

© М. В. Стогов, 2011

УДК 591.175.7:611.73:616.74

Ауто- и паракринная функция скелетных мышц в норме и при патологии

М. В. Стогов

Auto- and paracrine function of skeletal muscles normally and for pathology

M. V. Stogov

Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г. А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ, г. Курган
(директор — д. м. н. А. В. Губин)

Показана способность скелетных мышц вырабатывать факторы роста, регулирующие собственный обмен мышц по системе ауто- и паракринной регуляции, а также обмен и функциональное состояние окружающих мышцы органов (кость, нервы).

Ключевые слова: скелетные мышцы, аутокринная и паракринная регуляция обмена.

The ability of skeletal muscles to produce the growth factors regulating the proper muscle metabolism according to the system of auto- and paracrine regulation is demonstrated in the work, as well as the metabolism and functional state of the organs surrounding the muscles (bone, nerves).

Keywords: skeletal muscles, autocrine and paracrine regulation of metabolism.

Известно, что функциональные характеристики скелетных мышц (скорость и сила сокращения, утомляемость и т. д.) определяются соотношением в ткани мышечных волокон, содержащих либо медленные изоформы миозина (I тип), либо быстрые (II тип) [42]. В настоящее время показано, что формирование типологического профиля скелетных мышц происходит под действием как эндогенных факторов — гормоны, ростовые факторы [7, 49], нейротрофический контроль [13, 14]; так и экзогенных — уровень физической нагрузки, питание [4].

Вклад отдельных факторов в формирование типоспецифического профиля скелетных мышц на определенных этапах онтогенеза различен [11]. Так, неонатальный и постнатальный период до полового созревания связаны с высокой активностью белкового синтеза в ткани, регулируются преимущественно половыми гормонами, инсулином и лимитируются поступлением аминокислот в ткань. При этом наибольшую чувствительность скелетные мышцы обнаруживают именно к недостатку белка в пище. Так, обнаружено, что ограничение белка в пищевом рационе у растущих животных приводило к избирательному снижению доли медленных волокон в скелетных мышцах [21], снижалась активность энергообмена, уменьшалось количество трансмембранных переносчиков глюкозы [45].

Структурно-метаболический профиль зрелой скелетной мышцы, определяющий ее функциональное

состояние, величина непостоянная. Высокая пластичность мышц связана с тем, что в мышечном волокне одновременно синтезируется несколько изоформ миозина, что позволяет значительно регулировать волоконный состав ткани в зависимости от влияния эндогенных и экзогенных факторов [14, 19], что обеспечивает надежный адаптационный потенциал скелетных мышц [41].

Было обнаружено, что на развитие и функциональное состояние скелетных мышц оказывают влияние многочисленные ростовые факторы. Способность регулировать рост мышечной ткани была обнаружена для большой группы факторов роста [30] и интерлейкинов (ИЛ) [35]. Однако в дальнейших исследованиях среди многочисленных белковых факторов, стимулирующих регенерацию и рост мышц, была доказана ведущая роль инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) [38]. Позже был раскрыт механизм действия ИПФР-1 — активация белкового синтеза в мышцах и ингибирующее влияние на мышечную атрофию [1, 5, 24]. Анаболический эффект ИПФР-1 был одинаков как для быстрых, так и для медленных мышц [17]. Дальнейшие исследования обнаружили, что многие из факторов, в том числе и ИПФР-1, определяющие развитие мышц, синтезируются непосредственно в самих мышцах, т. е. было доказано, что скелетные мышцы способны осуществлять ауто- и паракринную регуляцию [18, 23, 36, 44].

Прежде всего, было отмечено, что при сокращении скелетной мышцы в ней экспрессируется ряд факторов, осуществляющих аутокринную регуляцию собственного обмена (аутокринная функция) [22]. В частности, в сокращающихся мышцах синтезируется ИЛ-6, который вызывает липолитический и противовоспалительный эффект, повышает поглощение мышцей глюкозы [39]. При этом увеличение поглощения глюкозы по механизму обратной связи снижает выброс ИЛ-6 из сокращающихся скелетных мышц [25]. Кроме этого, вырабатываемый мышцами ИЛ-6 повышает окисление жирных кислот в ткани, снижает липогенетический эффект инсулина и, в свою очередь, дополнительно стимулирует поглощение мышцами триглицеридов [12]. Таким образом, синтезируемый при сокращении в мышцах ИЛ-6: 1) осуществляет системную регуляцию, влияя на обменные процессы в печени и жировой ткани, способствуя тем самым мобилизации глюкозы и свободных жирных кислот; 2) является ауто- и паракринным регулятором, активируя поглощение этих субстратов собственно мышцами.

