

Енергозабезпечення серця та скелетних м'язів за фізичних навантажень: мітохондріальний вектор

Л.М. Гуніна¹, І.Ф. Бєленічев², К.В. Розова³, Ю.О. Атаман⁴,
В.Л. Войтенко⁴, В.В. Безугла¹

¹Національний університет фізичного виховання та спорту України, Київ; gulina.sport@gmail.com;

²Запорізький медичний університет;

³Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;

⁴Сумський державний університет

В оглядовій роботі з позицій визначення механізмів енергозабезпечення під час інтенсивних фізичних навантажень та необхідності прискорення процесу ресинтезу АТФ розглянуто метаболічні шляхи утворення енергії та окреслено можливі напрямки інтенсифікації цього процесу. Найважливішими для спортсмена системами, які лімітують фізичну працездатність, є серцево-судинна та м'язова, саме тому акцент зроблено на енергопродукуванні в міокардіоцитах і міоцитах. Для фізичної роботи потрібен ресинтез АТФ, який здійснюється за рахунок реакцій різних типів, під час яких виділяється енергія в анаеробних та аеробних реакціях із залученням запасів креатинфосфату і АДФ, що містяться в м'язових тканинах. Дуже важливими є функціональні наслідки змін мітохондріальної структури, пов'язані з різними конфігураціями мітохондрій і мітохондріуму в цілому – збільшення кількості органел, зростання щільності крист, нормалізація структурно-функціонального стану внутрішньої мембрани та її захист від окисного стресу та робочої гіпоксії, які притаманні інтенсивним фізичним навантаженням. В цілому, численні метаболічні процеси в міокарді, що властиві інтенсивним фізичним навантаженням, зазнають негативних зрушень при подальшій активізації спортсменів. Це супроводжується погіршенням енергоутворення через виникнення вторинних патофізіологічних і біохімічних перебудов і зменшення контрактильної здатності серця, а, відповідно, й зниження доставки кисню до працюючих м'язів спортсмена. Одним із шляхів корекції енергодефіциту, який виникає за тривалих та інтенсивних фізичних навантажень, повинне бути використання екзо- або ендогенних речовин, що беруть участь в енергетичному обміні.

Ключові слова: фізичні навантаження; серце; енергія; мітохондрія; міокардіоцити; скелетні м'язи; АТФ; гіпоксія.

ВСТУП

З розвитком метаболічного напрямку досліджень при фізичних навантаженнях виникла можливість вивчення процесів енергозабезпечення м'язової та серцевої діяльності як основних чинників, що лімітують зростання фізичної працездатності спортсменів. Особливо активно стали поглиблюватися уявлення про роль порушень клітинної енергетики у динаміці найрізноманітніших процесів, що є системними для функціону-

© Л.М. Гуніна, І.Ф. Бєленічев, К.В. Розова, Ю.О. Атаман, В.Л. Войтенко, В.В. Безугла

вання організму [1]. Продукування енергії та енергообмін в клітинах здійснюється за рахунок мітохондрій, що є головними органами енергозабезпечення [2], а їх функціональну активність, насамперед, забезпечує внутрішня мембрана, яка містить компоненти електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ) й зворотну H^+ -АТФазу [3].

Характер адаптивних перебудов у м'язак у динаміці тренувального процесу багато в чому визначається інтенсивністю нарощування обсягу фізичних навантажень.

Виділяють два типи адаптивної гіпертрофії в тканинах, зокрема в м'язових волокнах – «раціональний» і «нераціональний». Перший пов'язаний зі збільшенням кількості структур, які забезпечують підсилення функціонування тканини. Так, у скоротливих м'язах відзначається збільшення кількості міофібрил, у міоцитах та кардіоміоцитах – мітохондрій, які задовольняють підвищені потреби в енергії. Другий тип характеризується високою швидкістю наростання обсягу навантажень, які виконуються, внаслідок чого включається програма швидкого нарощування функціональних можливостей організму, котра проходить в умовах дефіциту енергії та здійснюється в основному за рахунок збільшення розмірів органел клітини [4], зокрема, мітохондрій [5]. Але систематизованих даних з цього питання і нині недостатньо для цілісного сприйняття суті важливої для теорії та практики як фізіології навантажень, так й для практики спортивної підготовки. Тому нам важливо було проаналізувати та узагальнити існуючі у сучасній світовій літературі дані щодо тонких механізмів, які опосередковують енергетичне забезпечення роботи міокарда та скелетних м'язів під час інтенсивних фізичних навантажень.

Загальні погляди на енергозабезпечення м'язової діяльності у спорті.

Головною функцією мітохондрій є перетворення молекул поживних речовин на енергію у формі аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) через процес окисного фосфорилування [8], саме тому їх часто називають «енергетичними станціями» клітини. Перетворення біологічної енергії в мітохондріях здійснюється за допомогою мембранних білкових комплексів дихального ланцюга (рисунок) та мітохондріальної АТФ-синтази у внутрішніх мембранних кристах [9].

У спеціалізованих клітинах мітохондрії зосереджені в тих ділянках, де є найбільша

потреба в енергії: наприклад, у м'язових клітинах велика їх кількість знаходиться вздовж робочих елементів – скорочувальних фібрил (саркомерів), в серцевому м'язі – безпосередньо в кардіоміоцитах. Саме у мітохондріях на кристах відбувається найважливіша для клітинної біоенергетики реакція – фосфорилування АДФ з утворенням АТФ за рахунок енергії окиснення органічних сполук молекулярним киснем [10], і цей погляд залишається стабільним протягом більш ніж тридцяти років – з часів досліджень, проведених професором Марією Кондрашовою [11].

АТФ є універсальним джерелом енергії, який відіграє провідну роль у забезпеченні життєдіяльності організму. Відомо, що застосування екзогенної форми АТФ дає змогу поповнювати енергетичні ресурси організму, сприяє адаптації до інтенсивних фізичних навантажень, покращуючи результативність тренувань та швидкість відновлення організму спортсменів. Однак через дуже короткий період напіврозпаду в крові виникає проблема складності доставки АТФ до клітин. Під час екзогенного надходження до організму АТФ швидко руйнується під дією позаклітинних ензимів до АДФ, а згодом – до АМФ й аденозину [12, 13]. Крім того, АТФ, як й інші гідрофільні аніони, не може потрапити до клітини через плазматичну мембрану [14].

