

УДК 577.3

ЗАПАЛЕННЯ ПРИ М'ЯЗОВІЙ ТРАВМІ: ПОШКОДЖУЮЧА ТА ВІДНОВЛЮВАЛЬНА ДІЯ

Чорноморець П.М., Нурищенко Н.Є.

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка
біологічний факультет, кафедра біофізики,
вул. Володимирська, 64, 01033, Україна*

Поступила в редакцію 23.05.2008

Травмування м'яза призводить до розвитку у ньому запального процесу, що супроводжується інфільтрацією вогнища нейтрофілами та макрофагами/моноцитами. Активовані фагоцити секретують вільні радикали, медіатори запалення та протеолітичні ферменти, що веде до подальшого порушення структури та функції м'яза. З іншого боку, фагоцитуючі клітини забезпечують очищення вогнища від клітинних решток та секрецію ряду ростових факторів, що є обов'язковими умовами для адекватної регенерації. Розуміння механізмів перебігу травматичного процесу та регенерації м'язової тканини є необхідним для пошуку ефективних методів терапії м'язової травми.

Ключові слова: : м'язи, запалення, регенерація, нейтрофіли, медіатори запалення, активні форми кисню.

Пошкодження м'яза є розповсюдженою патологією та може виникати унаслідок ряду причин, зокрема при м'язових дистрофіях, інфекційних захворюваннях, токсичних впливах, але у першу чергу – як результат прямого механічного ушкодження, тобто м'язової травми. Важливим наслідком м'язової травми є розвиток у тканині запального процесу.

Запуск та перебіг запалення у скелетному м'язі відбувається значною мірою аналогічно до процесів запалення у інших тканинах та органах. При пошкодженні м'яза спостерігається порушення структури не тільки м'язових волокон, але і капілярів та малих судин. Це призводить до контакту тромбоцитів, ендотеліоцитів, гладком'язевих клітин судинної стінки зі структурами позаклітинного матриксу та секреції цими клітинами ряду прозапальних медіаторів: простагландинів, TGF β (transforming growth factor), E-селектину, інтерлейкінів IL-1 та IL-8, MCP1 (monocyte chemoattractant protein) тощо [1,2,3].

Специфічною особливістю м'язового запалення є здатність самих м'язових волокон до секреції медіаторів запалення. Зокрема, для волокон показано експресію таких медіаторів як IL-1 β , TNF- α (tumor necrosis factor), IL-6, IL-8, TGF- β 1, LIF (leukemia inhibitory factor), HIF-1 β (hypoxia-inducible factor), GM-CSF (granulocyte monocyte colony-stimulating factor), MCP1. Всі ці медіатори є хемотактичними агентами для нейтрофілів, моноцитів та інших імунокомпетентних клітин, тому у відповідь на їх секрецію відбувається міграція лейкоцитів до

пошкодженої ділянки м'яза та розвиток запалення [2,3,4,5,6].

Окремо слід відзначити дію IL-6. Це широко розповсюджений цитокін, що відповідає за регуляцію та координацію імунної відповіді. IL-6 секретується багатьма типами клітин, зокрема моноцитами/макрофагами, нейтрофілами, фібробластами, ендотеліоцитами. Також цей цитокін називають "відповідальним за запалення міокіном", оскільки він секретується і безпосередньо м'язовими волокнами при нормальній м'язовій активності та при травмі. IL-6 справляє як прозапальну, так і протизапальну дію, в залежності від фази запального процесу. На початкових етапах він може відповідати за запуск запалення та розвиток вторинного пошкодження тканини, на завершальних етапах – брати участь у регулюванні процесів регенерації [7,8].

У процесі м'язового запалення беруть участь цілий ряд клітин та гуморальних факторів, серед яких: фактори плазми крові, тромбоцити, ендотеліоцити та гладком'язеві клітини судинної стінки, фібробласти, нервові закінчення, тучні клітини, Т-лімфоцити, NK-лімфоцити, нейтрофіли та система мононуклеарних фагоцитів, а також власне волокна скелетних м'язів. Однак вважається, що ключову роль як у регуляції запалення м'яза, так і в інших пов'язаних із запаленням процесах, беруть фагоцитуючі клітини: нейтрофіли, а також моноцити та резидентні макрофаги [1,2].

