

TARTU ÜLIKOOL
KEHAKULTUURITEADUSKOND
SPORDIBIOLOOGIA JA FÜSIOTERAAPIA INSTITUUT

Kirkke Reisberg

**KOMPENSATOORSE HÜPERTROOFIA MÕJU
LIHASRAKU EHTUSELE JA LIHASTUUMA
DOMEENILE ERINEVATES SKELETILIHASKIU
TÜÜPIDES**

Magistritöö liikumis ja sporditeaduste alal

Juhendaja: MSc. P. Kaasik

Tartu 2004

SISUKORD

| | |
|--|----|
| I SISSEJUHATUS | 4 |
| II KIRJANDUSE ÜLEVAADE | 5 |
| 2. 1 Skeetilihase plastilisus ja heterogeensus | 5 |
| 2. 2 Kompensatoorne hüpertroofia | 6 |
| 2. 3 Skeetilihase hüpertroofia | 7 |
| 2. 3. 1 Lihaskiudude hüpertroofia | 10 |
| 2. 3. 1. 1 Eritüübiliste lihaskiudude hüpertroofia | 11 |
| 2. 4 Hüpertrofeerunud skeetilihase kiuline kompositsioon | 13 |
| 2. 5 Rakutuumade osa lihaskiu ainevahetuse regulatsioonis ja muutused lihashüpertroofia puhul | 16 |
| III TÖÖ EESMÄRK JA ÜLESANDED | 21 |
| IV TÖÖ METOODIKA | 22 |
| 4. 1 Katse korraldus | 22 |
| 4. 2 Tenotoomia protseduuri kirjeldus | 22 |
| 4. 2. 1 Katseloomade anesteesia | 22 |
| 4. 2. 2 Protseduuri kirjeldus ja koeproovide eraldamine | 22 |
| 4. 3 Histoloogia | 22 |
| 4. 4 Statistika | 23 |
| V TÖÖ TULEMUSED | 24 |
| 5. 1 Struktuursed muutused | 24 |
| 5. 2 Muutused lihase ja lihaskiudude mõõtmetes | 25 |
| 5. 2. 1 10-päevane funktsionaalne aktiivsus | 25 |
| 5. 2. 2 20-päevane funktsionaalne aktiivsus | 26 |
| 5. 3 Muutused lihastuumade arvus | 27 |
| 5. 3. 1 10-päevane funktsionaalne aktiivsus | 28 |
| 5. 3. 2 20-päevane funktsionaalne aktiivsus | 29 |
| 5. 4 Muutused lihastuuma domeenis | 30 |
| 5. 4. 1 10-päevane funktsionaalne aktiivsus | 30 |
| 5. 4. 2 20-päevane funktsionaalne aktiivsus | 31 |

| | |
|---|----|
| 5. 5 Muutused lihase kiulises kompositsioonis | 32 |
| VI ARUTELU | 33 |
| VII JÄRELDUSED | 46 |
| VIII KASUTATUD LÜHENDITE LOETELU | 48 |
| IX KASUTATUD KIRJANDUS | 49 |
| X SUMMARY | 65 |

I SISSEJUHATUS

Skeletilihast võib iseloomustada kui äärmiselt plastilist kudet, mis on võimeline suurtes piirides kohanema muutunud keskkonnatingimuste ja funktsionaalse aktiivsuse iseloomuga. Nende kohanemisprotsesside aluseks on skeletilihaskoe nii ehituslikud kui ainevahetuslikud eripärad, mis on võimelised suurtes piirides adapteeruma vastavalt funktsionaalse aktiivsuse iseloomule.

Skeetilihase uuringutes on tuntud seisund, mida kirjeldatakse kui kompensatoorset hüpertroofiat. Lihaskoe hüpertroofia saavutatakse kas sünergistlihase kõõluse läbilõikamise või sünergistlihase osalise või täieliku eemaldamise tulemusena. Mõjustatud lihastele rakendub täiendav funktsionaalne koormus, mis tingib ulatuslikke muutusi skeletilihaskoe nii morfoloogilistes kui ka metaboolsetes parameetrites. Senitehtud uuringud näitavad, et kompensatoorse hüpertroofia arenguga kaasnevaid adaptiivseid protsesse ei saa väljendada üldiselt kogu skeletilihaskoe kohta, vaid asetleidvad muutused olenevad uuritavate lihaste ja neis sisalduvate lihaskiudude tüübist, mis omakorda on määratud nii ehituslike kui metaboolsete omaduste poolt. Samal ajal on ka palju ebaselget mõjustuse täpse iseloomu ja ajalise dünaamika osas.