В сокращающихся скелетных мышцах, благодаря наличию в них фермента NO-синтазы, образуется значительное количество оксида азота 2 (NO) [37]. Вырабатываемый NO играет важную регуляторную роль как для самих мышц, так и для других органов. В частности, NO, обладая вазодилаторными свойствами, обеспечивает повышение кровотока в работающей мышце, а в самих мышцах стимулирует поглощение глюкозы, ее окисление, а также окисление жирных кислот в ткани, модулирует механические свойства белков цитоскелета, обеспечивая их «гибкость» при сокращении [46].

В настоящее время существуют многочисленные исследования, показывающие, что механическое растяжение скелетных мышц приводит к выработке совершенно иных факторов регуляции. Ранее было обнаружено, что при растяжении скелетных мышц в них происходят значительные изменения экспрессии генов сократительных белков [15], дифференциальные изменения метаболических генов [29]. Изменение фенотипа мышц в ответ на растяжение, в том числе и на модели дистракционного остеосинтеза, сопровождалось увеличением в ткани синтеза многих аутокринных и системных факторов, в том числе и ИПФР-1 [15, 16, 27]. В 2000 г. G. Goldspink клонировал специфический аутокринный фактор роста, который экспрессировался в мышцах только при их механическом перерастяжении и соответственно был назван механическим фактором роста (mechano-growth factor, MGF) [26]. Данный фактор стимулировал как собственный рост мышцы и ее гипертрофию, так и обладал паракринными свойствами, регулируя обмен в костной ткани [28]. Было также обнаружено, что данный фактор является сплайс-инговым вариантом ИПФР-1. С возрастом отмечалось снижение способности скелетной мышцы экспрессировать данный фактор в ответ на механическое растяжение [40], что, возможно, и объясняет наблюдаемое возрастное падение адаптационных возможностей мышц к дистракционным нагрузкам.

Данные факты позволяют сформировать определенные представления о том, за счет чего происходит

рост и гипертрофия скелетных мышц при их растяжении (эффект Илизарова). Ключевым моментом здесь является вопрос о том, как происходит передача механического сигнала с мышц удлиняемой конечности (например, при оперативном удлинении) в химические сигналы, регулирующие экспрессию генов и обменные реакции в ткани. Основную роль в этом процессе играют белки цитоскелета мышц. Известно, что часть этих белков (титин, небулин, десмин) участвует в структурной организации сократительного аппарата и обеспечивает расположение миофибрилл внутри мышечного волокна. Другие белки (дистрофин, винкулин) обеспечивают связь сократительного аппарата с сарколеммой и базальной мембраной [6]. Система этих белков связывается с актин-миозиновым комплексом либо напрямую, либо посредством других белков (интегрины) [10]. Наиболее изученный белок этой группы — дистрофин, который играет каркасную функцию и связывает цитоплазматический сократительный белок F-актин с трансмембранным белковым комплексом DAP (дистрофинассоциированные протеины), который, в свою очередь, связан с компонентами базальной мембраны [31]. Таким образом, все перечисленные белковые элементы образуют «каркас» мышечного волокна, представляющего целостную функциональную единицу (сократительный аппарат — цитоскелет — клеточная мембрана — межклеточный матрикс), устойчивую к деформации. Изменения каркасной структуры цитоскелета мышц под воздействием механического растяжения могут приводить либо к модификации актомиозинового комплекса (если интегрины связаны напрямую с сократительными белками) [8], либо к активации регуляторных белков (если интегрины не связаны с сократительным аппаратом), которые через каскад реакций активируют экспрессию отдельных генов (регулирующих синтез как внутриклеточных белков, так и многих ауто- и паракринных ростовых факторов) [29]. Ключевую роль в этом процессе, возможно, играет белок, который синтезируется при экспрессии обнаруженного в мышцах специфического гена, инициирующегося только при ее растяжении (stretch-responsive gene) [32].

