під час виконання інтенсивних та тривалих фізичних вправ, призводять до розвитку місцевого запального процесу, що супроводжується больовими відчуттями та зниженням працездатності. Запальні процеси і відчуття болю є необхідними елементами адаптації до фізичного навантаження, які є пусковим механізмом активації стовбурових клітин м'язів та розвитку процесів регенерації [22, 24, 39].

Одним із ключових низькомолекулярних попередників прозапальних медіаторів є арахідонова кислота (АК) (5,8,11,14-ейкозотетраєнова кислота) – полієнова вища жирна кислота з чотирма подвійними зв'язками. Основна кількість цієї 20-карбонової-омега-6 жирної кислоти міститься у складі фосфоліпідів мембран. У

нормі арахідонова кислота є відносно захищеною хімічно та недоступною внутрішньоклітинним ферментам, що запобігає синтезу прозапальних медіаторів. Це саме стосується ейкозапентаєнової (20:5, ω -3) та ейкозатрієнової (20:3, ω -6) жирних кислот, які входять до складу гліцерофосфоліпідів мембран і також можуть використовуватись для синтезу прозапальних медіаторів. У той самий час основним субстратом є саме арахідонова кислота (АК) [38].

У разі порушення цілісності клітинних мембран та перерозподілу іонів кальцію відбувається активація фосфоліпази A_2 , яка гідролізує фосфоліпід і вивільняє АК. Вільна АК може окиснюватися циклооксигеназним шляхом з утворенням простагландинів, ліпоксигеназним шляхом з утворенням лейкотрієнів, або за участю цитохрому P450 з утворенням епоксиейкозатрієнової кислоти (рис. 1).

Циклооксигенази (ЦОГ) каталізують реакцію перетворення АК в простагландин H2 (PGH2) – попередник інших простагландинів, простаглантину і тромбоксану A_2 [41]. Описано дві ізоформи ферменту – ЦОГ-1 і ЦОГ-2, які незначно відрізняються за молекулярною масою. ЦОГ-1 (конститутивна ізоформа) здійснює свої функції в клітині постійно, її активність пов'язана з нормальним функціонуванням різних органів та систем. ЦОГ-2 (індуцибельна ізоформа) в нормі відсутня або присутня в клітині, що знаходиться у стані спокою у невеликих кількостях, однак її експресія суттєво збільшується на фоні запалення, головним чином, під впливом прозапальних цитокінів [41]. У розвитку запалення беруть участь обидві ізоформи ЦОГ, але основна роль належить ЦОГ-2. Зокрема, продукція прозапального PGE2 на 25 % обумовлена активністю ЦОГ-1 і на 75 % – активацією ЦОГ-2 [38].

Подальші перетворення окиснених інтермедіатів каталізують специфічні простагландинсинтази [49]. Простагландини (PG) як універсальні клітинні медіатори синтезуються в мінімальних кількостях клітинами різних органів і тканин, мають як місцевий, так і системний вплив. Разом із тромбоксанами та простагланцином, простагландини утворюють клас простаноїдів, серед яких найважливішу роль у модуляції запалення і передачі больових сигналів на периферичному і центральному рівнях відіграє PGE2. Простагландини специфічно зв'язуються відповідними рецептора-