Käesolev töö käsitleb eritüübiliste lihaste ja lihaskiudude vastusreaktsioone täiendava funktsionaalse koormuse puhul, mis oli esile kutsutud sünergistlihase *m. gastrocnemius*'e kõõluse läbilõikamise teel.

II KIRJANDUSE ÜLEVAADE

2. 1 Skeletilihase plastilisus ja heterogeensus

Skeletilihast kirjeldatakse kui äärmiselt suurt adaptiivset potentsiaali omavat organit.

Skeletilihase dünaamilist funktsioneerimist väljendavad ilmekalt uuringud, milles on mõjustusena kasutatud skeletilihase elektrostimulatsiooni (Pette, Vrbova 1985; 1992; Pette, Staron 1990; 1993; 1997). Kroonilise elektrostimulatsiooni tulemusena leiavad skeletilihases aset fenotüübilised muutused, mis on sõltuvuses rakendatud stimulatsiooni iseloomust (Termin et al. 1989a; Mayne et al. 1993; Delp, Pette 1994). Uuringud on näidanud, et võrreldes otsese skeletilihase stimulatsiooniga, on kehalise aktiivsuse puhused muutused skeletilihase kiulises ehituses vähem ulatuslikult, kuid siiski märkimisväärselt, väljendunud. Samal ajal näitavad uuringute tulemused, et erineva iseloomuga kehaline aktiivsus tingib erineva suunilusega muutusi skeletilihase kiutüüpides (Klitgaard et al. 1990; Staron et al. 1990; 1994; Seene, Alev 1991). Nii tingib vastupidavuse arendamisele suunatud kehaline aktiivsus IIA tüüpi lihaskiudude sisalduse tõusu ning samaaegse IIB kiudude osakaalu vähenemise (Andersen, Henriksson 1977; Jansson et al. 1978; Ingjer 1979; Schantz et al. 1982; 1983). On näidatud, et samaselt eritüübiliste lihaskiudude proportsioonide muutustega kaasuvad vastupidavusliku kehalise aktiivsusega samasuunalised muutused ka lihase müosiini raske ahela (MHC) isovormide sisalduses (Baumann et al. 1987; Fitzsimons et al. 1990; Sullivan et al. 1995). Jõu arendamisele suunatud kehalise aktiivsuse tagajärjel leab aset lihaskiudude mõõtmete suurenemine (McCall et al. 1996; Andersen, Aagaard 2000). On leitud, et erineva intensiivsusega jooksutreeninguga tagajärjel hüpertrofeerus kogu skeletilihase kiupopulatsioon, individuaalsete lihaskiudude hüpertroofia aste varieerus, sõltudes rakendatud mõjustuse iseloomust (Ishihara et al. 1998).

Uuringud näitavad samuti, et skeletilihase kiuline kompositsioon on sõltuvuses arengulistest ja ealistest iseärasustest (Klitgaard et al. 1990; Pehme et al. 2004). Skeletilihase omaduste muutused kajastuvad ka erinevate valgufraktsioonide tasemel ning muutused sõltuvad nii mõjustuse iseloomust kui ka lihase kiulisest koostisest. Lühiaegse jooksurežiimi kasutamine kutsus kiiret tüüpi lihases esile kõige ulatuslikuma kõige ulatuslikuma valgu uuenemiskiiruse tõusu vaid kiiret tüüpi kiududes (Kaasik et al. 1996). Vastupidavustreeningu mõjul toimuvad müosiini raskete ja kergete ahelate sisalduse muutused kiires ja aeglasel lihases on

erisuunalised (Puhke 1993). 6-nädalane ülemääraselt intensiivne vastupidavuslik arendamisele suunatud keheline aktiivsuse põhjustas MHC I isovormide sisalduse märkimisväärse languse ning MHC Ila/d isovormide osakaalu suurenemise (Kaasik et al. 1996).

Kurnavale kehalisele koormusele reageerides kujuneb skeletilihases välja müopaatiline seisund – kahjustunud lihaskiududega atrofeerunud lihaskude (Seene, Viru 1982; Seene et al. 1995).