Нельзя исключить и дополнительный вариант, через который механическое растяжение мышц трансформируется в химический ответ. В частности, обнаружено, что в скелетных мышцах в ответ на их растяжение изменяется активность мембранной Na, K-АТФазы [47], в результате чего происходит изменение внутриклеточного калий-натриевого отношения, регулирующего активность некоторых чувствительных к изменению катионного состава ферментов саркоплазмы. Однако, по нашему мнению, данный механизм передачи сигнала не является основным.

Совершенно другой спектр рост-регулирующих факторов вырабатывается при травматическом повреждении скелетных мышц. Так, известно, что для исхода репаративной регенерации мышечной ткани важное значение имеет степень воспалительной реакции (отек, скорость резорбции продуктов некроза, фагоцитарная реакция). При этом обнаружено, что поврежденные скелетные мышцы способствуют миграции иммунокомпетентных клеток и активации цитоки-

новой системы [2], прежде всего за счет того, что сами мышцы, проявляя паракринную функцию, являются продуцентами воспалительных факторов, таких как фактор некроза опухоли, ИЛ-1 и факторы активации макрофагов. Комплекс этих факторов способствует активации и миграции иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих развитие воспалительной реакции в очаге поражения [34, 48].

Необходимо отметить, что в поврежденной скелетной мышце образуется ряд веществ небелковой природы, также способных оказывать влияние на окружающие ткани. Так, чрезмерная активация протеолиза, являющегося необходимым этапом репаративной регенерации ткани, в травмированной мышце может приводить к распаду не только поврежденных клеточных элементов, но и неповрежденных, здоровых мышечных волокон [3]. Условиям избыточной активации протеолиза способствует и метаболический тканевой ацидоз, развивающийся в результате нарушения оксигенации ткани в посттравматическом периоде [20]. При падении pH в ткани нарушается транспорт аминокислот в скелетные мышцы [33], а снижение эффективности энергетического метаболизма за счет преобладания анаэробного гликолиза вынуждает мышцы использовать пул внутриклеточных аминокислот в качестве источников энергии. В результате этого в ткани значительно уменьшается содержание аминокислот, а их недостаток дополнительно стимулирует протеолиз, «порочный» круг замыкается [43]. На фоне этих изменений синтез белка и углеводов в других органах (печень, почки), наоборот, активируется. Оказалось, что основными стимуляторами белкового синтеза в висцеральных органах

являются аминокислоты, выходящие в кровь из поврежденных скелетных мышц [50]. Данное наблюдение позволяет отметить один интересный факт: нарушение белкового обмена в мышцах при их травматическом повреждении способно инициировать системное, на уровне организма, нарушение белкового баланса.

При денервации скелетные мышцы также вырабатывают ряд специфических факторов. Показано, что в течение 7–14 суток после перерезки нерва денервированная мышца начинает синтезировать ИПФР-1, нейротрофины, тканевой активатор плазминогена и другие факторы, стимулирующие прорастание аксона к мышце [9].