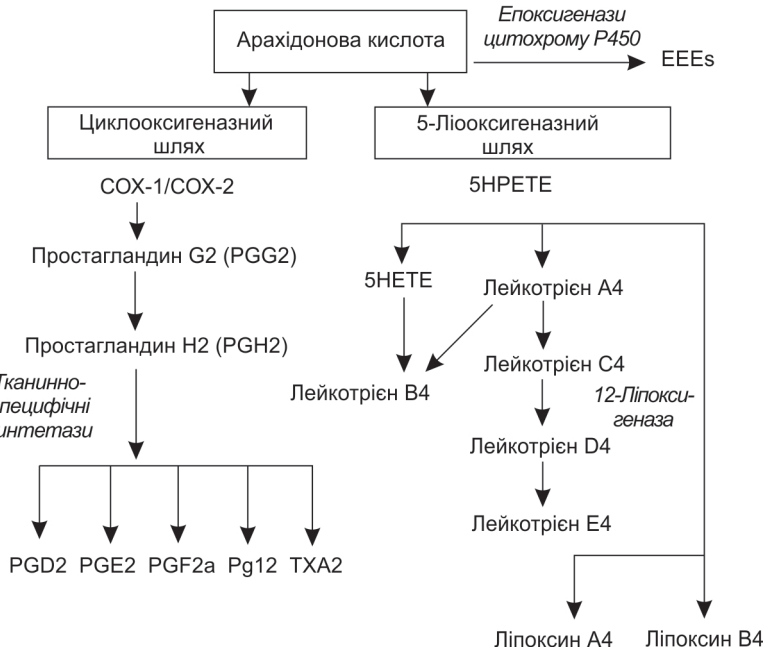


Рисунок 1 – Схема утворення метаболітів арахідонової кислоти: COX – циклооксигеназа, PG – простагландин, PGI2 – простагланцилін, TXA2 – тромбоксан A2, HPETE – гідропероксиейкозатетраєнова кислота, HETE – гідроксиейкозатетраєнова кислота, EETs – епоксиейкозатрієнової кислоти

ми, що призводить до активації каскаду реакцій запального процесу [46].

Оскільки м'язова тканина містить значну кількість дендритних клітин, макрофагів, тучних клітин та фібробластів, у разі виникнення пошкодження різко зростає локальна концентрація прозапальних медіаторів (інтерлейкінів IL-1, IL-6, IL-18, факторів TNF α і β , фосфоліпаз, протеїназ, фактора активації тромбоцитів, гістаміну, гепарину, хемокінів, лейкотрієнів та активних кисневих радикалів тощо). На додаток, у зону запалення з судинного русла мігрують різні види лейкоцитів та лімфоцити, які також синтезують прозапальні чинники.

Як наслідок, у місці пошкодження скелетного м'яза накопичуються медіатори запалення та збільшується локальна концентрація нейротрансмітерів, що призводить до стимуляції ноцицепторів – больових рецепторів спеціалізованих нервових волокон. Вони містяться в скелетних м'язах і передають сигнал больового відчуття у спинний та головний мозок через нервові закінчення безмієлінових C-волокон із швидкістю $1 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$. Подразниками ноцицепторів є речовини, які до цього перебували всередині клітин (зокрема, міоцитів) – іони калію та гідрогену (закислення), АТФ, брадикініни. Інша група ноцицепторів – механорецептори (нервові закінчення тонких мієлінізованих волокон (A δ)) – проводять

імпульси зі швидкістю близько $11 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$. Відповідно до цього розрізняють два типи болю: повільний («тупий», без чіткої локалізації) та швидкий (різкий, з чіткою локалізацією).

Активаторами больових рецепторів можуть бути також гістамін, серотонін, соматостатин, специфічний нейропептид (субстанція Р), простагландини та інші метаболіти арахідонової кислоти, інші біологічно активні речовини. Більшість із них утворюються у тканинах власне при пошкодженні клітин і розвитку запалення, а їх накопичення призводить до виникнення больових відчуттів.

Біль зумовлює стимулювання симпатичної нервової системи, що викликає вазоконстрикцію і, як наслідок, підвищення системного судинного опору, збільшення серцевого викиду, частоти серцевих скорочень і дихання та ряд інших ефектів. Поряд зі змінами в нервовій системі виникають зміни ендокринної системи, які призводять до підвищеної секреції певних гормонів (реніну, ангіотензину, альдостерону, катехоламінів, глюкагону, кортизолу) поряд зі зниженням продукування інсуліну і тестостерону. Як наслідок, посилюється розпад білків і ліпідів, реабсорбція води і натрію в нирках та підвищується екскреція калію.

У медицині застосовується ряд протизапальних засобів, які шляхом блокування вироблення прозапальних медіаторів дозволяють отримати знеболюючий ефект — ненаркотичні аналгетики. Протизапальні засоби поділяються на дві групи: стероїдні (СПЗЗ) та нестероїдні (НПЗЗ) [43].

