

УДК 611.018.62:616.74-003.93:576.35:577.214

## РЕГЕНЕРАЦІЯ М'ЯЗОВИХ ВОЛОКОН СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ТА РЕГУЛЯЦІЯ МЕТАБОЛІЗМУ МІОСАТЕЛІТОЦИТІВ

В. ГАЩИШИН<sup>1</sup>, Р. ТИМОЧКО-ВОЛОШИН<sup>1</sup>, Н. ПАРАНЯК<sup>1</sup>, Л. ВОВКАНИЧ<sup>1</sup>, І. ГЛОЖИК<sup>1</sup>,  
В. ТРАЧ<sup>1</sup>, Ф. МУЗИКА<sup>1</sup>, Ю. СЕРАФИН<sup>2</sup>, Є. ПРИСТУПА<sup>1</sup>, Ю. БОРЕЦЬКИЙ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Львівський державний університет фізичної культури імені І. Боберського Україна, 79007, Львів, вул. Костошка, 11

<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Україна, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69

<sup>3</sup> Інститут біології тварин НААН Україна, 79034, Львів, вул. Василя Стуса, 38

\* E-mail: biolog@ldufk.edu.ua

*Скелетні м'язи є гетерогенною тканиною, яка містить скоротливі волокна різних типів. Їх співвідношення залежить від спадковості, типу тренувань, статі, віку і типу м'яза. Крім цього, у м'язовій тканині наявні у великих кількостях стовбурові клітини – міосателітоцити. Міосателітоцити є основним матеріалом для регенерації мікропошкоджень м'язових волокон, які завжди спостерігаються при інтенсивних фізичних навантаженнях. Міосателітоцити здатні до тривалого зберігання в неактивному «сплячому» стані, але можуть швидко активуватись, щоб забезпечити ефективно відновлення пошкоджених м'язових волокон. Метаболізм міосателітоцитів і міобластів та їх міграція в зону пошкодження регулюються складною системою цитокінів та транскрипційних факторів, активність яких залежить від багатьох чинників. Детермінуючим фактором є мікропошкодження, які ініціюють розвиток запального процесу і активацію міосателітоцитів. Дослідження молекулярних механізмів взаємозв'язку запальних процесів м'язової тканини та змін метаболізму міосателітоцитів має фундаментальне значення та є необхідним для підбору ефективних методів відновлення м'язової тканини.*

**Ключові слова:** міосателітоцити, нуклеотидні поліморфізми, транскрипційні фактори, скелетні м'язи, регенерація.

© В. ГАЩИШИН, Р. ТИМОЧКО-ВОЛОШИН, Н. ПАРАНЯК, Л. ВОВКАНИЧ, І. ГЛОЖИК, В. ТРАЧ, Ф. МУЗИКА, Ю. СЕРАФИН, Є. ПРИСТУПА, Ю. БОРЕЦЬКИЙ, 2022

### Типи м'язових волокон та їх співвідношення у скелетних м'язах

Джерелом розвитку скелетних м'язів людини є міобласти, локалізовані у певних ділянках ембріонів. Одні з них дають початок розвитку міосимпластів (злиті між собою міоцити), де у подальшому формуються міофібрили. Інші диференціюються у міосателітоцити – м'язові стовбурові клітини (мітотичні G<sub>1</sub>-міобласти).

Скелетні м'язи людини є дуже неоднорідною тканиною, яка складається з м'язових волокон, сполучнотканинного каркасу, а також судин і нервів. Основною структурною одиницею поперечно-посмугованої м'язової тканини є м'язове волокно, яке складається з міосимпласта й міосателітоцитів, вкритих спільною базальною мембраною. М'язові волокна можна розділити на три основних типи: I, IIa та IIx, які відповідають типу IIb у тварин. Тип I – це повільно скоротливі, але стійкі до втоми м'язові волокна. Тип IIa – швидко скоротливі, менш стійкі до втоми. Тип IIx – це волокна, які найшвидше втомлюються, проте забезпечують найвищу, короткотривалу потужність м'яза. В загальному вважається, що різниця у величині АТФазної активності міозину є основною відмінністю між волокнами типу I та II (Suwa, Nakamura, Katsuta, 1996; Scott, Stevens, Binder-Macleod, 2001).

Для класифікації м'язових волокон використовують також дані щодо активності каталітичних ферментів та ізоформ важких ланцюгів міозину, проте це спричинило суттєві протиріччя у ряді випадків — тому більшість авторів притримуються основної класифікації (типи I та IIa і IIx) (Scott, Stevens, Binder-Macleod, 2001; Fuku, Kumagai, Ahmetov, 2019).

Червоні м'язові волокна (типу I) здатні окиснювати кінцевий продукт анаеробного гліколізу — лактат, який (при інтенсивному фізичному навантаженні) активно продукується і експортується волокнами типу II. Існує пряма кореляція між окисною здатністю червоних м'язових волокон та активністю мембранного транспортера лактату MCT1 (monocarboxylate transporters — MCTs), який забезпечує активне поглинання лактату. У той же час для волокон типу II характерна наявність іншого транспортера — MCT4, який, навпаки, забезпечує експорт лактату із волокна назовні та у кров (Halestrap, Wilson, 2012; Bisetto et al, 2019).

Вміст волокон певного типу у м'язах людини коливається у широких межах. Волокна типу I можуть становити 15–85 % від загальної кількості, а IIa і IIx — 5–77 % та 0–44 % відповідно (Fuku et al, 2019). Оскільки скелетні м'язи становлять 30–45 % маси тіла, а на їх метаболізм затрачається близько чверті енергопродукції тіла, дослідження факторів, які впливають на вміст волокон певного типу та механізмів їх енергозабезпечення є надзвичайно важливими (Gerrits et al, 2010; Hardie, Ross, Hawley, 2012; Sybil, Pervachuk, Trach, 2015; Kutseryb et al, 2019).