Таким образом, несмотря на то, что функциональная активность, способность к регенерации, а также метаболические процессы в скелетных мышцах находятся под жестким контролем внешних, по отношению к органу, системных, локальных, генетических и нейротрофических факторов, сами мышцы способны не только самостоятельно регулировать собственное состояние, но и влиять на состояние окружающих органов (прежде всего кость, нервы, кровеносные сосуды). Материальной основой этому является способность мышц синтезировать факторы белковой природы, реализующие ауто- и паракринную регуляцию, обеспечивающую интеграцию внутритканевых и межорганных процессов. Такая многоуровневая система, работающая по принципу обратной связи, позволяет осуществлять согласованные взаимодействия в системе кость-мышцы-нервы-сосуды, ответственные за адаптационные реакции организма как в нормальных, так и в экстремальных (патологических) условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аденилатциклазные сигнальные системы действия пептидов инсулинового суперсемейства и их функциональные нарушения в миоэтрии беременных женщин при сахарном диабете второго типа / С. А. Плеснева [и др.] // Рос. физиол. журнал. 2008. № 10. С. 1126–1136.
2. Григорьева Ю. В., Ямщиков Н. В. Особенности ультраструктурных изменений в скелетной мышце в первые сутки после травмы // Успехи современного естествознания. 2005. № 2. С. 116–117.
3. Иванова Е. С. Лизосомальные механизмы клеточных повреждений и стрессовые протеины // Рус. мед. журнал. 1999. № 3. С. 138–139.
4. Корниенко И. А., Сонькин В. Д., Тамбовцева Р. В. Возрастное развитие энергетики мышечной деятельности: итоги 30-летнего исследования. Сообщение 3. Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на развитие энергетики скелетных мышц // Физиология человека. 2007. № 3. С. 118–123.
5. Новая инсулинкомпетентная аденилатциклазная система как возможный механизм антиапоптического действия инсулина и инсулин-подобного фактора-1 / С. А. Плеснева [и др.] // Доклады РАН. 2003. № 4. С. 551–553.
6. Одинцова Н. А., Хорошков Ю. А. Архитектоника и структурные связи цитоскелета миоцитов сердечной и скелетной мышц // Морфология. 2004. № 4. С. 94–95.
7. Озернюк Н. Д. Сравнительные особенности миогенеза у беспозвоночных, низших и высших позвоночных животных // Онтогенез. 2004. № 6. С. 441–450.
8. Стогов М. В., Гайдышев А. И. АТФ-азная активность препарата миозина скелетных мышц после удлинения конечности // Гений ортопедии. 2007. № 3. С. 53–56.
9. Чельшев Ю. А. Факторы поддержания регенерации периферических нервов // Успехи физиол. наук. 1995. № 3. С. 57–77.
10. Хапчаев А. Ю., Ширинский В. П., Воронников А. В. Структура, свойства и регуляция белковых продуктов генетического локуса киназы легких цепей миозина // Успехи биол. химии. 2003. Т. 43. С. 365–420.
11. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles / J. A. Faulkner [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2007. Vol. 34, No 11. P. 1091–1096.
12. Bruce C. R., Dyck D. J. Cytokine regulation of skeletal muscle fatty acid metabolism: effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 287, No 4. P. 616–621.
13. Calcineurin and skeletal muscle growth / S. E. Dunn [et al.] // Nat. Cell. Biol. 2002. Vol. 4, No 3. P. 46–47.
14. Calcineurin regulates slow myosin, but not fast myosin or metabolic enzymes, during fast-to-slow transformation in rabbit skeletal muscle cell culture / J. D. Meissner [et al.] // J. Physiol. 2001. Vol. 533, Pt 1. P. 215–226.
15. Changes in muscle fibre type, muscle mass and IGF-I gene expression in rabbit skeletal muscle subjected to stretch / H. Yang [et al.] // J. Anat. 1997. Vol. 190, Pt 4. P. 613–622.
16. De Deyne P. G. Lengthening of muscle during distraction osteogenesis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2002. No 403. P. 171–177.
17. Differential changes in protein kinase C associated with regeneration of rat extensor digitorum longus and soleus muscles / J. Moraczewski [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2002. Vol. 34, No 8. P. 938–949.