Valkude, rakuliste struktuuride ja funktsionaalsete omaduste muutused ilmnevad suhteliselt aeglaselt. Vastavad muutused mRNA tasemel toimuvad palju kiiremini. See on seotud valkude poolestusajaga – MHC Ila on see 15 päeva (Termin, Pette 1992).

2. 2 Kompensatoorne hüpertroofia (KH)

Skeletilihases on hüpertroofiaprotsesside esilekutsumiseks kasutatud mitmeid mudeleid: sünergistlihase tenotoomia (Denny-Brown 1960; Guth et al. 1966; Lesch et al. 1968; Gutmann et al. 1969; 1970; 1971; Mackova, Hnik 1971; 1973; Schiaffino et al. 1976; Seiden 1976) sünergistlihase (-lihaste) osaline või täielik kirurgiline eemaldamine (James 1973; 1976; Ianuzzo, Armstrong 1975; Hubbard et al. 1975; Baldwin et al. 1976; 1977; 1982; Armstrong et al. 1979; Ianuzzo, Chen 1979; Timson et al. 1985; Snow 1990; Frischknecht, Vrbova 1991; Johnson, Klueber 1991; Frischknecht et al. 1995; Tamaki, Shiraishi 1996; Yamaguchi et al. 1996; Kano et al. 1997); passiivne krooniline lihase venitamine (Holly et al. 1980; Ashmore, Summers 1981; Alway et al. 1989), sünergistlihase denervatsioon (Degens et al. 1995); sünergistlihasesse beeta-adrenoretseptori agonisti klenbuterooli manustamine (Whitelaw, Heskets 1992), lisaraskuse kasutamine (Awede et al. 1999) ja erinevad kehalse aktiivsuse vormid (Edgerton et al. 1972; Exner et al. 1973; Gonyea, Ericson 1976; Klitgaard 1988; Ishihara et al. 1998). On näidatud, et täiendav funktsionaalne koormus skeletilihasele tekitab mõjustatud lihases seisundi, mida kirjeldatakse kui kompensatoorset hüpertroofiat (Denny-Brown 1960; Mackova, Hnik 1971; 1973; Hofmann 1980). Kompensatoorse hüpertroofia mudeli kasutamisele pani esimesena aluse 1960. a Denny-Brown (Denny-Brown 1960). Aastakümnete jooksul on esialgne meetoodika leidnud täiendamist.

Sünergistlike lihastega teostatud manipulatsioonide - lihase kõõluse läbilõikamise või lihase eemaldamise - tagajärjel asetatakse sama lihasgrupi sarnast

funktsiooni täitvad lihased suurenenud funktsionaalse aktiivsuse tingimustesse - kehaasendi säilitamiseks/liikumiseks on allesjäänud lihased sunnitud kompenseerima funktsionaalselt elimineeritud lihaste tööd. Erinevate kompensatoorse hüpertroofia mudelite juures on oluline silmas pidada protsesside kujunemise ajalist dünaamikat. Funktsionaalse ülekoormuse kestusest lähtuvalt võib lihastele rakenduv koormus olla kas lühema- või pikemaajaline.

Nüüsi, KH mudelite puhul on oluline rõhutada, et erinevate mudelite kasutamine toob skeletilihases kaasa küll kulgemise ja ulatuse poolest varieeruvad, ent põhimõtteliselt samasuunalised adaptiivsed nihked.

Sünergistlihase tenotoomia või eemaldamine kutsumaks esile allesjäänud lihase (lihaste) mõõtmete suurenemist on kohati saanud kriitika osaliseks. Lihase funktsioneerimise seisukohalt lähtudes kirjeldatakse mudelit mittefüsioloogiliseks, kuna allesjäänud lihas (-ed) asetatakse täiendava aktiivsuse tingimustesse 24 h ööpäevas (Gollnick et al. 1981). Samal ajal on kehalise aktiivsuse mudelitele (näiteks jõutreening) iseloomulikud vahelduvad suure pingega sooritatavad lihaskontraktsioonid. Paraku on kehalise aktiivsuse mudelite kasutamine piiratud, kuna hüpertroofia kujunemine on aeglane ning hüpertroofia aste ei ole nii ulatuslikult väljendunud (Timson 1990).