Міграція нейтрофілів до пошкодженого м'язу, а також посилений їх вихід із кісткового мозку спостерігається вже через 60-90 хвилин після травми. Пік активності нейтрофілів припадає переважно на

час 24 год після травми або 48-72 год після серії ексцентричних скорочень [3,4,9,10,11,12].

Ключовим аспектом активності нейтрофілів є продукція активних форм кисню (АФК) та відповідний розвиток процесів вільнорадикального окиснення у локусі запалення. Це веде до подальшого пошкодження структури м'яза. Таким чином розрізняють *первинне пошкодження* м'яза (власне забиття чи розтягнення) та *вторинне пошкодження* внаслідок процесів вільнорадикального окиснення в тканині [1,2,3,7,8,9,10].

Здатність нейтрофілів до пошкодження м'язової тканини показано на моделі ішемії/реперфузії, де м'яз залишається фактично інтактним, а єдиною причиною порушення структури та функції волокон виступають нейтрофіли. Ключову пошкоджуючу роль вільнорадикальних процесів продемонстровано у дослідженнях із застосуванням антитіл до рецепторів CD11b, активація яких викликає "метаболический вибух" у нейтрофілах. Продемонстровано суттєво менше пошкодження травмованого м'яза у випадку, коли нейтрофіли не здатні до продукування активних форм кисню [10].

Окрім прямої пошкоджувальної дії, АФК є також потужним фактором регуляції запалення. Зокрема, вони стимулюють хемотаксис імунокомпетентних клітин, під їх впливом відбувається активація молекул адгезії, зміни у кількості мембранних рецепторів до цитокінів, секреція ряду цитокінів через активацію редокс-чутливого транскрипційного фактору NF- κ B та відповідних регуляторних каскадів. Ці регуляторні впливи сприяють подальшому підвищенню вираженості запального процесу [1,2,7,8,10].

Активовані нейтрофіли крім активних форм кисню секретують також ряд ферментів, що розщеплюють білки позаклітинного матриксу. Це також може призводити до порушення структури тканини. Аналогічну активність справляють у вогнищі запалення також і ферменти моноцитів/макрофагів [1,2,7,8].

Оскільки запальний процес призводить до вторинного пошкодження травмованого м'яза, традиційним підходом до терапії м'язової травми є пригнічення запалення із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Препарати даної групи є інгібіторами ферменту циклооксигенази та зменшують секрецію простагландинів – однієї з ключових груп прозапальних медіаторів. Вважається, що така протизапальна терапія дозволяє зменшити вторинне пошкодження м'яза та сприяє його подальшому відновленню [13].

Однак, відомо, що наслідком діяльності нейтрофілів та системи мононуклеарних фагоцитів є не лише вторинне пошкодження м'яза, але і звільнення вогнища запалення від фрагментів пошкоджених клітин та білків позаклітинного матриксу (так звана скавенджер-функція фагоцитарної системи), що є необхідною передумовою для наступної регенерації тканини.

Тобто, позаклітинний лізис тканини у вогнищі запалення слід розглядати скоріше не як розвиток вторинного пошкодження, а як підготовку даного локусу до процесів регенерації. Крім того, існують припущення, що нейтрофіли можуть секретувати специфічні ростові фактори, що стимулюють регенерацію тканини. Активні форми кисню, що виступають медіаторами запалення, можуть також бути необхідними для наступної нормальної регенерації м'язової тканини. Імовірно, регенеративна та органопротективна дія нейтрофілів не обов'язково пов'язана із розвитком запалення та вторинним пошкодженням м'яза, оскільки при пасивному розтягненні та концентричних скороченнях спостерігається безсимптомна (без вторинного пошкодження) інфільтрація м'яза нейтрофілами, що тим не менш ефективно впливає на процеси адаптації м'язу до навантажень [1,2,7,8,12].