Механізм дії НПЗЗ (ацетилсаліцилова кислота, індометацин, диклофенак, німесулід, анальгін, ібупрофен, мефенамінова кислота тощо) полягає у:

- пригніченні циклооксигеназної активності (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), що гальмує синтез простагландинів і лейкотрієнів;

- стабілізації лізосом, що запобігає виходу в цитоплазму і позаклітинний простір лізосомальних гідролаз, які самі по собі мають ушкоджувальну дію;

- пригніченні активності гіалуронідази, що зменшує проникність капілярів, таким чином обмежуючи ексудативні прояви у вогнищі запального процесу.

Таким чином, усі НПЗЗ мають знеболювальну, протизапальну та жарознижувальну дію. Слід зазначити, що більшість НПЗЗ неселективно інгібують і ЦОГ-1 і ЦОГ-2, але деякі з них (мелоксикам) володіють вибірковою активністю, інгібуючи лише ЦОГ-2, що дозволяє уникнути системних побічних ефектів неселективних НПЗЗ.

Інша група — СПЗЗ, основу яких становлять глюкокортикоїди (кортизон, гідрокортизон) та їх синтетичні аналоги (преднізолон, дексаметазон, бетаметазон тощо). Основний механізм дії СПЗЗ — специфічне інгібування фосфоліпази A_2 — ферменту, що вивільняє арахідонову кислоту з мембранних фосфоліпідів. Препарати цієї групи також інгібують гіалуронідазу і здатні інгібувати лізосомальні протеолітичні ферменти — трипсин, калікреїн (який бере участь в утворенні брадикініну), фібринолізин. Як наслідок, суттєво сповільнюється синтез простагландинів, лейкотрієнів, фактору активації тромбоцитів [47]. Таким чином, ці препарати зменшують альтерацію клітин у вогнищі запалення і знижують чутливість тканинних рецепторів до медіаторів запалення, блокують розширення капілярів, адгезію, міграцію лейкоцитів, знижують проліферативну здатність фібробластів, що пригнічує запальний процес, але сповільнює регенерацію. Слід зазначити, що застосування СПЗЗ має значно більше негативних побічних ефектів на весь організм людини, ніж НПЗЗ.

У нормі запальні процеси м'язової тканини швидко закінчуються внаслідок повного відновлення структури клітин і волокон, які відбуваються за участі активованих стовбурових клітин м'язів. Повторні інтенсивні навантаження у період неповного відновлення можуть призвести до хронічного запалення та неспецифічного колагенозного переродження м'язової тканини, і, як наслідок, суттєвого зниження функціональності м'яза.

Міосателітоцити як основний матеріал для регенерації м'язів. Здорові скелетні м'язи характеризуються високою регенеративною здатністю [29]. Під час фізіологічної регенерації відбувається постійне оновлення м'язових волокон за допомогою стовбурових клітин м'язів — міосателітоцитів. Стовбурові клітини є недиференційованими структурними компонентами ембріональних зачатків чи сформованих тканин та органів, які здатні перетворюватися в спеціалізовані клітини та мають величезний потенціал для розмноження. Завдяки цим властивостям вони можуть бути використані у регенеративній медицині для лікування різноманітних патологій людини. Стовбурові клітини знаходяться в певній зоні тканини і, в нормі, залишаються в «сплячому» стані, не ділячись протягом багатьох років, поки не будуть активовані, наприклад, при пошкодженні тканини. Таким чином, стовбурові клітини можуть забезпечувати оновлення тканин протягом усього життя [22, 24].

Міосателітоцити є типовими стовбуровими клітинами: в нормі, вони знаходяться в стані спо-

кою і мають дуже низький рівень усіх метаболічних процесів, характерних для клітин. Вони мають форму веретена з центральним ядром, розташованим близько до зовнішньої поверхні м'язових волокон, знаходяться в западині (жолобку) волокна і вкриті спільною базальною мембраною [29]. Кількість міосателітоцитів залежить від багатьох факторів і є специфічною для окремих м'язів. Наприклад, повільні м'язові волокна містять у три-чотири рази більше цих клітин, ніж швидкі, а жувальний м'яз містить суттєво менше міосателітоцитів, ніж м'язи кінцівок. Неактивовані міосателітоцити є надзвичайно стабільними і можуть зберігати життєздатність тривалий час, навіть після смерті організму [39].