Adaptatsiooniprotsesside kiire kulu tõttu peetakse skeletilihase funktsionaalset ülekoormamist (FÜ) suurepäraseks mudeliks väljaselgitamiseks hüpertrofeeruva ja transformeeruva skeletilihase morfoloogiliste, ainevahetuslike ja funktsionaalsete omaduste vaheliste suhete seoseid suurenenud aktivatsiooni ja koormuse mõjul (Roy et al. 1991).

2. 3 Skeletilihase hüpertroofia

Skeletilihas on suuteline vastusreaktsioonina akuutsele koormuse suurenemisele kiiresti kasvama. Täiskasvanud skeletilihase kasvu aluseks võib olla kas lihasrakkude mõõtmete (hüpertroofia) või hulga (hüperplaasia) suurenemine. Loomkatsetes on leitud, et lihaskiudude populatsiooni suurenemine võib toimuda teatud loomaliikidel kindlates eksperimentaalsetes tingimustes, näiteks äärmiselt ekstreemse jõutreeningu tagajärjel kassi lihases (Antonio, Gonyea 1993b). Samas näitavad paljud uuringud, et juhul kui hüpertrofeerivas skeletilihases ka toimub kiudude pikisuunaline lõhestumine, annab see üldiselt lihasekasvu minimaalse panuse (Hall-Craggs 1970; 1972; Hall-Craggs, Lawrence 1970; James 1973; 1976; Gollnick et al. 1981).

FÜ tingimustes omistatakse postnataalse lihase suurenemine peamiselt olemasolevates kiududes aset leidvatele hüpertroofia protsessidele (Allen et al. 1999). Lihasku hüpertrofeerumist (raku mahu suurenemine) võib põhimõtteliselt seostada kas raku läbimõõdu ja/või raku pikkuse suurenemisega. KH puudutavad uuringud viimast võimalust ei toeta (Gollnick et al 1981).

KH erinevate mudelite rakendamine tingib lihaskaalu ja lihasku ristlõikepindala ulatusliku suurenemise. Lihase hüpertrofeerumise aste sõltub konkreetsest mudelist ja täiendava aktiivsuse ajalisest kestusest.

On leitud, et tenotoomia mudeli kasutamine kompensatoorse hüpertroofia esilekutsumiseks tingib kiire ja uuringu hilisemas faasis stabiliseeruva lihaskaalu juurdekasvu. Uuringud katseloomadel näitavad, et ulatuslik lihaskaalu juurdekasv väljendub juba 4-7 päeva peale tenotoomia protseduuri (Lesch et al. 1968; Seiden 1976). Suure osa uuringute tulemusest nähtub, et FÜ edasisel kestmisel hüpertroofia areng aeglustub, kuid täiendavalt koormatud lihaste kaal jääb kontroll-lihastega võrreldes kõrgemaks (Lesch et al. 1968; Mackova, Hnik 1973; Seiden 1976; Pehme et al. 2004). Valdavas enamikus tenotoomia mudelit kasutanud uuringutest on skeetilihase hüpertroofia kajastamisel keskendunud *m. soleus*'ele, *m. extensor digitorum longus*'ele (EDL) (Lesch et al. 1968; Mackova, Hnik 1973; Seiden 1976) või *m. plantaris*'ele (Roy et al. 1997; 1999; Pehme et al. 2004).

M. gastrocnemius'e kõõluse läbilõikamine põhjustab *m. soleus*'es olulise lihaskaalu juurdekasvu. On näidatud, et juba 4. tenotoomiajärgsel päeval saavutas aeglase lihase kaal maksimaalsed väärtused, suurenedes 48% võrreldes kontroll-lihasega (Mackova, Hnik 1973). 7 päeva möödumisel operatsioonist oli *m. soleus*'e kaal kontroll-lihasest 30% suurem (Lesch et al. 1968). Lihaskaalu juurdekasv aeglustus ja kaal stabiliseerus 2-3 nädala möödumisel tenotoomia protseduurist, mil *m. soleus*'e kaal jäi 10-15% kõrgemaks kui kontroll-lihasel (Mackova, Hnik 1973). Eeltooduga on kooskõlas ka uuringute tulemused, kus leiti, et EDL-i kaal suurenes 7 päeva pärast tenotoomiat oluliselt (34%) ning 21. postoperatiivsel päeval ületas mõjustatud lihase kaal kontroll-lihase kaalu vaid 9% ulatuses (Seiden 1976). Lihaskaalu stabiliseerumise üheks põhjuseks peetakse tenotomeeritud kõõluse taaskinnitumist või kleepumist ümbritsevatele kudedele, mis võimaldab funktsionaalselt isoleeritud agonistide osalist tööerakendumist (Gutmann et al. 1971). Samal ajal on kirjanduses andmeid, mis näitavad, et kompensatoorse hüpertroofia kujunemine võib vältida tunduvalt pikemat aega ja olla pikema perioodi jooksul