Спадковість є одним із головних факторів, що впливають на вміст волокон певного типу у м'язах людини. Результати секвенування людських геномів (включно із висококваліфікованими спортсменами) дозволили встановити ряд алелей генів, які впливають на розвиток скелетних м'язів та на спеціалізацію волокон зокрема.

Нуклеотидна заміна (C→T), в гені ACTN3 призводить до синтезу вкороченого α-актиніну, що служить для кріплення актинових філаментів до Z-диску. Виявлено, що м'язи чоловіків генотипів C/C або C/T містять більше білих потужних волокон типу IIx, ніж м'язи чоловіків генотипу T/T, який значно рідше зу-

стрічається у висококваліфікованих спринтерів та представників інших видів спорту, де потрібна висока потужність (Ahmetov et al, 2011).

Іншим прикладом є ангіотензин-перетворюючий фермент (Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)), який відіграє ключову роль у регуляції тону (просвіту) кровоносних судин. Виявлено, що у Японії чоловіки носії D алелі цього гена мають вищий вміст волокон типу I (Kumagai et al, 2018).

Нуклеотидні поліморфізми у інших генах (HIF1A, KDR, AGTR2) також були описані у ряді робіт як такі, що впливають на вміст волокон типу I у чоловіків із окремих популяцій. Необхідно зазначити, що список генів, які, теоретично, можуть впливати на вміст певних м'язових волокон є досить великим. Проте доведення їх ролі та встановлення механізму дії потребують подальших досліджень та врахування впливу статевих і вікових особливостей на структуру м'язів (Haizlip, Harrison, Leinwand, 2015; Fuku et al, 2019).

Розбіжності у діючих спортивних нормативах для чоловіків та жінок можуть свідчити, що жіночий організм краще пристосований для тривалого аеробного фізичного навантаження. Це підтверджується багатьма дослідженнями, які вказують на відносно вищий вміст повільних волокон типу I та знижений IIa і IIx у м'язах жінок. Таким чином, баланс статевих гормонів також впливає на співвідношення різних типів волокон у м'язах (Haizlip, Harrison, Leinwand, 2015; Kumagai et al, 2018).

Іншим фактором, який суттєво впливає на вміст певних волокон у м'язі є вік. У період 5–25 років спостерігається зменшення вмісту волокон типу I; при цьому суттєво зростає площа поперечного перерізу всіх м'язових волокон. Як наслідок, на період між 20 та 30 роками припадає пік м'язової сили та маси. При тривалому спостереженні за чоловіками старшого віку, які зберегли фізичну активність, було виявлено значне зниження вмісту волокон типу II (Kumagai et al, 2018). Результати інших досліджень свідчили, що пропорція волокон типу II у *m. biceps brachii* не змінюється, а їх товщина (площа перерізу) суттєво зменшується із віком. Можливо, це протиріччя пояснюється тим, що описані зміни залежать і від віку, і від обраного для до-

слідження м'яза, і від виду фізичної активності (Klein et al, 2003; Hendrickse et al, 2021). Також описано зниження загальної кількості м'язових волокон на 8–24 % із віком та збільшення кількості неіннервованих волокон. У багатьох випадках ці зміни супроводжуються збільшенням кількості внутрішньом'язової жирової тканини, що погіршує фізико-механічні властивості м'язів (Wilkinson, Piasecki, Atherton, 2018).

У той же час незалежно від віку певні фізичні вправи сприяють фізіологічному збільшенню розмірів та маси скелетних м'язів — гіпертрофії. Найбільш ефективним тригером репараційних процесів та м'язової гіпертрофії є інтервальні тренування — виконання вправ із значним навантаженням з максимумом у 6–12 повторів, за яким йде період короткого відпочинку (Vierck et al, 2000; Schoenfeld, 2010).

Залежно від інтенсивності навантаження, швидкості виконання вправи, кількості повторів та тривалості відпочинку такі тренування можуть викликати міофібрилярну та/або саркоплазматичну гіпертрофію. Збільшення об'єму саркоплазми (саркоплазматична гіпертрофія), може супроводжуватись значним збільшенням маси м'язів без суттєвого підвищення їх силових можливостей. При збільшенні кількості міофібрил (міофібрилярна гіпертрофія) загальне зростання м'язової маси є менш вираженим, ніж при саркоплазматичній гіпертрофії (Vierck et al, 2000; Schoenfeld, 2010).

#### **Пошкодження м'язової тканини: запальні процеси і відчуття болю**

Інтенсивне м'язове скорочення призводить до розриву окремих міоцитів та розвитку локального запалення. З одного боку, запалення відноситься до найбільш розповсюджених типів патологічних процесів в організмі, а з іншого — являє собою важливу пристосувальну захисну реакцію, в основі якої лежить сукупність нервових, гуморальних і ефекторних механізмів, які запускають репараційні процеси м'язової тканини. Біль, який виникає при запаленні, є одним із незамінних компонентів захисної реакції організму.

Запальний процес має чітку стадійність і включає три основних етапи: пошкодження клітин або тканин (альтерація); розлади мікро-

циркуляції з ексудацією і міграцією клітин крові; загоєння — розмноження та диференціацію клітин у зоні ураження і відновлення цілісності пошкодженої тканини.

Пошкодження тканини запускає початкову фазу запалення, у якій відбувається утворення і викид медіаторів запалення, що регулюють цей процес. Порушення функціонування мітохондрій (яке майже завжди спостерігається при пошкодженні міосимпластів) призводить до зниження синтезу АТФ, активації гліколізу та супроводжується неензиматичним окисненням поліненасичених жирних кислот (зокрема, арахідонової) із утворенням гідропероксидів ліпідів (Dong et al, 2006; Kumar et al, 2012; Nathan, Cunningham-Bussel, 2013). Саме ці гідропероксиди є низькомолекулярними ефекторами (хемоатрактантами), які викликають міграцію лейкоцитів та їх інфільтрацію у зону запалення. Збільшення локальної концентрації лактату (наслідок активації гліколізу) призводить до розвитку місцевого ацидозу та активації гідролітичних ферментів лізосом, що посилює процеси пошкодження клітин. Крім цього, пошкодження м'язових клітин зумовлює вихід йонів  $K^+$  з клітин та надходження в них йонів  $Na^+$  та  $Ca^{2+}$ , що призводить до набухання клітин, активації мембранних фосфоліпаз та цитозольних протеїназ (Dong et al, 2006). Як наслідок, відбувається активація (шляхом фосфорилування) асоційованої з мембраною фосфоліпази  $A_2$ , яка гідролізує фосфоліпіди та вивільняє із них арахідонову кислоту (Ricciotti, FitzGerald, 2011). Арахідонова кислота (АК) (5,8,11,14-ейкозотетраєнова кислота) є одним із ключових низькомолекулярних попередників прозапальних медіаторів (рисунок).