Хоча це одноядерні клітини, їхні ядра становлять близько 10 % всіх ядер м'язового волокна. У разі потреби це забезпечує швидку доставку генетичного матеріалу до місця пошкодження м'язового волокна. Міосателітоцити здатні диференціюватися у міоцити і відповідають за регенерацію скелетних м'язів людини протягом усього життя [24]. Регенерація м'язів вимагає синхронної активації і швидкого збільшення кількості стовбурових клітин. Тому підтримка певної постійної кількості міосателітоцитів, які можуть бути використані для ефективного загоєння травм, забезпечується їх здатністю до самовідтворення шляхом асиметричного або симетричного поділу [39].

Після виникнення мікротравми (пошкодження) міосателітоцити виходять із режиму спокою і тоді різко збільшуються їхні енергетичні потреби. Це обумовлює перехід від ліпідного обміну до засвоєння глюкози, яка використовується для швидкого забезпечення енергетичних потреб аеробними та анаеробними шляхами [12]. У переключенні шляхів клітинного метаболізму на різні субстрати одна з ключових ролей належить АМФ-залежній протеїнкіназі (АМПК) [21, 45]. Загалом, виявлено можливості регуляції активності АМПК шляхом корекції харчового раціону, а саме зниженням його калорійності, що, в свою чергу, збільшує активність міосателітоцитів та покращує процеси регенерації у скелетних м'язах [8].

Подальші перетворення активованих міосателітоцитів супроводжуються змінами у експресії ключових факторів транскрипції Pax3 і Pax7, міогенного фактора детермінації (MyoD), Myf5, міогеніну (Myf4) та MRF4 (рис. 2).

У цих процесах важлива роль належить також глобальним регуляторам транскрипції PRCs (Polycomb repressive complexes), які впливають на упаковку хроматину. Інактивація білка Bmi-1,

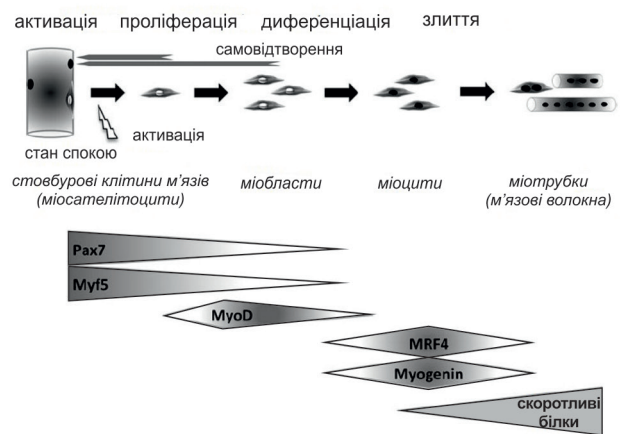


Рисунок 2 – Схема регуляції міогенезу під час регенерації скелетних м'язів [26]

який є ключовим компонентом цих комплексів, суттєво знижує здатність до проліферації стовбурових клітин скелетних м'язів [50].

Перехід зі стану спокою до активованого стану супроводжується значними перебудовами упаковки хроматину міосателітоцитів, які необхідні для активації транскрипції генів, що кодують білки основних шляхів енергозабезпечення та пластичного обміну. Значною мірою перебудови хроматину міосателітоцитів регулюються на епігенетичному рівні за допомогою SIRT1 – гістондеацетилази – НАД⁺ залежного фермента, який відщеплює N-кінцеві ацетильні групи гістонів [23]. Перехід метаболізму від окиснення жирних кислот до катаболізму глюкози в активованих міосателітоцитах супроводжується зниженням активності SIRT1, а це призводить до ацетилювання гістонів, запуску програми міогенної транскрипції і загалом сприяє швидшій регенерації [15]. Як результат, метаболічні профілі у стані спокою активованих та диференційованих міосателітоцитів значно відрізняються між собою [26].