Енергозабезпечення м'язової роботи у динаміці фізичних навантажень здійснюється, головним чином, за рахунок трьох шляхів ресинтезу АТФ: креатинфосфатного (алактатного), гліколітичного (лактатного) і аеробного (тканинного дихання, або окиснювального фосфорилування) [15]. Залежно від домінування того чи іншого шляху ресинтезу АТФ в енергозабезпеченні роботи, яку виконують, виділяють три компоненти працездатності: алактатна, лактатна та аеробна [16].

Вміст АТФ у м'язах дуже незначний, і його достатньо для забезпечення високоін-

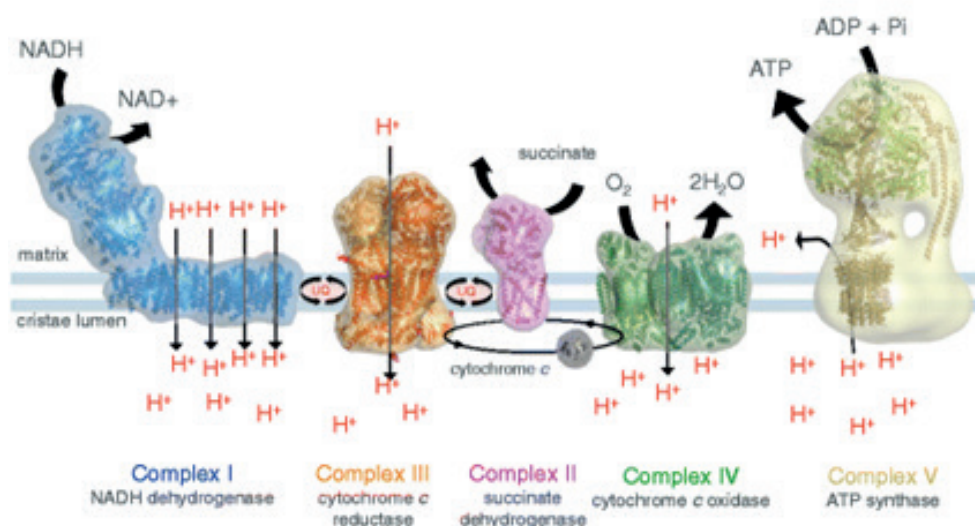
тенсивної роботи лише протягом 1-2 с. Для продовження роботи необхідний ресинтез АТФ, який відбувається за рахунок реакцій різних типів, під час перебігу яких виділяється енергія. Поповнення запасів АТФ у м'язах дає змогу підтримувати постійний рівень його концентрації, необхідний для повноцінного м'язового скорочення. Істотне зниження вмісту АТФ може спостерігатися тільки на початку високоінтенсивної роботи у зв'язку з визначеною інертністю процесів, внаслідок яких виникає енергія, або при явній втомі в момент відмови від роботи, коли системи енергозабезпечення вже неспроможні підтримувати необхідний вміст АТФ [17]. Ресинтез останнього забезпечується в анаеробних і аеробних реакціях із залученням як енергетичні джерела запасів креатинфосфату і АДФ, що містяться в м'язових тканинах, а також багатих на енергію субстратах [16]. Від інших клітинних органел мітохондрії відрізняє наявність власної ДНК, що визначає їх здатність до авторепродукції. Мітохондріальна ДНК кодує 13 з 83 поліпептидів, представлених у дихальному ланцюзі [18, 19].

Погляд на мітохондрії з позиції енергозабезпечення м'язової діяльності.

Кількість мітохондрій в клітині становить від 50 до 1000 [2] і до 2000 [20], які займають приблизно 1/5 повного об'єму еукаріотної клітини. За тривалих навантажень помірної інтенсивності кількість мітохондрій у клітинах м'язової та серцевої тканини може суттєво зростати [21, 22] і, особливо, при одночасній обґрунтованій фармакологічній підтримці [23].

Мітохондрії є ключовими детермінантами функціонального стану клітин організму при фізичних навантаженнях. Однак функціональна їх роль варіюється від клітини до клітини залежно від відносних потреб у розподілі енергії, біосинтезі метаболітів та/або передачі сигналів. Щоб підтримати специфічні потреби різних типів клітин, функціональну здатність мітохондрій можна частково оптимізувати модуляцією структури цих органел у кількох різних просторових масштабах. Дуже важливими є функціональні наслідки змін мітохондріальної структури з акцентом на фізіологічні компроміси, пов'язані з різними конфігураціями мітохон-

Mitochondrial respiratory chain complexes



Мембранні білкові комплекси дихального ланцюга (цит. за [9])

дрій. У середині мітохондрії збільшення кількості крист у внутрішній мембрані покращує здатність до утворення енергії та передачі сигналів, опосередкованих вільними радикалами. Але цей процес може відбуватися й за рахунок матричного простору, де знаходяться ферменти, важливі для біосинтезу метаболітів і передачі сигналів. Електрична ізоляція окремих крист, імовірно, забезпечить захисний механізм для обмеження проявів дисфункції всередині мітохондрії, але також може сповільнити час реакції на збільшення потреби клітинної енергії. Окремі мітохондрії, що мають відносно більшу площу поверхні, найчастіше полегшують взаємодію з цитозолем або іншими органелами, але видалення через мітофагію може бути дорожчим (енергетично) через потребу в більших мембранах фагофорів. У масштабі мережі велика, стабільна мітохондріальна сітка (мітохондріон) може забезпечити структурний шлях для розподілу енергії та комунікації на великі відстані, а також дає змогу швидко локалізувати дисфункцію. Високодинамічні мітохондріальні мережі дають можливість часто обмінюватися компонентами і «спілкуватися», але потребують постійного ремоделювання клітини для забезпечення руху мітохондрій. Утворення місць контакту між мітохондріями та кількома іншими органелами забезпечує механізм спеціалізованої комунікації та прямого перенесення вмісту між органелами. Однак збільшення кількості місць контакту між мітохондріями та будь-якою такою органелою зменшує площу поверхні мітохондрій, доступну для місць контакту з іншими органелами, а також для обміну метаболітами з цитозолем. Хоча точні механізми, що керують скоординованими багатомасштабними конфігураціями мітохондрій, які спостерігаються в різних типах клітин, ще не з'ясовані, зрозуміло, що структура мітохондрій адаптована на кожному рівні для оптимізації мітохондріальної функції при задоволенні конкретних потреб клітин [24].