Таким чином, синтез прозапальних медіаторів у нормі обмежується трьома факторами: відсутністю гідропероксидів ліпідів, недоступністю естерних зв'язків фосфоліпідів для фосфоліпази  $A_2$ , яка, на додаток, не є активованою, та недоступністю арахідонової кислоти для цитозольних оксигеназ. Такий потрібний контрольний механізм у нормі запобігає виникненню запальних процесів та забезпечує їх ефективний запуск при необхідності. При порушенні будь-якої складової цього потрібного механізму розвивається запальний процес.

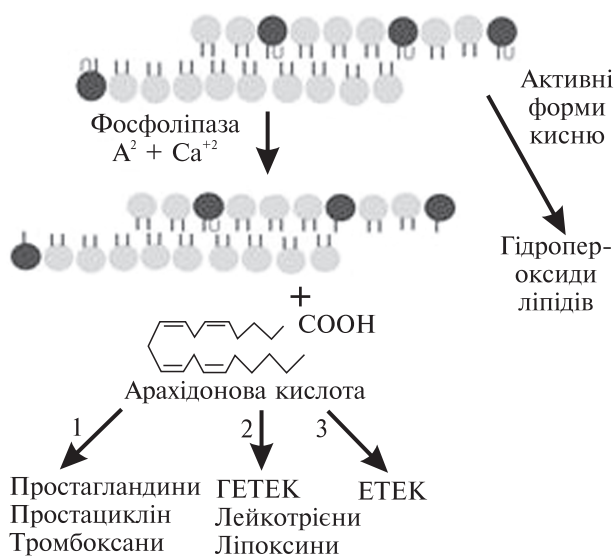


Схема утворення прозапальних метаболітів при пошкодженні м'язових клітин. 1 – циклооксигенази ЦОГ 1 і ЦОГ 2; 2 – ліпоксигенази; 3 – сурР450/епоксигеназа, ГЕТЕК – гідроксиейкозатетраєнові кислоти, ЕЕТЕК – епоксиейкозатетраєнові кислоти

Після ензиматичного відщеплення від фосфоліпідів арахідонова кислота може бути ферментативно окиснена (Needleman et al, 1986; Panigrahy et al, 2010) трьома основними шляхами: циклооксигеназним, що призводить до синтезу простагландинів, простацикліну і тромбоксанів; ліпоксигеназним (каталізується ліпоксигеназами еозинофілів, які мігрували із кров'яного русла в зону запалення), що закінчується утворенням лейкотрієнів, ліпоксинів; цитохромним (монооксигеназним), що призводить до утворення епоксиейкозатетраєнових кислот (Kantarci, Van Dyke, 2003; Radmark et al, 2015).

Як відомо, головними низькомолекулярними медіаторами запалення є простагландини (PG), серед яких найбільш активними є простациклін і простагландини PGE2 и PGF2 $\alpha$ . Простагландини мають як локальний, так і системний вплив, а рецептори простагландинів містяться у цитоплазматичних мембранах переважної більшості клітин людського організму (Ricciotti, Fitzgerald, 2011).

Поява медіаторів запалення у місці пошкодження скелетного м'яза та збільшення локальної концентрації нейротрансмітерів при-

зводить до стимуляції м'язових ноцицепторів типу С – больових рецепторів спеціалізованих нервових волокон. Безпосередніми подразниками ноцицепторів є йони Калію та Гідрогену (закислення), АТФ, брадикініни та ін. При постійній активації хімічних ноцицепторів (при запаленні, ушкодженні тканин) їх чутливість поступово зростає, наслідком чого є посилення больових відчуттів. Це зумовлено підвищенням у тканинах вмісту гістаміну, простагландинів, кінінів, що модулюють чутливість ноцицептивних хеморецепторів, а також посиленням продукції фактора росту нервів (ефекти TNF $\alpha$ , IL-1, базофілів, еозинофілів) і, відповідно, збільшення кількості рецепторів безмієлінових С-волокон (виникає явище гіпералгезії – підвищеної чутливості до больових стимулів) (Lamont et al, 2000). Біль зумовлює вазоконстрикцію, збільшення частоти серцевих скорочень та підвищену секрецію реніну, ангіотензину, альдостерону, катехоламінів, глюкагону, кортизолу поряд зі зниженням продукування інсуліну і тестостерону (Wright, Woodson, 1990; Lamont et al, 2000). Це, в свою чергу, викликає ряд змін метаболізму всієї тканини (і організму), які активують репараційні процеси на тканинному рівні.

#### Стовбурові клітини м'язової тканини та регенерація м'язів

Одночасно з запаленням у пошкодженій м'язовій тканині стовбурові клітини, що знаходяться у стані спокою, активуються, проліферують, диференціюються і мігрують у зону пошкодження. Стовбурові клітини м'язів – міосателітоцити – це одноядерні веретеноподібні клітини, які мають типові органели (у тому числі клітинний центр), а їх ядра становлять 10 % всіх ядер м'язового волокна і подібні до ядер міосимпластів (Quintero et al, 2009). (Pallafacchina, Blaauw, Schiaffino, 2013). Вони знаходяться в западині (жолобку) волокна і покриті спільною базальною мембраною (Mauro, 1961).