Якщо значення нейтрофілів для нормальної регенерації м'язу і залишається спірним, роль макрофагів у цьому процесі є безумовно позитивною. Показано, що у мутантних мишей, дефіцитних за CCR2, що є рецептором до MCP-1, спостерігаються порушення міграції моноцитів до вогнища запалення, схильність до хронізації запалення та супутнє порушення регенерації м'язової тканини [14]. Достеменні механізми впливу системи мононуклеарів досі не вивчені, однак відомо, що макрофаги секретують ряд ростових факторів: інтерферон IFN α , LIF, bFGF (fibroblast growth factor), TGF- β 1, VEGF (vascular endothelial growth factor), тромбоспондин тощо. Нормальна активність системи мононуклеарних фагоцитів є необхідною для активації та міграції клітин-сателітів і наступного відновлення м'язового волокна [1,2,12].

Показано, що регенерація та ріст м'язу регулюється також і лімфоцитами. Зокрема, активація T-клітин та секреція NFAT (nuclear factor of activated T-cells) та IL-4 забезпечує прискорений ріст м'язової тканини [1,15].

Таким чином, гостре запалення при травмі є фізіологічно нормальним процесом, що забезпечує не тільки звільнення вогнища від фрагментів пошкодженої тканини, але і регуляторну підтримку наступної регенерації м'яза (рис.). Відповідно, виникає питання доцільності прямої протизапальної терапії при м'язовій травмі.

В дослідженні [13] показано, що застосування НПЗП не впливає на результати довгострокової (24-48 днів) регенерації м'яза: відновлення ультраструктури та сили є однаковим при дії препаратів та без лікування. Таким чином, якщо препарати і зменшують вторинне пошкодження м'язу при запаленні, цей ефект маскується наступним інгібуванням нормальної регенерації м'язу. При застосуванні великих доз НПЗП показано аномальну регенерацію м'язових волокон з формуванням дефектної їх структури.

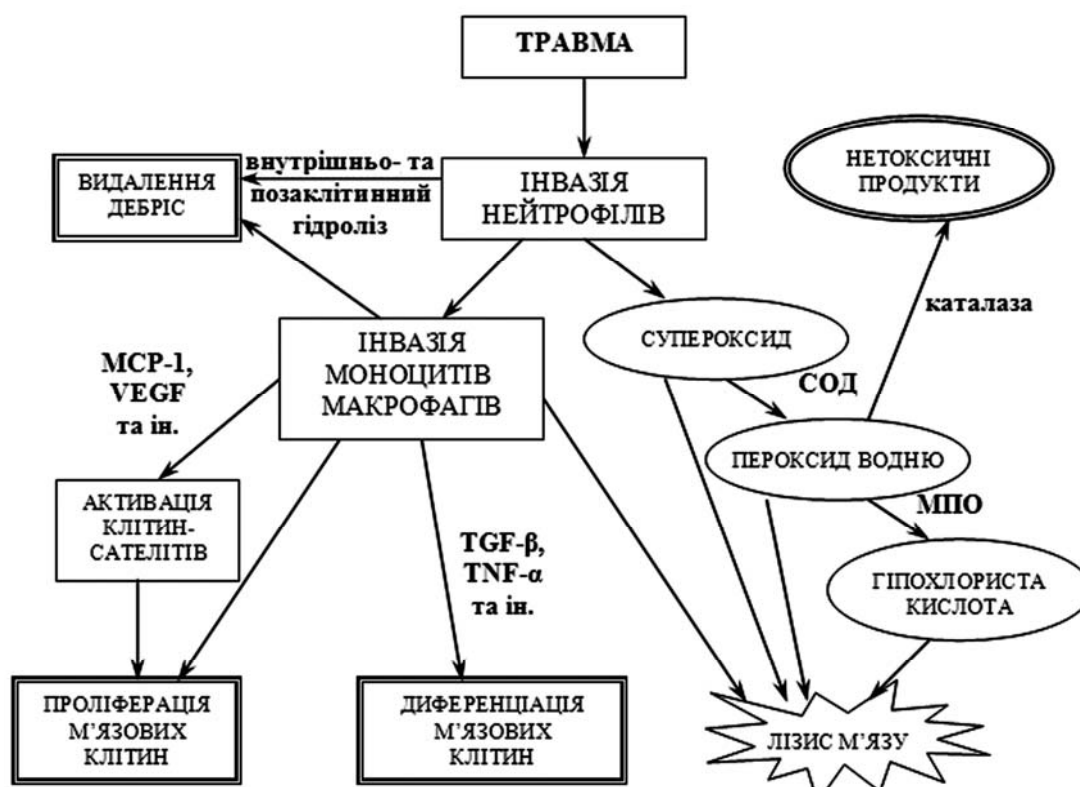


Рис. Схема перебігу запалення та регенерації при м'язовій травмі.