Активовані міосателітоцити мігрують у зону пошкодження. Їх рух має двофазний характер: перша фаза повільна, а друга – швидка. Регуляція цього руху відбувається за участі NOсинтаз та через неканонічний Wnt-сигнальний шлях. Ефекторними молекулами цих регуляторних механізмів є, відповідно, оксид азоту та цистеїн-багаті секреторні глікопротеїни [36]. Із віком швидкість переміщення міосателітоцитів суттєво зменшується внаслідок порушення їх амебоїдних рухів і через низький рівень експресії факторів росту та інтегринів [30].

Висновки. Скелетні м'язи є гетерогенною тканиною, яка містить м'язові волокна різних типів. Їх співвідношення залежить від спадковості, типу тренувань, статі і віку. Крім цього у м'язовій

тканині наявні у великих кількостях стовбурові клітини, які здатні до тривалого зберігання в неактивному «сплячому» стані, але можуть швидко активуватись за потреби, щоб забезпечити ефективне відновлення пошкоджених м'язових волокон. Вони мігрують до місця ураження завдяки цитокінам, які вивільнюють макрофаги. Метаболізм міосателітоцитів регулюється складною системою транскрипційних факторів, активність яких залежить від багатьох чинників, в тому числі від харчового раціону.

Рекомендації. Враховуючи наведені особливості метаболізму м'язової тканини, можна зробити висновок, що найактуальнішим завданням після інтенсивного фізичного навантаження є адекватне відновлення водно-сольового балансу. Легке аеробне тренування (активний відпочинок) після інтенсивного фізичного навантаження сприятиме посиленню кровообігу у м'язах, що

веде до пришвидшення виведення з них лактату та надходження у м'язи кисню і необхідних метаболітів, зокрема, глюкози.

Якщо за мету не ставиться збільшення м'язової маси, то бажано знизити калорійність харчового раціону протягом перших годин після навантаження (в тому числі обмежити споживання білків та простих вуглеводів). Також велике значення має баланс у добовому раціоні природних жирів. Слід зазначити, що збільшення співвідношення омега-6 та омега-3 жирних кислот або перевищення їх споживання може призвести до негативних наслідків. Тому варто виключити із раціону продукти, які містять гідрогенізовані жири (маргарини, спреди тощо) та звертати увагу на вміст омега-6 (наприклад, кукурудзяна, кунжутна олії) та омега-3 (наприклад, тріска, лляна олія, волоські горіхи, соя) жирних кислот, які конче необхідні для ефективного відновлення.