Стовбурові клітини в нормі, залишаються в «сплячому» стані, не ділячись впродовж багатьох років, поки не будуть активовані, наприклад, при пошкодженні тканини. У такому стані вони є надзвичайно стабільні і

зберігають життєздатність тривалий час в умовах гіпоксії та навіть після смерті організму. Тобто, міосателітоцити є своєрідною системою «ремонт» м'язової тканини та можуть забезпечувати оновлення м'язової тканини впродовж всього життя (Latil et al, 2012).

Кількість клітин-сателітів залежить від багатьох факторів і є специфічною для окремих м'язів. Наприклад, повільні м'язові волокна містять в три-чотири рази більше сателітних клітин, ніж швидкі м'язові волокна, а жувальний м'яз містить суттєво менше сателітних клітин, ніж м'язи кінцівок. (Rocheteau, Vinet, Chretien, 2015).

На початкових етапах процесу активації міосателітоцитів регулюються факторами росту гепатоцитів (HGF), фактором росту фібробластів (FGF), трансформуючим фактором росту (TGF- $\beta$ ), інсуліноподібним фактором росту (IGF-1), фактором некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ) та іншими (Karalaki et al, 2009).

За умов стабільного гомеостазу м'яза міосателітоцити перебувають у стані спокою і, відповідно, мають низьку активність метаболічних процесів, використовуючи ліпіди як основне джерело енергії (Fukada et al, 2007). Проте тривале збереження життєздатності цих клітин в анаеробних умовах (навіть після смерті людини) свідчить, що особливості енергозабезпечення «сплячих» міосателітоцитів потребують детального вивчення (Rocheteau, Vinet, Chretien, 2015).

Як і інші стовбурові клітини, міосателітоцити мають здатність до підтримання сталої кількості у тканині шляхом асиметричного або мітотичного поділів. При асиметричному поділі утворюються дві дочірні клітини: одна з них залишається недиференційованою і зберігає здатність до самовідтворення, тоді як інша – підлягає диференціації і перетворюється на зрілу клітину (Fuchs, Chen, 2012; Kumar et al, 2012). У здорових м'язах міосателітоцити мітотично не діляться, а підлягають асиметричному поділу та використовуються для регенерації у зоні м'язового пошкодження (Brack, Rando, 2012). Це забезпечує підтримання сталої кількості міосателітоцитів. У регенеруючих м'язах кількість недиференційованих клітин збільшується по периферії пошкоджених волокон завдяки мітотичному

поділу. При цьому обидві дочірні клітини зберігають здатність до самовідтворення (Fuchs, Chen, 2012). Таким чином, здатність стовбурових клітин до двох типів клітинного поділу необхідна для постійного підтримання їх певної кількості та ефективного відновлення м'язових пошкоджень (Pallafacchina, Blaauw, Schiaffino, 2013; Rocheteau, Vinet, Chretien, 2015).

Напрямок подальших перетворень цих клітин визначається рівнем експресії факторів транскрипції Pax3 і Pax7, міогенного фактора детермінації (MyoD), Myf5, міогеніну (Myf4) та MRF4, які є характерними клітинними маркерами резидентних стовбурових клітин. У стані спокою міосателітоцити характеризуються високими рівнями експресії факторів транскрипції Pax7 та Myf5 (Zammit et al, 2006; Le Moal et al, 2017; Yamakawa et al, 2020). Після активації (пошкодженням, запаленням м'яза) міосателітоцити вступають у клітинний цикл. На початку їх асиметричного поділу (утворення міобластів) високим є рівень експресії транскрипційних факторів Pax7 та Myf5, а також починає експресуватись фактор MyoD. Початок процесу диференціації міобластів у міоцити та їх злиття у міотрубки з подальшим дозріванням у міофібрили обумовлюється зниженням рівнів експресії Pax7, Myf5, MyoD і зростанням експресії факторів MRF4 та міогеніну (Myf4) (LeMoal et al, 2017; Schmidt et al, 2019; Yamakawa et al, 2020).

Крім ендогенних факторів транскрипції, на активацію міосателітоцитів впливають інші клітини м'язової тканини та їх медіатори. Між м'язовими волокнами і прилеглими кровоносними капілярами (в інтерстиції) розташовується пухка сполучна тканина з численними клітинами – макрофагами, дендритними клітинами, тканинними базофілами (тучними клітинами), перицитами, адипоцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами, мезенхімальними стовбуровими клітинами (FAPs) та іншими імунними клітинами, які за потреби можуть мігрувати із судинного русла (Le Moal et al, 2017; Schmidt et al, 2019; Yamakawa et al, 2020).

Міграція міосателітоцитів у зону пошкодження є ще однією необхідною умовою для забезпечення швидкої регенерації м'язової тканини. Цей рух відбувається шляхом формування випячувань клітинної оболонки і пере-

тікання цитоплазми (амебоїдний рух). Рух міосателітоцитів регулюється оксидом азоту (NO) через відповідні сигнальні шляхи (Anderson, 2000; Otto et al, 2011), а також через неканонічний Wnt-сигнальний шлях (May-Simera, Kelley, 2012). У скелетних м'язах канонічна сигналізація Wnt регулює диференціацію сателітних клітин, тоді як неканонічна – відповідає за стимулювання мітозу сателітних клітин та їх міграцію. Ефекторними молекулами сигнального шляху Wnt є цистеїн-багаті секреторні глікопротеїни (Brack et al, 2007). Специфічні комбінації певних ефекторів і рецепторів цього шляху та NO-залежні механізми забезпечують тонку регуляцію руху та диференціацію міосателітоцитів, які є необхідними для швидкої регенерації пошкодженого м'язового волокна. Із віком швидкість переміщення міосателітоцитів зменшується приблизно в два рази. Це обумовлено порушенням їх амебоїдних рухів і низьким рівнем експресії факторів росту та інтегринів – гетеродимерних глікопротеїнів, які забезпечують адгезію між клітинами і позаклітинним матриксом м'язової тканини (Mauger, 2003; Collins-Hooper et al, 2012).