18. Differential responses of HSPs to heat stress in slow and fast regions of rat gastrocnemius muscle / Y. Oishi [et al.] // *Muscle Nerve*. 2003. Vol. 28, No 5. P. 587–594.
19. Dunn S. E., Michel R. N. Coordinated expression of myosin heavy chain isoforms and metabolic enzymes within overloaded rat muscle fibers // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 273, No 2 Pt1. P. 371–383.
20. Effect of acute acidosis on protein and amino acid metabolism in rats / R. Safranek [et al.] // *Clin. Nutr.* 2003. Vol. 22, No 5. P. 437–443.
21. Effect of early feed restriction on myofibre types and expression of growth-related genes in the gastrocnemius muscle of crossbred broiler chickens / Y. Li [et al.] // *Br. J. Nutr.* 2007. Vol. 98, No 2. P. 310–319.
22. Exercise-induced HSP27, HSP70 and MAPK responses in human skeletal muscle / H. S. Thompson [et al.] // *Acta Physiol. Scand.* 2003. Vol. 178, No 1. P. 61–72.
23. Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation / G. McKoy [et al.] // *J. Physiol.* 1999. Vol. 516, No Pt 2. P. 583–592.
24. Glass D. J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2005. Vol. 37, No 10. P. 1974–1984.
25. Glucose ingestion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans / M. A. Febbraio [et al.] // *J. Physiol.* 2003. Vol. 549, No Pt 2. P. 607–612.
26. Goldspink G. Cloning of local growth factors involved in the determination of muscle mass // *Br. J. Sports Med.* 2000. Vol. 34, No 3. P. 159–160.
27. Goldspink G. Gene expression in skeletal muscle // *Biochem. Soc. Trans.* 2002. Vol. 30, No 2. P. 285–290.
28. Goldspink G. Skeletal muscle as an artificial endocrine tissue // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 17, No 2. P. 211–222.
29. Goldspink G., Williams P., Simpson H. Gene expression in response to muscle stretch // *Clin. Orthop.* 2002. No 403. P. 146–152.
30. Growth factors in skeletal muscle regeneration / I. Husmann [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996. Vol. 7, No 3. P. 249–258.
31. Human dystrophin expression corrects the myopathic phenotype in transgenic mdx mice / D. J. Wells [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* 1992. Vol. 1, No 1. P. 35–40.
32. Identification of a novel stretch-responsive skeletal muscle gene (Smpx) / T. J. Kemp [et al.] // *Genomics*. 2001. Vol. 72, No 3. P. 260–271.
33. Impaired system A amino acid transport mimics the catabolic effects of acid in L6 cells / A. Bevington [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 32, No 8. P. 590–602.
34. Interaction between macrophages, TGF-beta1, and the COX-2 pathway during the inflammatory phase of skeletal muscle healing after injury / W. Shen [et al.] // *J. Cell. Physiol.* 2008. Vol. 214, No 2. P. 405–412.
35. Interleukin-15 decreases proteolysis in skeletal muscle: a direct effect / S. Busquets [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* 2005. Vol. 16, No 3. P. 471–476.
36. Interleukin-6 release from human skeletal muscle during exercise: relation to AMPK activity / C. MacDonald [et al.] // *J. Appl. Physiol.* 2003. Vol. 95, No 6. P. 2273–2277.
37. Jackson M. J. Reactive oxygen species and redox-regulation of skeletal muscle adaptations to exercise // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 2005. Vol. 360, No 1464. P. 2285–2291.
38. MacGregor J., Parkhouse W. S. The potential role of insulin-like growth factors in skeletal muscle regeneration // *Can. J. Appl. Physiol.* 1996. Vol. 21, No 4. P. 236–250.
39. Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects / B. K. Pedersen [et al.] // *Pflugers Arch.* 2003. Vol. 446, No 1. P. 9–16.
40. Owino V., Yang S. Y., Goldspink G. Age-related loss of skeletal muscle function and the inability to express the autocrine form of insulin-like growth factor-I (MGF) in response to mechanical overload // *FEBS Lett.* 2001. Vol. 505, No 2. P. 259–263.
41. Pette D. The adaptive potential of skeletal muscle fibers // *Can. J. Appl. Physiol.* 2002. Vol. 27, No 4. P. 423–448.
42. Pette D., Staron R. S. Transitions of muscle fiber phenotypic profiles // *Histochem. Cell. Biol.* 2001. Vol. 115, No 5. P. 359–372.
43. Regulation of skeletal muscle proteolysis by amino acids / D. Brochet [et al.] // *J. Ren. Nutr.* 2005. Vol. 15, No 1. P. 18–22.
44. Response and function of skeletal muscle heat shock protein 70 / Y. Liu [et al.] // *Front. Biosci.* 2006. Vol. 11. P. 2802–2827.
45. Skeletal muscle expression of LDH and monocarboxylate transporters in growing rats submitted to protein malnutrition / L. F. Jouaville [et al.] // *Eur. J. Nutr.* 2006. Vol. 45, No 6. P. 355–362.
46. Stretch-induced nitric oxide modulates mechanical properties of skeletal muscle cells / J. S. Zhang [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2004. Vol. 287, No 2. P. 292–299.
47. Tabarean I. V., Juranka P., Morris C. E. Membrane stretch affects gating modes of a skeletal muscle sodium channel // *Biophys. J.* 1999. Vol. 77, No 2. P. 758–774.
48. The role of fracture-associated soft tissue injury in the induction of systemic inflammation and remote organ dysfunction after bilateral femur fracture / P. Kobbe [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* 2008. Vol. 22, No 6. P. 385–390.
49. Vaughan M. B., Howard E. W., Tomasek J. J. Transforming growth factor-beta1 promotes the morphological and functional differentiation of the myofibroblast // *Exp. Cell. Res.* 2000. Vol. 257, No 1. P. 180–189.
50. Wolfe R. R. Regulation of skeletal muscle protein metabolism in catabolic states // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2005. Vol. 8, No 1. P. 61–65.

Рукопись поступила 29. 04. 11.

Сведения об авторе:

Стогов Максим Валерьевич — ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ, клинично-экспериментальный лабораторный отдел, в. н. с., д. б. н.