Література

- Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Current Progress in Sports Genomics. *Adv Clin Chem*. 2015;70:247-314. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.03.003>.
- Aoi W, Naito Y, Takagi T, Tanimura Y, Takanami Y, Kawai Y, Sakuma K, Hang LP, Mizushima K, Hirai Y, Koyama R, Wada S, Higashi A, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut*. 2013;62(6):882-9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300776>.
- Armstrong RB. Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1984;16(6):529-38. <https://doi.org/10.1249/00005768-198412000-00002>.
- Bisetto S, Wright MC, Nowak RA, Lepore AC, Khurana TS, Loro E, Philip NJ. New insights into the lactate shuttle: role of MCT4 in the modulation of the exercise capacity. *iScience*. 2019;22:507-18. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.11.041>.
- Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, Pérusse L, Leon AS, Rao DC. Familial aggregation of VO₂(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol*. 1999;87(3):1003-8. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.3.1003>.
- Bradshaw AD. The role of SPARC in extracellular matrix assembly. *J Cell Commun Signal*. 2009;3(3-4):239-46. <https://doi.org/10.1007/s12079-009-0062-6>.
- Carey JL, Huffman GR, Parekh SG, Sennett BJ. Outcomes of anterior cruciate ligament injuries to running backs and wide receivers in the National Football League. *Am J Sports Med*. 2006;34(12):1911-7. <https://doi.org/10.1177/0363546506290186>.
- Cerletti M, Jang YC, Finley LW, Haigis MC, Wagers AJ. Short-term calorie restriction enhances skeletal muscle stem cell function. *Cell Stem Cell*. 2012;10(5):515-19. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.04.002>.
- Chambers PJ, Juracic ES, Fajardo VA, Tupling AR. Role of SERCA and sarcolipin in adaptive muscle remodeling. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(3):C382-C394. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00198.2021>.
- Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, van Praag H, Trappe S, Febbraio MA, Galis ZS, Gao Y, Haus JM, Lanza IR, Lavie CJ, Lee CH, Lucia A, Moro C, Pandey A, Robbins JM, Stanford KI, Thackray AE, Villeda S, Watt MJ, Xia A, Zierath JR, Goodpaster BH, Snyder MP. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):273-289. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00641-2>.
- Contrepolis K, et al. Molecular choreography of acute exercise. *Cell*. 2020;181(5):1112-1130.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.043>.
- Dell'Orso S, Juan AH, Ko KD, Naz F, Perovanovic J, Gutierrez-Cruz G, Feng X, Sartorelli V. Single cell analysis of adult mouse skeletal muscle stem cells in homeostatic and regenerative conditions. *Development*. 2019;146(12). <https://doi.org/10.1242/dev.174177>.
- Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Calcium in cell injury and death. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:405-34. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100218>.
- Drozdzowska SB, Hurenko OO, Poradun YuM. Skeletni miazы yak endokrynny rehuiliator rozvytku metabolichnoho syndromu. *Sportyva medyt-syna, fizychna terapiia ta erhoterapiia*. 2021;2:13-22. <https://doi.org/10.32652/spmed.2021.2.13-22>. (in Ukrainian)
- Fang Y, Tang S, Li X. Sirtuins in metabolic and epigenetic regulation of stem cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30:177-88. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.12.002>.
- Gerrits MF, Ghosh S, Kavaslar N, Hill B, Tour A, Seifert EL, Beauchamp B, Gorman S, Stuart J, Dent R, McPherson R, Harper ME. Distinct skeletal muscle fiber characteristics and gene expression in diet-sensitive versus diet-resistant obesity. *J Lipid Res*. 2010;51(8):2394-404. <https://doi.org/10.1194/jlr.P005298>.
- Ghanemi A, Melouane A, Yoshioka M, St-Amand J. Secreted protein acidic and rich in cysteine and bioenergetics: Extracellular matrix, adipocytes remodeling and skeletal muscle metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;117:105627. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105627>.
- Görgens SW, Eckardt K, Jensen J, Drevon CA, Eckel J. Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:313-36. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.002>.
- Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family – role and regulation. *IUBMB Life*. 2012;64(2):109-19. <https://doi.org/10.1002/iub.572>.
- Han HQ, Zhou X, Mitch WE, Goldberg AL. Myostatin/activin pathway antagonism: molecular basis and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2333-47. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.05.019>.
- Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):251-62. <https://doi.org/10.1038/nrm3311>.
- Hashchychyn V, Tymochko-Voloshyn R, Paraniak N, Vovkanych L, Hlozhyk I, Trach V, Muzyka F, Serafyn Y, Prystupa E, Boretsky Y. Regeneration of Skeletal Muscle Fibers and Regulation of Myosatellitocytes Metabolism. *Cytology and Genetics*. 2022;56(3):253-260. <https://DOI:10.3103/S0095452722030033>.
- Jing H, Lin H. Sirtuins in epigenetic regulation. *Chem Rev*. 2015;115:2350-75. <https://doi.org/10.1021/cr500457h>.
- Karalaki M, Fili S, Philippou A, Koutsilieris M. Muscle regeneration: cellular and molecular events. *In Vivo*. 2009;23(5):779-96. PMID:19779115.

25. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):485. <https://doi.org/10.3390/medicina55080485>.
26. Le Moal E, Pialoux V, Juban G, Groussard C, Zouhal H, Chazaud B, Mounier R. Redox Control of Skeletal Muscle Regeneration. *Antioxid Redox Signal*. 2017;27(5):276-310. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6782>.
27. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*. 2019;10:42. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042>.
28. Malysheva K, de Rooij K, Lowik CW, Baeten DL, Rose-John S, Stoika R, Korchynski O. Interleukin 6/Wnt interactions in rheumatoid arthritis: interleukin 6 inhibits Wnt signaling in synovial fibroblasts and osteoblasts. *Croat Med J*. 2016;57(2):89-98. <https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.89>.
29. Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol*. 1961;9(2):493-5. <https://doi.org/10.1083/jcb.9.2.493>.
30. Mayer U. Integrins: redundant or important players in skeletal muscle? *J Biol Chem*. 2003;278(17):14587-90. <https://doi.org/10.1074/jbc.R200022200>
31. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997;387(6628):83-90. <https://doi.org/10.1038/387083a0>.
32. Morvan F, Rondeau JM, Zou C, Minetti G, Scheufler C, Scharenberg M, Jacobi C, Brebbia P, Ritter V, Toussaint G, Koelbing C, Leber X, Schilb A, Witte F, Lehmann S, Koch E, Geisse S, Glass DJ, Lach-Trifilieff E. Blockade of activin type II receptors with a dual anti-ActRIIA/IIb antibody is critical to promote maximal skeletal muscle hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(47):12448-12453. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707925114>.
33. Nathan C, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol* 2013;13:349-361. <https://doi.org/10.1038/nri3423>
34. Omura T. Heme-thiolate proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(1):404-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.267>.
35. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*. 1999;515:287-291. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x>.
36. Otto A, Collins-Hooper H, Patel A, Dash PR, Patel K. Adult skeletal muscle stem cell migration is mediated by a blebbing/amoeboid mechanism. *Rejuvenation Res*. 2011;14(3):249-60. <https://doi.org/10.1089/rej.2010.1151>
37. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2012;8(8):457-65. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>.
38. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):986-1000. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>
39. Rocheteau P, Vinet M, Chretien F. Dormancy and quiescence of skeletal muscle stem cells. *Results Probl Cell Differ*. 2015;56:215-35. https://doi.org/10.1007/978-3-662-44608-9_10
40. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *J Strength Cond Res*. 2010;24(10):2857-72. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181e840f3>
41. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004;56(3):387-487. <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.3>
42. Slate-Romano JJ, Yano N, Zhao TC. Irisin reduces inflammatory signaling pathways in inflammation-mediated metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2022;111676. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111676>.
43. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res Ther*. 2000;2:379. <https://doi.org/10.1186/ar116>
44. Suwa M, Nakamura T, Katsuta S. Heredity of muscle fiber composition and correlated response of the synergistic muscle in rats. *Am J Physiol*. 1996;271:R432-6. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.2.R432>
45. Theret M, Gsaier L, Schaffer B, Juban G, Ben Larbi S, Weiss-Gayet M, Bultot L, Collodet C, Foretz M, Desplanches D, Sanz P, Zang Z, Yang L, Vial G, Viollet B, Sakamoto K, Brunet A, Chazaud B, Mounier R. AMPK α 1-LDH pathway regulates muscle stem cell self-renewal by controlling metabolic homeostasis. *EMBO J*. 2017;36(13):1946-62. <https://doi.org/10.15252/emboj.201695273>
46. Thomas SS, Makar KW, Li L, et al. Tissue-specific patterns of gene expression in the epithelium and stroma of normal colon in healthy individuals in an aspirin intervention trial. *Genom Data*. 2015;6:154-158. <https://doi.org/10.1016/j.gdata.2015.08.029>
47. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1996;102:9-21. <https://doi.org/10.3109/03009749609097226>.
48. Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Re*. 2018;47:123-32. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.005>
49. Yao C, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2019;176(3):337-354. <https://doi.org/10.1111/bph.14530>.
50. Yu M, Mazor T, Huang H, Huang HT, Kathrein KL, Woo AJ, Chouinard CR, Labadorf A, Akie TE, Moran TB, Xie H, Zacharek S, Taniuchi I, Roeder RG, Kim CF, Zou LI, Fraenkel E, Cantor AB. Direct recruitment of polycomb repressive complex 1 to chromatin by core binding transcription factors. *Mol Cell*. 2012;45(3):330-43. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.11.032>.

vira.gashchysyn@gmail.com,
yuriyboretsky@yahoo.com

Надійшла 23.03.2022