Після пошкодження чи травми клітини сателіти переходять із режиму спокою до активованого стану, що супроводжується значними перебудовами упаковки хроматину міосателітоцитів, які є необхідними для активації транскрипції генів, що кодують білки основних шляхів енергозабезпечення та пластичного обміну. Очевидно, що такі глобальні швидкі переключення метаболізму міосателітоцитів супроводжуються швидкою деградацією як зайвих цитозольних білків, так і непотрібних на певних етапах диференціації транскрипційних факторів, що забезпечується автофагійно-лізосомальною та убіквітинзалежною системами протеолізу (Blondelle et al, 2017).

Як результат, метаболічні профілі у стані спокою і активаних та диференційованих міосателітоцитів значно відрізняються між собою (Ryall, 2013; Tang, Rando, 2014; Dell'Orso et al, 2019; Nalbandian, Radak, Takeda, 2020).

Вважається, що хімічні модифікації гістонів відіграють ключову роль у такій перебудові генетичного апарату та метаболізму клітин (Liu et al, 2013). Наприклад, ацетилювання

гістонів асоціюються з «відкритим» хроматином, підвищеною експресією генів та частково регулюється наявністю ацетил-КоА у цитоплазмі та ядрі (Moussaieff et al, 2015). Іншою складовою цього механізму епігенетичної регуляції метаболізму є НАД<sup>+</sup>-залежна гістон-деацетилаза (SIRT1) – фермент, який відщеплює від N-кінцевих послідовностей гістонів ацетилювальну групу та використовує НАД<sup>+</sup> як кофактор (Jing, Lin, 2015; Nalbandian, Radak, Takeda, 2020).

Перехід метаболізму від окиснення жирних кислот до гліколізу в активаних міосателітоцитах супроводжується зниженням внутрішньоклітинного вмісту НАД<sup>+</sup> (за рахунок збільшення НАДН) і, відповідно, інактивацією SIRT1. Наслідком є підвищене ацетилювання гістонів та запуск міогенезу. Логічно припустити, що лактат, який може прямо перетворюватися на піруват (з відновленням НАД<sup>+</sup> до НАДН, що знову ж таки сприятиме інактивації SIRT1), є одним із низькомолекулярних (непрямих) регуляторів метаболізму та активації і диференціації міосателітоцитів (Willkomm et al, 2014; Oishi et al, 2015). При цьому необхідно враховувати потенційну роль лактату як сигнальної молекули (Nalbandian, Radak, Takeda, 2020) та те, що розташовані ближче до капілярів і судин міосателітоцити можуть піддаватись впливу високих концентрацій цього енергоємного метаболіту за умов субмаксимального фізичного навантаження. Таким чином, метаболічна регуляція активності НАД<sup>+</sup>-залежної гістон-деацетилази (SIRT1) може взаємопов'язувати метаболічні зміни (Bosch-Presegue, Vaquero, 2015) та епігенетичну регуляцію процесів у стовбурових клітинах (Fang, Tang, Li, 2019).

У ряді робіт на моделі експериментальних тварин доводиться роль лактату у розвитку гіпертрофії м'язів через його вплив саме на ці клітини (Oishi et al, 2015). Проте механізми дії лактату та їх співвідношення із регуляторними механізмами, які активуються при гострій гіпоксії потребують подальшого вивчення (Britto et al, 2020).

Ще одним із глобальних регуляторів метаболізму та самовідтворення міосателітоцитів є протеїнкіназа (АМРК), яка активується при збільшенні співвідношення АМФ/АТФ (Har-

die, Ross, Hawley, 2012; Theret et al, 2017). Її активність зростає при зниженні калорійності харчового раціону, що в свою чергу покращує процеси регенерації у скелетних м'язах (Canto, Auweh, 2011; Cerletti et al, 2012).

Відомо, що обмеження калорійності раціону підвищує активність стовбурових клітин та викликає збільшення кількості мітохондрій у м'язових волокнах (Cerletti et al, 2012; Abreu, 2020). Незважаючи на деякі розбіжності у спостережуваних метаболічних ефектах, на багатьох тваринних моделях доведено, що обмеження калорійності раціону подовжує тривалість життя (Marzetti, 2008; Abreu, 2020). Дослідження молекулярно-генетичних аспектів впливу фізичних тренувань та калорійності раціону на метаболізм м'язової тканини є одним із фундаментальних питань сучасної біології людини.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Фінансування.** Це дослідження не отримувало будь-якого конкретного гранту від фінансуючих установ в державному, комерційному або некомерційному секторах.

#### REGENERATION OF SKELETAL MUSCLE FIBERS AND REGULATION OF MYOSATELLITE CELLS' METABOLISM

*V. Hashchyshyn, R. Tymochko-Voloshyn, N. Paraniak, L. Vovkanych, I. Hlozhyk, V. Trach, F. Muzyka, Y. Serafyn, E. Prystupa, Y. Boretsky*

Lviv State University of Physical Culture named after Ivan Boberskyi Ukraine, 79000, Lviv, 11 Kostyushka Str. Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ukraine, 79034, Lviv, 69, Pekarska Str.

Institute of animal biology NAAS Ukraine, 79010, Lviv, 38, Stusa Str.