Високорегульовані процеси мітохондріального злиття (з'єднання), поділу (розділення) і переносу мітохондрій, які разом називають «мітохондріальною динамікою», визначають специфічну морфологію клітинного типу, внутрішньоклітинний розподіл та активність цих критичних для життєдіяльності клітин будь-якої тканини органел [25]. Мітохондрії мають вирішальне значення для здійснення скорочувальної функції серця, а їх структурні та функціональні аномалії сприяють розвитку низки поширених серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертрофію хронічного фізичного перенапруження у спортсменів [26]. Вважається, що саме мітохондріальна дисфункція є ключовим фактором у розвитку та прогресуванні гіпертрофії серця [27]. Початок мітохондріальної дисфункції та механізми, що лежать в основі розвитку гіпертрофії серця, вивчені до цього часу далеко не остаточно. Показано, що у спричиненій перевантаженням гіпертрофії мітохондріальна дисфункція, залежна від ензиму НАДФ: убіхінон-оксидоредуктази (S1-Ndufs1-), відіграє ключову роль [28].

Тісно збалансовані процеси злиття і поділу мітохондрій визначають кількість, морфологію та активність цих багатофункціональних органел. Хоча внутрішньоклітинна архітектура зрілих кардіоміоцитів значно обмежує мітохондріальну динаміку, цей процес відбувається в серці дорослої людини; при цьому модулюються численні мітохондріальні функції, починаючи від виробництва енергії та активних форм кисню до гомеостазу Ca^{2+} і загибелі клітин, даючи змогу серцю належним чином реагувати на потреби організму. Жорстко контрольований баланс між злиттям і поділом є надзвичайно важливим у кардіоміоцитах, які потребують енергії. Зсув у бік поділу призводить до фрагментації мітохондрій, тоді як у бік злиття – до утворення збільшених мітохондрій і до з'єднання пошкоджених із здоровими органелами. Mfn1, Mfn2 і OPA1 є основними механізмами, що сприяють прискоренню процесу злиття міто-

хондрій, тоді як Drp1, Fis1, Mff і MiD49/51 є основними компонентами механізму поділу цих субклітинних органел [26]. Усе більше даних свідчить про те, що фактори злиття/поділу в кардіоміоцитах дорослої людини відіграють важливу неканонічну роль у функціонуванні серця, передачі сигналів Ca^{2+} , контролю якості мітохондрій і неконтрольованого апоптозу клітин. Порушення цього складного ланцюга викликає дисфункцію кардіоміоцитів і їхню смерть, що сприяє ураженню серця, яке завершується серцевою недостатністю [29]. Фармакологічна спрямованість компонентів цієї складної мережі може бути новим терапевтичним методом профілактики і лікування серцевої недостатності, в тому числі, у спортсменів [25].

Важливо зазначити, що в утворенні мітохондріальної енергії, скороченні та навіть апоптозі цих органел ключову роль відіграє Ca^{2+} . Застосування мітохондріальних Ca^{2+} -націлених флуоресцентних зондів продемонструвало, що мітохондріальні Ca^{2+} -перехідні процеси синхронізовані з потоками цього іона, що відбуваються в саркоплазматичному ретикулумі (СР). Наявність спеціалізованих білків, які прив'язують останній до мітохондрій, забезпечує локальний потік Ca^{2+} між цими органелами. Крім того, зв'язок між СР та мітохондріями впливає двояко на їхню функціональність. Поглинання позаклітинного Ca^{2+} через мітохондріальний уніплекс є важливим для виробництва АТФ і підтримання контрольованих концентрацій активних форм кисню для належної передачі сигналів у клітинах. І навпаки, мітохондріальний АТФ визначає належне функціонування білків, які зв'язують Ca^{2+} у СР, що забезпечує достатню кількість іонізованого кальцію в мітохондріях. Останні дані свідчать про те, що змінені Ca^{2+} -залежні білки СР, такі як рецептори ріанодину та Ca^{2+} -помпа АТФази СР/ЕР, мають велике значення у підтримці збудливості серцевої мембрани, що може ініціюватися та посилюватися при дисфункції мітохондрій. Ця визначена роль

мітохондрій міокардіоцитів дає змогу розробити нові терапевтичні підходи, спрямовані на запобігання аритмії при серцевих захворюваннях [30]. Її патологія міокарда у разі понадінтенсивних фізичних навантажень не є виключенням, оскільки в цитованій науковій праці описаний універсальний механізм.

Фізіологічні та біохімічні механізми порушення функціонування мітохондрій при енергозабезпеченні за інтенсивних фізичних навантажень та підходи до корекції цього процесу.

Мітохондріальне та окиснювальне фосфорилування пов'язані неповністю, оскільки протони, які переміщені в міжмембранний простір специфічними дихальними комплексами електронно-транспортного ланцюга, можуть повернутися до мітохондріальної матриці незалежно від АТФ-синтази – процесу, відомого як «проходження, або «просочування протонів», що генерує тепло замість АТФ [31].

Проходження протонів через внутрішню мітохондріальну мембрану є важливим механізмом розсіювання енергії, на який припадає до 25% базової швидкості метаболізму. Встановлено, що утворення мітохондріального супероксиду значною мірою залежить від градієнта протонів у ізолюваних мітохондріях. Мітохондріальні роз'єднувальні білки здатні знижувати ефективність окиснювального фосфорилування та беруть участь у контролі формування мітохондріальної активної форми кисню (АФК, або англ., що частіше використовується у науковій літературі, ROS – reactive oxygen species). Було доведено, що мітохондріальні роз'єднувальні білки, які існують не тільки у м'язовій тканині, але й у міокарді, захищають мітохондрії від окиснювального впливу, уповільнюючи утворення АФК [31]. Окиснювальне пошкодження мітохондрій сприяє розвитку широкого спектра патологій, включаючи серцево-судинні порушення [32, 33], оскільки мітохондріальний дихальний ланцюг є важливим джерелом АФК –

супероксиду та перекису водню [34].