Примітки: СОД – супероксиддисмутаза; МПО – мієлопероксидаза; MCP – monocyte chemoattractant protein; VEGF – vascular endothelial growth factor; TGF – transforming growth factor; TNF – tumor necrosis factor.

Тому надзвичайно актуальною проблемою в терапії м'язової травми є пошук терапевтичних засобів, які б справляли протективну дію та зменшували вторинне пошкодження м'яза вільними радикалами – але при цьому не перешкоджали його нормальній регенерації. Одним із таких засобів може бути терапевтичний ультразвук (УЗ) низької інтенсивності (0,1-2 Вт/см²). Показано, що УЗ таких параметрів справляє модулюючу дію на перебіг запалення, позитивно впливає на активність антиоксидантної системи, стимулює регенерацію тканин, сприяє розм'якшенню фіброзних структур та їх заміщенню органоспецифічними клітинами [16,17,18,19,20 та ін.]. Встановлено [21], що УЗ інтенсивністю 0,2 Вт/см² позитивно впливає на перебіг вільнорадикальних процесів та активність антиоксидантної системи у травмованому м'язі, що робить цей метод перспективним у терапії м'язової травми.

ВИСНОВКИ

При пошкодженні м'язу внаслідок механічної травми в тканині розвивається запальний процес. Запуск запалення забезпечується як унаслідок контакту з кров'ю порушених структур тканини, так і завдяки здатності самих м'язових волокон до секреції запальних медіаторів (у першу чергу ІЛ-6, а також ІЛ-1β, TNF-α, ІЛ-8, TGF-β1 та інші).

Ключовими клітинами, що беруть участь у м'язовому запаленні, є нейтрофіли та моноцити/макрофаги.

Секреція активних форм кисню нейтрофілами, а також гідролітичних ферментів нейтрофілами та моноцитами/макрофагами призводить до вторинного пошкодження м'язової тканини. Однак пряме медикаментозне пригнічення запалення є недоцільним, оскільки активовані фагоцити забезпечують очищення вогнища запалення від дебрис (скавенджер-функція), а також секретують ряд регуляторних речовин, необхідних для адекватної регенерації тканини.

У якості альтернативного підходу до терапії м'язового запалення може бути застосований ультразвук низької інтенсивності. У ряді досліджень продемонстровано здатність цього фізичного фактора до нормалізації перебігу запальних процесів та регенерації у різних органах.

Література

1. Scott A., Khan K.M., Roberts C.R., Cook J.L., Duronio V. What do we mean by the term "inflammation"? A contemporary basic science update for sports medicine // Br. J. Sports Med. – 2004. – Vol.38. – P. 372-380.
2. Tidball J.G. Inflammatory processes in muscle injury and repair // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2005. – Vol.288. – P. R345 - R353.