E-mail: biolog@ldufk.edu.ua

Skeletal muscle is a heterogeneous tissue that contains contractile fibers of various types. Their proportion depends on heredity, type of exercise, sex, age and muscle type. In addition, there are large numbers of stem cells (myosatellitocytes) in the muscle tissue. Myosatellitocytes are used to heal or regenerate micro-tears always occurring in the muscles during intense physical exercises. Myosatellitocytes can reside in an inactive «dormant» state for a long time, but, if necessary, can be activated quickly to provide the effective repair of damaged muscle fibers. The metabolism of myosatellitocytes

and myoblasts and their migration to the damage area are regulated by a complicated system of cytokines and transcription factors, whose activity depends on many factors. Muscle micro-tears are the determining factor, initiating the development of a local inflammation and activation of myosatellitocytes in the muscle. The elucidation of molecular mechanisms of interrelationships between muscle tissue inflammation and changes in the metabolism of myosatellitocytes is necessary to select efficient remedies for muscle recovery and regeneration.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Abreu P, Serna JDC, Munhoz AC, Kowaltowski AJ. (2020) Calorie restriction changes muscle satellite cell proliferation in a manner independent of metabolic modulation *Mech Ageing Dev* 192:111362. [https://doi: 10.1016/j.mad.2020.111362](https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111362)
- Ahmetov II, Druzhevskaya A., Lyubaeva EV, Popov DV, Vinogradova OL, Williams AG. (2011) The dependence of preferred competitive racing distance on muscle fibre composition and ACTN3 genotype in speed skaters *Exp Physiol* 96(12):1302–1310. [https://doi: 10.1113/expphysiol.2011.060293](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.060293)
- Anderson JE. (2000) A role for nitric oxide in muscle repair: nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells *Mol Biol Cell* 11(5):1859–1874. [https://doi: 10.1091/mbc.11.5.1859](https://doi.org/10.1091/mbc.11.5.1859)
- Bisetto S, Wright MC, Nowak RA, Lepore AC, Khurana TS, Loro E, Philp NJ. (2019) New insights into the lactate shuttle: role of MCT4 in the modulation of the exercise capacity *Science* 22:507–518. [https://doi: 10.1016/j.isci.2019.11.041](https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.11.041)
- Blondelle J, Shapiro P, Domenighetti AA, Lange S. (2017) Cullin E3 Ligase activity is required for myoblast differentiation *J Mol Biol* 429(7):1045–1066. [https://doi: 10.1016/j.jmb.2017.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.02.012)
- Bosch-Presegue L, Vaquero A. (2015) Sirtuin-dependent epigenetic regulation in the maintenance of genome integrity *FEBS J* 282(9):1745–1767. [https://doi: 10.1111/febs.13053](https://doi.org/10.1111/febs.13053)
- Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, Rando TA. (2007) Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis *Science* 317(5839):807–810. [https://doi: 10.1126/science.1144090](https://doi.org/10.1126/science.1144090)
- Brack AS, Rando TA. (2012) Tissue-specific stem cells: lessons from the skeletal muscle satellite cell *Cell Stem Cell* 10(5):504–514. [https://doi: 10.1016/j.stem.04.001](https://doi.org/10.1016/j.stem.04.001)
- Britto FA, Gnimassou O, De Groote E, Balan E, Warnier G, Everard A, Cani PD, Deldicque L. (2020) Acute environmental hypoxia potentiates satellite cell-dependent myogenesis in response to resistance exercise through the inflammation pathway