За нормальних умов на клітинному та субклітинному рівні існування організму основними субстратами для утворення енергії в кардіоміоцитах служать вільні жирні кислоти, які забезпечують від 60 до 80% синтезу АТФ (переважно при аеробному механізмі) [35], і глюкоза (20–40% синтезу АТФ – переважно при анаеробному шляху утворення енергії) [36] та підтримують скорочувальну функцію міокарда [37]. Під впливом різних факторів вид енергетичного субстрату, який використовується кардіоміоцитами, може змінюватися [38, 39].

Між доставкою кисню до кардіоміоцитів і потребою в ньому міокарда існує певний баланс, що забезпечує нормальний метаболізм і, отже, виконання клітинами серця їх функцій [40, 41]. Мітохондрії міокардіоцитів мають певну локалізацію в клітині, характерну для функціонування такого енерговитратного органа, як серце. При зміні умов існування клітини, відбуваються значні модуляції в елементах цитоскелета, що забезпечують переміщення мітохондрій в ділянки, де дифузія O_2 полегшена [42].

У клітинах ішемізованого міокарда гальмується процес окиснення глюкози з одночасним підвищенням використання жирних кислот [43, 44]. У разі браку кисню піруват перетворюється в лактат, оскільки не може пройти всі етапи окисного декарбоксілювання в мітохондріях [45]. Накопичення лактату в цитоплазмі призводить до формування ацидозу внутрішньоклітинного середовища і порушення здатності кардіоміоцитів до розслаблення і скорочення [46]. Здатність міокарда окиснювати молочну кислоту (лактат) має велике біологічне значення. Використання лактату як джерела енергії дає змогу довше підтримувати в крові необхідну концентрацію глюкози. Окиснення лактату в серцевому м'язі також сприяє нормалізації кислотно-лужного балансу, оскільки при цьому в крові знижується концентрація молочної кислоти [47].

В умовах нестачі кисню на β -окиснення вільних жирних кислот припадає основна частина аеробного синтезу АТФ, що у разі ішемії вимагає великих витрат кисню [48]. У зв'язку з цим гіпоксичний (а потім й ішемічний) стан будь-якого генезу спричинює утворення надлишку вільних жирних кислот і ацетил КоА, які пригнічують функціонування піруват-дегідрогеназного комплексу, і призводить до подальшого роз'єднання процесів гліколізу і окисного декарбоксілювання, а також до активації вільнорадикального окиснення [40]. Внаслідок цього збільшується утворення вільнорадикальних АФК, здатних пошкоджувати ліпіди мембран, відбувається додаткове ушкодження функціонально важливих білків, зокрема цитохромного дихального ланцюга і міоглобіну, нуклеїнових кислот та інших структур та молекул, які входять до кардіоміоцитів [49]. Існують переконливі докази того, що центральна роль продукції АФК у подальшому розвитку апоптозу і некрозу належить мітохондріям, змінам проникності їх мембран через формування специфічного комплексу мітохондріальних пор та ініціювання мітоптозу. Первинним джерелом АФК виявляються мітохондрії, які мають важливе значення в енергетичному забезпеченні клітини. АФК, особливо супероксид, утворюються в умовах ішемії та гіпоксії в так званих «паразитарних реакціях» та у початковій ланці дихального ланцюга мітохондрій ($CoQH_2$ -НАД⁺) за участю НАДН- $CoQH_2$ -редуктази, активність якої підвищується при блокаді цитохрому мембрани мітохондрій на тлі зростання вмісту відновлених флавінів. Крім супероксиду ключова роль у розвитку мітохондріальних порушень та апоптозу належить оксиду азоту (NO) та його більш агресивній формі – пероксинітриту [50, 51].

Клітинний ацидоз, локальне запалення і пероксидація, порушення іонної рівноваги, зменшення синтезу АТФ лежать в основі розвитку електрофізіологічної та функціональної дисфункції міокарда [52, 53]. Якщо

ішемія зберігається більш тривалий час, то настає пошкодження мітохондріальних мембран, активізація лізосомальних ферментів і загибель кардіоміоцитів [54, 55].

Збільшення навантаження на серце при напруженій м'язовій діяльності призводить до формування гіпоксичного стану, а саме до гіпоксії навантаження, яка характеризується перерозподілом та збільшенням енергетичних, метаболічних, структурних ресурсів організму в інтересах тієї тканини, де відбуваються адаптаційні перебудови [56]. Зазначені перебудови мають важливе значення, оскільки пошкодження мітохондрій, які є найбільш чутливими до гіпоксії органами, внаслідок інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів, спричиняє порушення енергозабезпечення, антиоксидантного захисту, стабільності мембран, що може призвести до різних патологічних проявів [57].

Зменшенню проявів гіпоксії навантаження може сприяти активація морфогенезу мітохондрій, що супроводжується підвищенням можливостей енергозабезпечення. Не менше значення має і зростання рівня капіляризації тканин, яке покращує кровопостачання працюючих м'язів, збільшує площу газообміну, сповільнює швидкість кровообігу, скорочує шлях дифузії кисню з кровоносних судин (артеріол і капілярів) до мітохондрій [58–60].

Доведено також, що серцево-судинна система лімітує розвиток пристосувальних реакцій організму та від її стану залежить скорочувальна здатність м'язових тканин [61]. Відомо, що у процесі адаптації до гіпоксії розширюється діапазон можливостей стосовно адекватного забезпечення киснем значних метаболічних потреб серцевої та м'язової тканини при інтенсивних фізичних навантаженнях і компенсації локальної гіпоксії м'язів [62], у тому числі, внаслідок покращення деформабельності еритроцитів, що призводить до прискорення переносу кисню по мікросудинах [63] і у тканинах

серця. З іншого боку, гіпоксія навантаження може служити за цих умов тригерним механізмом розвитку тривалої системної гіпоксії організму, що негативно впливає на ультраструктуру скелетних м'язів [64] та супроводжується ремодельованням міокарда [65] зі зниженням його контрактильної функції [66, 67].