3. *Tsvitse S.K. et al.* Mechanical loading and injury induce human myotubes to release neutrophil chemoattractants // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. C721-C729.
4. *Malm C. et al.* Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 556. – P. 983-1000.
5. *Nehlsen-Cannarella S.L. et al.* Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – P. 1662-1667.
6. *Nieman D.C. et al.* Cytokine change after a marathon race // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 91. – P. 109-114.
7. *Toumi H., Best T.M.* The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? // *Br. J. Sports Med.* – 2003. – Vol. 37. – P. 284-286.
8. *Toumi H., F'guyer S., Best T.M.* The role of neutrophils in injury and repair following muscle stretch // *J. Anat.* – 2006. – Vol. 208. – P. 459-470.
9. *Best T.M. et al.* Free radical activity, antioxidant enzyme, and glutathione changes with muscle stretch injury in rabbits // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – P. 74-82.
10. *Brickson S. et al.* M1/70 attenuates blood-borne neutrophil oxidants, activation, and myofiber damage following stretch injury // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95. – P. 969-976.
11. *McLoughlin T.J. et al.* Inflammatory cells in rat skeletal muscle are elevated after electrically stimulated contractions // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 94. – P. 876-882.
12. *Pizza et al.* Muscle inflammatory cells after passive stretches, isometric contractions, and lengthening contractions // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 92. – P. 1873-1878.
13. *Vignaud A. et al.* Effect of anti-inflammatory and antioxidant drugs on the long-term repair of severely injured mouse skeletal muscle // *Exp. Physiol.* – 2005. – Vol. 90. – P. 487-495.
14. *Warren G.L. et al.* Chemokine receptor CCR2 involvement in skeletal muscle regeneration // *FASEB Journal.* – 2005. – Vol. 19. – P. 413-415.
15. *Fornaro M. et al.* SHP-2 activates signaling of the nuclear factor of activated T cells to promote skeletal muscle growth // *J. Cell. Biol.* – 2006. – Vol. 175. – P. 87-97.
16. *Schortinghuis J., Stegenga B., Raghoobar G.M., de Bont L.G.M.* Ultrasound stimulation of maxillofacial bone healing // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – 2003. – Vol. 14. – P. 63-74.
17. *Bertuglia S., Giusti A., Picano E.* Effects of diagnostic cardiac ultrasound on oxygen free radical production and microvascular perfusion during ischemia reperfusion // *Ultrasound in Med. & Biol.* – 2004. – Vol.30. – No.4. – P. 549-557.
18. *Busse J.W., Bhandari M., Kulkarni A.V., Tunks E.* The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis // *Canadian Medical Association Journal.* – 2002. – Vol. 166. – P. 437-441.
19. *Freitas L.S et al.* Effect of therapeutic pulsed ultrasound on parameters of oxidative stress in skeletal muscle after injury // *Cell. Biol. Int.* – 2007. – No.5. – P. 482-488.
20. *Нурищенко Н.Е., Мирошниченко Н.С.* Влияние ультразвука терапевтических интенсивностей на содержание малонового диальдегида, глутатиона и активность миелопероксидазы при экспериментальном воспалении // *Фізика живого.* – 2004. – Т.12. – No.1. – С.73-81.
21. *Чорноморець П.М., Нурищенко Н.С., Мирошниченко М.С., Клепко А.В.* Вплив ультразвуку на вільнорадикальне окиснення в скелетних м'язах при їх травмуванні // *Фізика живого.* – 2007. – Т.15. – No.2 – С.73-76.

ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ТРАВМЕ: ПОВРЕЖДАЮЩАЯ И ВОССТАНАВЛИВАЮЩАЯ РОЛЬ

Чорноморець П.М., Нурищенко Н.Е.

Травмирование мышцы приводит к развитию воспалительного процесса, сопровождающегося инфильтрацией очага нейтрофилами и макрофагами/моноцитами. Активированные фагоциты секретируют свободные радикалы, медиаторы воспаления и протеолитические ферменты, что приводит к дополнительному нарушению структуры и функции мышцы. С другой стороны, фагоцитирующие клетки обеспечивают очищение воспалительного очага от клеточных остатков и секрецию ряда ростовых факторов, что является обязательными условиями для адекватной регенерации. Понимание механизмов течения травматического процесса и регенерации необходимо для поиска эффективных методов терапии мышечной травмы.

Ключевые слова: мышцы, воспаление, регенерация, нейтрофилы, медиаторы воспаления, активные формы кислорода.

INFLAMMATION IN MUSCLE TRAUMA: INJURING AND REPAIRING ROLES

Chornomoretz P.M., Nurishchenko N.E.

Muscle trauma results in inflammation that is associated with neutrophil and macrophage/monocyte infiltration. Activated phagocytes secrete free radicals, inflammatory mediators and proteolytic enzymes that leads to additional structural and functional injury. On the other hand phagocytes provide scavenging of inflammatory locus and secretion of growth factors: both functions are required for proper recovery. Understanding of trauma and repairing process mechanisms is necessary for developing of effective therapeutic methods.

Key words: muscle, inflammation, repair, neutrophil, inflammatory mediators, reactive oxygen species.