- in human *FASEB J* 34(1):1885–1900. [https://doi: 10.1096/fj.201902244R](https://doi.org/10.1096/fj.201902244R)
- Canto C, Auwerx J. (2011) Calorie restriction: is AMPK a key sensor and effector? *Physiology* 26:214–224. [https://doi: 10.1152/physiol.00010.2011](https://doi.org/10.1152/physiol.00010.2011)
- Cerletti M, Jang YC, Finley LW, Haigis MC, Wagers AJ. (2012) Short-term calorie restriction enhances skeletal muscle stem cell function *Cell Stem Cell* 10(5):515–519. [https://doi: 10.1016/j.stem.2012.04.002](https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.04.002)
- Collins-Hooper H, Woolley TE, Dyson L, Patel A, Potter P, Baker RE, Gaffney EA, Maini PK, Dash PR, Patel K. (2012) Age-related changes in speed and mechanism of adult skeletal muscle stem cell migration *Stem Cells* 30(6):1182–1195. [https://doi: 10.1002/stem.1088](https://doi.org/10.1002/stem.1088)
- Dell’Orso S, Juan AH, Ko KD, Naz F, Perovanovic J, Gutierrez-Cruz G, Feng X, Sartorelli V. (2019) Single cell analysis of adult mouse skeletal muscle stem cells in homeostatic and regenerative conditions *Development* 146(12):dev174177. [https://doi: 10.1242/dev.174177](https://doi.org/10.1242/dev.174177)
- Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, Venkatachalam MA. (2006) Calcium in cell injury and death *Annu Rev Pathol* 1:405–434. [https://doi: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100218](https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100218)
- Fang Y, Tang, S, Li X. (2019) Sirtuins in metabolic and epigenetic regulation of stem cells *Trends Endocrinol Metab* 30:177–188. [https://doi: 10.1016/j.tem.2018.12.002](https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.12.002)
- Fuchs E, Chen T. (2013) A matter of life and death: self-renewal in stem cells *EMBO Rep* 14(1):39–48. [https://doi: 10.1038/embor.2012.197](https://doi.org/10.1038/embor.2012.197)
- Fukada S, Uezumi A, Ikemoto M, Masuda S, Segawa M, Tanimura N, Yamamoto H, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S. (2007) Molecular signature of quiescent satellite cells in adult skeletal muscle *Stem Cells* 25(10):2448–2459. [https://doi: 10.1634/stemcells.2007-0019](https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0019)
- Fuku N, Kumagai H, Ahmetov I. (2019) Genetics of muscle fiber composition. In: *Sports, Exercise, and Nutritional Genomics* 14:295–314. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816193-7.00014-2>
- Gerrits MF, Ghosh S, Kavaslar N, Hill B, Tour A, Seifert EL, Beauchamp B, Gorman S, Stuart J, Dent R, McPherson R, Harper ME. (2010) Distinct skeletal muscle fiber characteristics and gene expression in diet-sensitive versus diet-resistant obesity *J Lipid Res* 51(8):2394–2404. [https://doi: 10.1194/jlr.P005298](https://doi.org/10.1194/jlr.P005298)
- Haizlip KM, Harrison BC, Leinwand LA. (2015) Sex-based differences in skeletal muscle kinetics and fiber-type composition *Physiology (Bethesda)* 30(1):30–39. [https://doi: 10.1152/physiol.00024.2014](https://doi.org/10.1152/physiol.00024.2014)
- Halestrap AP, Wilson MC. (2012) The monocarboxylate transporter family – role and regulation. *IUBMB Life* 64(2):109–119. [https://doi: 10.1002/iub.572](https://doi.org/10.1002/iub.572)
- Hardie DG, Ross FA, Hawley SA (2012) AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis *Nat Rev Mol Cell Biol* 13(4):251–262. [https://doi: 10.1038/nrm3311](https://doi.org/10.1038/nrm3311)
- Hendrickse PW, Venckunas T, Platkevicius J, Kairaitis R, Kamandulis S, Snieckus A, Stasiulis A, Vitkiene J, Subocius A, Degens H. (2021) Endurance training-induced increase in muscle oxidative capacity without loss of muscle mass in younger and older resistance-trained men *Eur J Appl Physiol* 121(11):3161–3172. [https://doi: 10.1007/s00421-021-04768-4](https://doi.org/10.1007/s00421-021-04768-4)
- Jing H, Lin H. (2015) Sirtuins in epigenetic regulation *Chem Rev* 115:2350–2375. [https://doi: 10.1021/cr500457h](https://doi.org/10.1021/cr500457h)
- Kantarci A, Van Dyke TE. (2003) Lipoxins in chronic inflammation *Crit Rev Oral Biol Med* 14(1):4–12. [https://doi: 10.1177/154411130301400102](https://doi.org/10.1177/154411130301400102)
- Karalaki M, Fili S, Philippou A, Koutsilieris M. (2009) Muscle regeneration: cellular and molecular events *In Vivo* 23(5):779–796. PMID:19779115
- Klein CS, Marsh, GD, Petrella RJ, Rice CL. (2003) Muscle fiber number in the biceps brachii muscle of young and old men *Muscle Nerve* 28(1):62–68. [https://doi: 10.1002/mus.10386](https://doi.org/10.1002/mus.10386)
- Kumagai H, Tobina T, Ichinoseki-Sekine N, Kakigi R, Tsuzuki T, Zempo H, Shiose K, Yoshimura E, Kumahara H, Ayabe M, Higaki Y, Yamada R, Kobayashi H, Kiyonaga A, Naito H, Tanaka H, Fuku N. (2018) Role of selected polymorphisms in determining muscle fiber composition in Japanese men and women *J Appl Physiol* 124(5):1377–1384. [https://doi: 10.1152/jappphysiol.00953.2017](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00953.2017)
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. (2012) *Robbins basic pathology*: 9th ed. Elsevier Inc., 928
- Kutseryb T, Hryniv M, Vovkanych L, Muzyka F. (2019) Influence of basketball training on the features of women’s physique *J Physic Educ Sport* 19(4):2384–2389. <https://doi.org/10.7752/jpes.2019.04361>
- Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. (2000) Physiology of pain *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30(4):703–728. [https://doi: 10.1016/s0195-5616\(08\)70003-2](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(08)70003-2)
- Latil M, Rocheteau P, Chatre L, Sanulli S, Memet S, Ricchetti M, Tajbakhsh S, Chrétien F. (2012) Skeletal muscle stem cells adopt a dormant cell state post mortem and retain regenerative capacity *Nat Commun* 3:903. [https://doi: 10.1038/ncomms1890](https://doi.org/10.1038/ncomms1890)
- Le Moal E, Pialoux V, Juban G, Groussard C, Zouhal H, Chazaud B, Mounier R. (2017) Redox Control of Skeletal Muscle Regeneration *Antioxid Redox Signal* 27(5):276–310. [https://doi: 10.1089/ars.2016.6782](https://doi.org/10.1089/ars.2016.6782)
- Liu L, Cheung TH, Charville GW, Hurgu BM, Leavitt T, Shih J, Brunet A, Rando TA. (2013) Chromatin modifications as determinants of muscle stem cell qui-