Таким чином, численні метаболічні процеси в міокарді, що притаманні інтенсивним фізичним навантаженням, зазнають негативних зрушень при подальшій активізації спортсменів. Це погіршує енергоутворення через виникнення вторинних патологічних і біохімічних перебудов і знижує контрактильну здатність серця, а, відповідно, і уповільнює доставку кисню до працюючих м'язів спортсмена [68]. У свою чергу це супроводжується зменшенням рівня фізичної і функціональної підготовленості й водночас – якості життя атлетів. Одним із шляхів корекції енергодефіциту, який виникає внаслідок тривалих та інтенсивних фізичних навантажень, повинне бути використання екзо- або ендогенних речовин, що беруть участь в енергетичному обміні [69–71] для усунення негативних наслідків впливу на основні метаболічні процеси в клітинах організму.

Нині для корекції мітохондріальної дисфункції здійснюються спроби використати такі енерготропні препарати, як коензим Q10, L-карнітин, вітаміни групи В, похідні бурштинової кислоти тощо. Проте раціональні основи їх впровадження недостатньо розроблені, не завжди використовуються ефективні підходи чи переоцінюються неефективні, лікарські засоби застосовуються хаотично, без достатніх знань про їх можливості й особливості, без планування стратегії лікування з позицій доцільності. Крім того, при вже сформованій мітохондріальній дисфункції та «запуску» апоптозу ці препарати малоефективні, оскільки не здатні брати участь у регуляції тих тонких ланок енергетичного метаболізму, інтермедіатами яких вони є.

Розглядається й інший напрямок корекції мітохондріальної дисфункції – застосування тіолових антиоксидантів, що конкурують з SH-групами цистеїнзалежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортер) за АФК та пероксинітрит і утворюють з останнім стійкі комплекси. Це дає змогу запобігти відкриттю мітохондріальної пори в умовах окисного та нітрозативного стресу. Заслуговує на особливу увагу застосування препаратів, які є лігандами нейропептидних рецепторів і здатні регулювати апоптоз, експресію транскрипційних факторів, синтез ферментів, що регенерують мітохондріальну ДНК, і ферментів, які каталізують енергетичні реакції [72, 73].

Вважається, що стійкість до гіпоксії формується внаслідок перебудови енергетичних шляхів, що передбачає мобілізацію механізмів постачання протонів для окисного фосфорилування та економного використання кисню, якого недостатньо. Основним з таких шляхів є сукцинатоксидазний, а також багато компенсаторних механізмів, котрі спрямовані на анаеробний синтез сукцинату (трансаміназний цикл Кондрашової, цикл Робертса та ін.). Тому на рубежі 80–90-х років минулого століття метаболічної терапії надавали важливого значення як превентивному фактору відносно гіпоксичних й ішемічних станів. Однак результати клінічного застосування препаратів бурштинової кислоти (реамберин, янтавіт, полісар, цитофлавін тощо) показали їх низьку терапевтичну ефективність, наприклад, в умовах гострої церебральної ішемії. Нещодавно завдяки революційним відкриттям у галузі молекулярної біології було піднято завісу таємничості, що приховує значення регуляторних білків у функціонуванні багатьох ланок енергетичного метаболізму. Так, останнім часом в низці експериментальних досліджень, виконаних за умов ішемії, показано активацію генів, що кодують синтез білка HIF-1 α (від англ. hypoxia-inducible factor) [74] і особливо його субодиниці HIF-1 β (молекулярна маса

120 кДа), який у разі нестачі кисню відповідає за експресію гена еритропоетину і ще приблизно 60 генів, продукти яких беруть участь у таких процесах, як проліферація, апоптоз, ангиогенез, стабілізація білкових молекул при окисному стресі різного генезу [75–77]. Крім того, з'явилися дані про роль білків теплового шоку (HSP) у стабілізації HIF-1 при ішемії, що супроводжується інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення, усуненням тіол-дисульфідної рівноваги, розвитком нітрозативного стресу [78–80]. Білки теплового шоку індукуються у клітинах всіх живих організмів у відповідь на дію таких численних стресових факторів, як висока гіпертермія, гіпоксія, ішемія, метаболічні порушення, вірусна інфекція та вплив фармакологічних агентів. Гени цих білків активуються не тільки у разі стресу, а також під час перебігу основних процесів клітинної життєдіяльності, проліферації, диференціювання і апоптозу. Нами раніше було встановлено, що у відповідь на формування ішемії головного мозку експресується HIF-1 α , який ініціює запуск компенсаторних механізмів вироблення енергії. Надалі регуляція цих процесів перемикається на білок теплового шоку HSP70, який «продовжує» дію HIF-1 α [81], а також самостійно підтримує експресію активності НАД⁺-залежної малатдегідрогенази, тим самим тривалий час модулюючи активність малат-аспартатного човникового механізму [82, 83].

У зв'язку з цим виникає актуальне завдання пошуку та апробації в реальних умовах тренувального процесу таких фармакологічних засобів, які б відновлювали ефективність роботи енергопродуруючих механізмів клітин міокарда, водночас підтримували на високому рівні функціональні резерви органів, які лімітують (міокард) і забезпечують (скелетні м'язи) фізичну працездатність, оптимізуючи при цьому функціональний стан основних структурних елементів тканин, в першу чергу, міоцитів і міокардіоцитів, та їх субклітинних органел.

Таким чином, шляхи визначення ефективності механізмів енергозабезпечення процесів м'язової діяльності при інтенсивних фізичних навантаженнях є багатограними, включають фізіологічні, патофізіологічні, біохімічні підходи і, відповідно, можуть бути скориговані при використанні значної кількості речовин, що мають антиоксидантну, мембранопротективну, цитокін-індукуючу дію. Такі заходи дадуть змогу покращити перебіг процесів формування та розподілу енергії й, відповідно, стануть ключовим вектором для покращення результатів тренувальної діяльності й стану здоров'я та якості життя спортсменів.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**L.M. Gunina¹, I.F. Belenichev², K.V. Rosova³,
Yu.O. Ataman⁴, V.L. Войтенко⁴, V.V. Bezugla¹**

ENERGY SUPPLY OF THE HEART AND SKELETAL MUSCLES DURING EXERCISE: MITOCHONDRIAL VECTOR (REVIEW)

¹National Ukraine University of Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine; gunina.sport@gmail.com;

²Zaporizhia Medical University, Zaporizhia, Ukraine;

³Bogomolets Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

⁴Sumy State University, Sumy, Ukraine

In this review, we consider metabolic pathways of energy production from the standpoint of determining the mechanisms of energy supply during intense physical activity and the need to accelerate the process of ATP resynthesis; possible directions of this process intensification are outlined. The most important systems for an athlete to limit his physical performance are the cardiovascular and muscular. That is why we emphasize on energy production in myocardial cells and myocytes. Energy production and energy exchange in cells is carried out by mitochondria, which are the main organelles of energy supply. Functional activity of these organelles is provided by the inner membrane, which contains components of the electron transport chain and ATPase. Physical activity requires ATP resynthesis, which is provided by different types of energy-

released reactions. An important part of our review reveals the analysis of data on the mitochondria themselves, which are key determinants of the functional state of the body's cells during physical activity. Functional consequences of the changes in mitochondrial structure are of quite importance, especially associated with different configurations of mitochondria and mitochondrion – increasing the number of organelles and crystal density, normalization of the structural and functional state of the inner membrane and its protection from oxidative stress which is inherent in the intense physical activity. Oxidative stress and working hypoxia are a very common cause of further metabolic disorders, even before the formation of hypertrophy of chronic physical exertion, when you have to remove an athlete from the training process. In general, numerous metabolic processes in the myocardium, which are inherent in intense physical activity, undergo negative changes with further activation of athletes. One of the ways to correct energy deficiency caused by prolonged and intense physical activity should be the use of exogenous or endogenous substances involved in energy metabolism.

Key words: physical activity; heart; energy; mitochondria; myocardial cells; skeletal muscles; ATP; hypoxia.

REFERENCES

1. Luft R. The development of mitochondrial Medicine. Proc Natl Acad USA. 1994;(91):8731-8.
2. van der Blik AM, Sedensky MM, Morgan PG. Cell biology of the mitochondrion. Genetics. 2017;207(3):843-71.
3. Melnychuk SD, Khyzhnyak SV, Morozova VS, Stepanova LI, Uman JSC, Wojciech VM. Energy function of mitochondria of rat cardiomyocytes in artificial hypobiosis. Fiziol Zh. 2015;61(2):18-22.
4. Belyaev NG. Structural changes in muscle fiber during the period of adaptation to physical activity of varying intensity. Nauka. Ynnovatsyy Tekhnol. 2014;1(5):180-8. [Russian].
5. Rozova KV, Bolgova TV, Tymoshenko KR, Vynnychuk YuD, Gunina LM, Bezugla VV. Reconstruction of skeletal muscle tissues, lungs of rats under conditions of stress hypoxia in the experiment. Fiziol Zh. 2016;62(6):72-80. [Ukrainian].
6. Henze, K, Martin W. Evolutionary biology: Essence of mitochondria. Nature. 2003;426(6963):127-8.
7. Voitenko VL, Gunina LM. Infusion of burstinic acid on the change of the mitochondrial apparatus of skeletal malignancies in the modeling of physical changes in the experiment. Ukr Zh Med Biol Sportu. 2021;6(1/29):293-302. [Ukrainian].
8. Koch RE, Josefson CC, Hill GE. Mitochondrial function, ornamentation, and immunocompetence. Biol Rev Camb Philos Soc. 2017;92(3):1459-74.
9. Kühlbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. BMC Biol. 2015;13:89.
10. Abate M, Festa A, Falco M, Lombardi A, Luce A, Grimaldi A, Zappavigna S, Sperlongano P, Irace C,