- escence and chronological aging *Cell Rep* 4(1):189–204. [https://doi: 10.1016/j.celrep.2013.05.043](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.05.043)
- Marzetti E, Lawler JM, Hiona A, Manini T, Seo AY, Leeuwenburgh C. (2008) Modulation of age-induced apoptotic signaling and cellular remodeling by exercise and calorie restriction in skeletal muscle *Free Radic Biol Med* 44(2):160–168. [https://doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.028](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.028)
- Mauro A. (1961) Satellite cell of skeletal muscle fibers *J Biophys Biochem Cytol* 9(2):493–495. [https://doi: 10.1083/jcb.9.2.493](https://doi.org/10.1083/jcb.9.2.493)
- Mayer U. (2003) Integrins: redundant or important players in skeletal muscle? *J Biol Chem* 278(17):14587–14590. [https://doi: 10.1074/jbc.R200022200](https://doi.org/10.1074/jbc.R200022200)
- May-Simera HL, Kelley MW. (2012) Cilia, Wnt signaling, and the cytoskeleton *Cilia* 1(1):7. [https://doi:10.1186/2046-2530-1-7](https://doi.org/10.1186/2046-2530-1-7)
- Moussaieff A, Rouleau M, Kitsberg D, Cohen M, Levy G, Barasch D, Nemirovski A, Shen-Orr S, Laevsky I, Amit M, Bomze D, Elena-Herrmann B, Scherf T, Nissim-Rafinia M, Kempa S, Itskovitz-Eldor J, Meshorer E, Aberdam D, Nahmias Y. (2015) Glycolysis-mediated changes in acetyl-CoA and histone acetylation control the early differentiation of embryonic stem cells *Cell Metab* 21(3):392–402. [https://doi: 10.1016/j.cmet.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.002)
- Nalbandian M, Radak Z, Takeda M. (2020) Lactate Metabolism and Satellite Cell Fate *Front Physiol* 11:610983. [https://doi: 10.3389/fphys.2020.610983](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.610983)
- Nathan C, Cunningham-Bussell A. (2013) Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species *Nat Rev Immunol* 13:349–361. <https://doi.org/10.1038/nri3423>
- Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. (1986) Arachidonic acid metabolism *Annu Rev Biochem* 55:69–102. [https://doi: 10.1146/annurev.bi.55.070186.000441](https://doi.org/10.1146/annurev.bi.55.070186.000441)
- Oishi Y, Tsukamoto H, Yokokawa T, Hirotsu K, Shimazu M, Uchida K, Tomi H, Higashida K, Iwanaka N, Hashimoto T. (2015) Mixed lactate and caffeine compound increases satellite cell activity and anabolic signals for muscle hypertrophy *J Appl Physiol* 118(6):742–749. [https://doi: 10.1152/jappphysiol.00054.2014](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00054.2014)
- Otto A, Collins-Hooper H, Patel A, Dash PR, Patel K. (2011) Adult skeletal muscle stem cell migration is mediated by a blebbing/amoeboid mechanism *Rejuvenation Res* 14(3):249–260. [https://doi: 10.1089/rej.2010.1151](https://doi.org/10.1089/rej.2010.1151)
- Pallafacchina G, Blaauw B, Schiaffino S. (2013) Role of satellite cells in muscle growth and maintenance of muscle mass *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23 Suppl 1:S12–8. [https://doi: 10.1016/j.numecd.2012.02.002](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.02.002)
- Panigrahy D, Kaipainen A, Greene ER, Huang S. (2010) Cytochrome P450-derived eicosanoids: the neglected pathway in cancer *Cancer Metastasis Rev* 29(4):723–735. [https://doi: 10.1007/s10555-010-9264-x](https://doi.org/10.1007/s10555-010-9264-x)
- Quintero AJ, Wright VJ, Fu FH, Huard J. (2009) Stem cells for the treatment of skeletal muscle injury *Clin Sports Med* 28(1):1–11. [https://doi: 10.1016/j.csm.2008.08.009](https://doi.org/10.1016/j.csm.2008.08.009)
- Radmark O, Werz O, Steinhilber D, Samuelsson B. (2015) 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease *Biochim Biophys Acta* 1851(4):331–339. [https://doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.012](https://doi.org/10.1016/j.bbali.2014.08.012)
- Ricciotti E, FitzGerald GA. (2011) Prostaglandins and inflammation *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(5):986–1000. [https://doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449)
- Rocheteau P, Vinet M, Chretien F. (2015) Dormancy and quiescence of skeletal muscle stem cells *Results Probl Cell Differ* 56:215–235. [https://doi: 10.1007/978-3-662-44608-9\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-662-44608-9_10)
- Ryall JG. (2013) Metabolic reprogramming as a novel regulator of skeletal muscle development and regeneration *FEBS* 280:4004–13. [https://doi:10.1111/febs.12189](https://doi.org/10.1111/febs.12189)
- Schmidt M, Schüler SC, Hüttner SS, von Eyss B, von Maltzahn J. (2019) Adult stem cells at work: regenerating skeletal muscle *Cell Mol Life Sci* 76(13):2559–2570. [https://doi: 10.1007/s00018-019-03093-6](https://doi.org/10.1007/s00018-019-03093-6)
- Schoenfeld BJ. (2010) The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training *J Strength Cond Res* 24(10):2857–2872. [https://doi: 10.1519/JSC.0b013e3181e840f3](https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181e840f3)
- Scott W, Stevens J, Binder-Macleod SA. (2001) Human skeletal muscle fiber type classifications *Phys Ther* 81(11):1810–1816. PMID: 11694174
- Suwa M, Nakamura T, Katsuta S. (1996) Heredity of muscle fiber composition and correlated response of the synergistic muscle in rats *Am J Physiol* 271(2 Pt 2):R432–6. [https://doi: 10.1152/ajpregu.1996.271.2.R432](https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.2.R432)
- Sybil MG, Pervachuk RV, Trach VM. (2015) Personalization of freestyle wrestlers' training process by influence the anaerobic systems of energy supply. *J Physic Educ Sport* 15(2):225–228. [https://doi: 10.7752/jpes.2015.02035](https://doi.org/10.7752/jpes.2015.02035)
- Tang AH, Rando TA. (2014) Induction of autophagy supports the bioenergetic demands of quiescent muscle stem cell activation *EMBO* 33:2782–2797. [https://doi: 10.15252/embj.201488278](https://doi.org/10.15252/embj.201488278)
- 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. (2017) AMPK $\alpha$ 1-LDH pathway regulates muscle stem cell self-renewal by controlling

- metabolic homeostasis *EMBO J* 36(13):1946–1962. <https://doi:10.15252/embj.201695273>
- Vierck J, O'Reilly B, Hossner K, Antonio J, Byrne K, Bucci L, Dodson M. (2000) Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise *Cell Biol Int* 24(5):263–272. <https://doi:10.1006/cbir.2000.0499>
- Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. (2018) 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 Rev* 47:123–132. <https://doi:10.1016/j.arr.2018.07.005>
- Willkomm L, Schubert S, Jung R, Elsen M, Borde J, Gehlert S, Suhr F, Bloch W. (2014) Lactate regulates myogenesis in C2C12 myoblasts in vitro *Stem Cell Res* 12(3):742–753. <https://doi:10.1016/j.scr.2014.03.004>
- Wright EM, Woodson JF. (1990) Clinical assessment of pain in laboratory animals. In: Rollin BE, Kesel ML (eds.). *The Experimental Animal in Biologic Research* CRC Press, Boca Raton, Florida. 205–216.
- Yamakawa H, Kusumoto D, Hashimoto H, Yuasa S. (2020) Stem cell aging in skeletal muscle regeneration and disease *Inter J Mol Sci* 21(5):1830. <https://doi.org/10.3390/ijms21051830>
- Zammit PS, Relaix F, Nagata Y, Ruiz AP, Collins CA, Partridge TA, Beauchamp JR. (2006) Pax7 and myogenic progression in skeletal muscle satellite cells *J Cell Sci* 119:1824–1832. <https://doi:10.1242/jcs.02908>

Надійшла в редакцію 12.01.22  
Після доопрацювання 20.03.22  
Прийнята до друку 18.05.22