- Caraglia M, Misso G. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;98:139-53.
11. Kondrashova MN. Succinic acid is a source of energy in the body. *Norma-press.* 1991;9:17-8. [Russian].
 12. Vdovenko N, Ivanova A, Khrobotenko O. The use of nanotechnology in the development of special foods for athletes. *Aktual Probl Fizykh Kultury Sportu.* 2016;35(1):11-7. [Ukrainian].
 13. Corciulo C, Lendhey M, Wilder T, Schoen H, Cornelissen AS, Chang G, Kennedy OD, Cronstein BN. Endogenous adenosine maintains cartilage homeostasis and exogenous adenosine inhibits osteoarthritis progression. *Nat Commun.* 2017;8:15019.
 14. Sarkar S, Mondal J. Mechanistic insights on ATP's role as hydrotrope. *J Phys Chem B.* 2021;125(28):7717-31.
 15. Vigh-Larsen JF, Ørtenblad N, Spriet LL, Overgaard K, Mohr M. Muscle glycogen metabolism and high-intensity exercise performance: A narrative review. *Sports Med.* 2021;51(9):1855-74.
 16. Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab.* 2020;2(9):817-28.
 17. Seaborne RA, Sharples AP. The interplay between exercise metabolism, epigenetics, and skeletal muscle remodeling. *Exerc Sport Sci Rev.* 2020;48(4):188-200.
 18. Naini A, Gilkerson R, Shanske S, Pang J. Detection of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations. *Methods Cell Biol.* 2020;155:383-400.
 19. Wu Z, Oeck S, West AP, Mangalhara KC, Sainz AG, Newman LE, Zhang XO, Wu L, Yan Q, Bosenberg M, Liu Y, Sulkowski PL, Tripple V, Kaech SM, Glazer PM, Shadel GS. Mitochondrial DNA Stress signalling protects the nuclear genome. *Nat Metab.* 2019;1(12):1209-18.
 20. Zhang Y, Wong HS. Are mitochondria the main contributor of reactive oxygen species in cells? *J Exp Biol.* 2021;224(Part 5):jeb221606.
 21. Holloszy JO. Regulation by exercise of skeletal muscle content of mitochondria and GLUT4. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59(Suppl 7):5-18.
 22. Granata C, Jamnick NA, Bishop DJ. Training-induced changes in mitochondrial content and respiratory function in human skeletal muscle. *Sports Med.* 2018;48(8):1809-28.
 23. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr Pharm Des.* 2014;20(35):5507-9.
 24. Glancy B, Kim Y, Katti P, Willingham TB. The functional impact of mitochondrial structure across subcellular scales. *Front Physiol.* 2020;11:541040.
 25. Marín-García J, Akhmedov AT. Mitochondrial dynamics and cell death in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(2):123-36.
 26. Ma M, Chen W, Hua Y, Jia H, Song Y, Wang Y. Aerobic exercise ameliorates cardiac hypertrophy by regulating mitochondrial quality control and endoplasmic reticulum stress through M₂ AChR. *J Cell Physiol.* 2021;236(9):6581-96.
 27. Miranda-Silva D, Rodrigues GP, Alves E, Rizo D, Fonseca ACRG, et al. Mitochondrial reversible changes determine diastolic function adaptations during myocardial (reverse) remodeling. *Circ Heart Fail.* 2020;13(11):e006170.
 28. Rongjun Zou, Jun Tao, Junxiong Qiu, Wanting Shi, Minghui Zou, Weidan Chen, et al. Ndufs1 deficiency aggravates the mitochondrial membrane potential dysfunction in pressure overload-induced myocardial hypertrophy. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5545261.
 29. Moaddel R, Ubaida-Mohien C, Tanaka T, Lyashkov A, Basisty N, Schilling B, et al. Proteomics in aging research: A roadmap to clinical, translational research. *Aging Cell.* 2021;20(4):e13325.
 30. Salazar-Ramírez F, Ramos-Mondragón R, García-Rivas G. Mitochondrial and sarcoplasmic reticulum interconnection in cardiac arrhythmia. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:623381.
 31. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018;1859(9):940-50.
 32. Adlam VJ, Harrison JC, Porteous CM, et al. Targeting an antioxidant to mitochondria decreases cardiac ischemia-reperfusion injury. *FASEB J.* 2005;19(9):1088-95.
 33. Song R, Dasgupta C, Mulder C, Zhang L. MicroRNA-210 Controls mitochondrial metabolism and protects heart function in myocardial infarction. *Circulation.* 2022;145(15):1140-53.
 34. Jiang Q, Yin J, Chen J, Ma X, Wu M, Liu G, et al. Mitochondria-targeted antioxidants: A step towards disease treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8837893.
 35. Horikoshi Y, Yan Y, Terashvili M, Wells C, Horikoshi H, et al. Fatty acid-treated induced pluripotent stem cell-derived human cardiomyocytes exhibit adult cardiomyocyte-like energy metabolism phenotypes. *Cells.* 2019;8(9):1095.
 36. Frayn KN The glucose-fatty acid cycle: a physiological perspective. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(6):1115-9.
 37. Bianchi VE. Impact of nutrition on cardiovascular function. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(1):100391.
 38. Fritzen AM, Lundsgaard AM, Kiens B. Tuning fatty acid oxidation in skeletal muscle with dietary fat and exercise. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(12):683-96.
 39. Cruz MM, Lopes AB, Crisma AR, de Sá RCC, Kuwabara WMT, Curi R, et al. Palmitoleic acid (16:1n7) increases oxygen consumption, fatty acid oxidation and ATP content in white adipocytes. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):55.
 40. Tsapko LP, Afanasiev SA, Maksimov IV. Prospects for metabolic therapy in heart disease. *Siberian Med J.* 2016;31(4):7-12.
 41. Glancy B. Visualizing mitochondrial form and function within the cell. *Trends Mol Med.* 2020;26(1):58-70.
 42. Rozova EV, Mankovskaya IN, Mironova GD. Structural and dynamic changes in rat myocardial mitochondria during acute hypoxic hypoxia: the role of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Biochimija.* 2015;80(8):1186-1194. [Ukrainian].
 43. Cardoso AC, Lam NT, Savla JJ, Nakada Y, Pereira AHM, Elnwasany A, et al. Mitochondrial substrate utilization

- regulates cardiomyocyte cell cycle progression. *Nat Metab.* 2020;2(2):167-78.
44. Makarewich CA, Baskin KK, Munir AZ, Bezprozvannaya S, Sharma G, Khemtung C, et al. MOXI Is a mitochondrial micropeptide that enhances fatty acid β -oxidation. *Cell Rep.* 2018;23(13):3701-9.
45. Wang Y, Wei L, Wei D, Li X, Xu L, Wei L. Testis-specific lactate dehydrogenase (LDH-C4) in skeletal muscle enhances a pika's sprint-running capacity in hypoxic environment. *Int J Environ Res Publ Health.* 2015;12(8):9218-36.
46. Olesova VM, Markatyuk OYu, Yurova YuYu. Myocardial metabolism and drugs of metabolic action. *Cardiologija.* 2013;53(1):66-71. [Russian].
47. Kapilevich LV, Dyakova EY, Kabachkova AV. Sports biochemistry with the basics of sports pharmacology: Textbook. Publ House Tomsk Univ, 2010. [Russian].
48. Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pedre-Piñero AM. Significance of L-carnitine for human health. *IUBMB Life.* 2017;69(8):578-94.
49. Golovach IU, Avramenko OM. The use of metabolic correctors based on meldonium dihydrate: a modern approach in the combination therapy of coronary heart disease. *Med Ukr.* 2011;8(154):68-72. [Ukrainian].
50. Mazur I, Belenichev I, Kucherenko L, Bukhtiyarova N, Puzyrenko A, Khromylova O, et al. Antihypertensive and cardioprotective effects of new compound 1-(β -phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium bromide (Hypertil). *Eur J Pharmacol.* 2019;853:336-44. [Ukrainian].
51. Belenichev I, Gorbachova S, Pavlov S, Bukhtiyarova N, Puzyrenko A, Brek O. neurochemical status of nitric oxide in the settings of the norm, ischemic event of central nervous system, and pharmacological Bn intervention. *Georg Med News.* 2021;(315):169-76.
52. Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid peroxidation products in human health and disease 2016. *Oxid Med Cell Long.* 2017;2163285.
53. Raymer GH, Green HJ, Ranney DA. Muscle metabolism and acid-base status during exercise in forearm work-related myalgia measured with 31P-MRS. *J Appl Physiol.* 2009;106(4):1198-206.
54. Sciarretta S, Maejima Y, Zablocki D, Sadoshima J. The role of autophagy in the heart. *Annu Rev Physiol.* 2018;80:1-26.
55. Shi B, Ma M, Zheng Y, Pan Y, Lin X. mTOR and Beclin1: Two key autophagy-related molecules and their roles in myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Cell Physiol.* 2019;234(8):12562-68.
56. Bezugla VV, Rozova KV, Vinnychuk YuD. Differences in structural changes of the myocardium during acute and prolonged exercise in the experiment. *Ukr Zh Med Biol Sportu.* 2017;(1):120-5. [Ukrainian].
57. Lakhal-Littleton S, Robbins PA. The interplay between iron and oxygen homeostasis with a particular focus on the heart. *J Appl Physiol.* 2017;123(4):967-73.
58. Yuan X, Braun T. Multimodal regulation of cardiac myocyte proliferation. *Circ Res.* 2017;121(3):293-309.
59. Yoshida Y, Shimizu I, Minamino T. Capillaries as a therapeutic target for heart failure. *J Atheroscler Thromb.* 2022 Apr 1.
60. Thonusin C, Pantiya P, Sumneang N, Chunchai T, Nawara W, Arunsak B, Siri-Angkul N, Sriwichain S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effectiveness of high cardiorespiratory fitness in cardiometabolic protection in prediabetic rats. *Mol Med.* 2022;28(1):31.
61. Mikhalyuk EL, Sivolap VV. Features of the electrocardiogram of persons engaged in sports. Message I (a review). *Zaporiz Med Zh.* 2019;21/2(113):264-9. [Ukrainian].
62. Bernardi L. Interval hypoxic training. *Adv Exp Med Biol.* 2001;502:377-99.
63. Huang YC, Hsu CC, Wang JS. High-intensity interval training improves erythrocyte osmotic deformability. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(7):1404-12.
64. Gavenauskas BL, Mankovskaya IM, Nosar VI, Nazarenko AI. The effect of interval hypoxic training on the rates of adaptation of rats to stress hypoxia. *Fiziol Zh.* 2004;50(6):32-42. [Ukrainian].
65. Abe H, Semba H, Takeda N. the roles of hypoxia signaling in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(9):884-94.
66. Poluektov YM, Petrushanko IY, Undrovinas NA, Lakunina VA, Khapchaev AY, Kapelko VI, et al. Glutathione-related substances maintain cardiomyocyte contractile function in hypoxic conditions. *Sci Rep.* 2019;9(1):4872.
67. Gatrell LA, Farhat E, Pyle WG, Gillis TE. Contractile function of the excised hagfish heart during anoxia exposure. *J Comp Physiol B.* 2019;189(2):199-211.
68. Hargreaves M, Spriet LL. Exercise metabolism: Fuels for the fire. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8(8):a029744.
69. Gunina LM. Influence of succinic acid and its derivatives on the physical performance of athletes. *Dop NANU.* 2013;(3):180-4. [Ukrainian].
70. Philpott JD, Witard OC, Galloway SDR. Applications of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for sport performance. *Res Sports Med.* 2019;27(2):219-37.
71. Slater GJ, Sygo J, Jorgensen M. SPRINTING. Dietary approaches to optimize training adaptation and performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019; 29(2):85-94.
72. Belenichev IF, Gorbacheva SV, Demchenko AV, Bukhtiyarova NV. The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs. *Neurochem J.* 2014;8:24-7.
73. Belenichev IF, Kolesnik YM, Pavlov SV, Sokolik EP, Bukhtiyarova NV. Malate-aspartate shunt in neuronal adaptation to ischemic conditions: Molecular-biochemical mechanisms of activation and regulation. *Neurochem J.* 2012;6:22-8.
74. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol.* 2006;70(5):1469-80.

75. Fong GH. Mechanisms of adaptive angiogenesis to tissue hypoxia. *Angiogenesis*. 2008;11(2):121-40.
76. Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Chronic and cycling hypoxia: Drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF-κB activation: A review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10701.
77. Yao G, Zhang Q, Doeppner TR, Niu F, Li Q, Yang Y, Kuckelkorn U, Hagemann N, Li W, Hermann DM, Dai Y, Zhou W, Jin F. LDL suppresses angiogenesis through disruption of the HIF pathway via NF-κB inhibition which is reversed by the proteasome inhibitor BSc2118. *Oncotarget*. 2015;6(30):30251-62.
78. Weinstein PR, Hong S, Sharp FR. Stroke. Molecular identification of the ischemic penumbra. 2004;35(11 Suppl 1):2666-70.
79. Date T, Mochizuki S, Belanger AJ, Yamakawa M, Luo Z, Vincent KA, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Expression of constitutively stable hybrid hypoxia-inducible factor-1α protects cultured rat cardiomyocytes against simulated ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(2):C314-20.
80. Agrawal M, Kumar V, Singh AK, Kashyap MP, Khanna VK, Siddiqui MA, Pant AB. Trans-resveratrol protects ischemic PC12 cells by inhibiting the hypoxia associated transcription factors and increasing the levels of antioxidant defense enzymes. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4(2):285-94.
81. Belenichev IF, Kolesnik YM, Pavlov SV, Sokolik EP, Bukhtiyarova NV. Disturbance of HSP70 chaperone activity is a possible mechanism of mitochondrial dysfunction. *Neurochem J*. 2011;5:251-6.
82. Belenichev IF, Mazur IA, Kucherenko LI, Nagornaya EA, Gorbacheva SV, Bidnenko AS. The molecular and ultrastructural aspects of the formation of mitochondrial dysfunction in the modeling of chronic cerebral ischemia: The mitoprotective effects of angiolin. *Neurochem J*. 2016;10:131-6.
83. Belenichev IF, Egorov AA. Synergism of the pharmacological effect of glycine and thiotriazoline. *Pathology*. 2021;18(1/51):23-32.

*Матеріал надійшов
до редакції 14.06.2022*