ulatuslikult väljendunud. Nii on Sugiura ja kaastöötajad (1993) näidanud, et *m. gastrocnemius*'e tenotomeerimise järgselt oli 5-nädalase ülekoormusperioodi vältel *m. plantaris*'e kaal 44,3% ning *m. soleus*'e kaal 37,4% suurem kui kontralateraalset lihasel (Sugiura et al. 1993). Pehme ja kaastöötajate (2004) uuringu tulemused näitavad, et 30 päeva väldanud *m. plantaris*'e täiendav funktsionaalne koormamine sünergistliku *m. gastrocnemius*'e kõõluse läbilõikamise teel põhjustas *m. plantaris*'e olulise kaalu suurenemise nii noortel (40%) kui vanadel (25%) katseloomadel (Pehme et al. 2004).

Sünergistlihase eemaldamine kutsub allesjäänud lihastes esile ulatusliku hüpertroofia arengu (Roy et al. 1985; 1991; Snow 1990). Kasutades tenotoomia mudelit, pole nii kardinaalset lihasmassi kasvu ka pikaajalise koormuse mõjul näidatud. Eriti tähelepanuväärsed nihked leiavad aset kahe agonisti eemaldamisel - operatsioonijärgselt asetub kogu lihasgrupi funktsioon vaid ühele lihasele. Kirjanduses leiabki sageli kajastamist üksiku lihase kohanemine suurenenud koormuse tingimustes. Suurima tähelepanu osaliseks on saanud kiiret tüüpi *m. plantaris*, mille hüpertroofia on esile kutsutud sünergistlike *m. soleus*'e ja *m. gastrocnemius*'e eemaldamise teel. On leitud, et kiiret tüüpi *m. plantaris*'e täiendav funktsionaalne koormamine põhjustas sünergistlike lihaste eemaldamise järgselt 56% lihaskaalu suurenemise kontroll-lihasega võrdluses (Roy et al. 1997). Kui üheteade autorite andmetel tõi *m. plantaris*'e 10-nädalane ülekoormamine kaasa 65% *m. plantaris*'e suhtelise kaalu suurenemise (Roy et al. 1999), siis teistel andmetel leidis samades tingimustes aset 45% sama tüüpi lihase kaalu suurenemine (Bigard et al. 2001).

On uuringuid, mis näitavad, et sünergistlihase eemaldamise teel tekkinud lihaskaalu suurenemine saavutab kõrgeimad väärtused ning seejärel stabiliseerub 4-6 operatsioonijärgse nädala jooksul (Timson 1990). Samas väidavad osad uurijad, et kõige ulatuslikum hüpertroofia areng leiab aset 10-nädalase ülekoormuse perioodi vältel (Tsika et al. 1987). Baldwin ja kaastöötajad (1977) täheldasid 5 nädalat pärast *m. gastrocnemius*'e bilateraalset eemaldamist kontroll-loomaga võrreldes 40% suuremat *m. plantaris*'e kaalu, mis oli selleks ajaks stabiliseerunud. Pärast *m. gastrocnemius*'e unilateraalset eemaldamist leidis 30. päeval aset sama tüüpi lihase kaalu märkimisväärne (80%) suurenemine võrrelduna kontralateraalsete jäsemega (Ianuzzo, Chen 1979). Samas on osa autoreid täheldanud ülekoormatud lihase kasvu isegi kuid pärast sünergistlihase eemaldamist. Varasemates uuringutes on näidatud, et

täiendavalt koormatud *m. plantaris*'e kaal suurenes 55-110% 20-60 päeva peale FÜ-d (Hubbard et al. 1975).

Puudub ühene seisukoht täiendava funktsionaalse koormuse mõjul toimuva lihaskaalu kasvu osas erinevat tüüpi skeletilihastes. Gollnick ja kaasautorid (1981) leidsid, et erineva kiulise kompositsiooniga ning suuremal või väiksemal määral ka erinevat funktsiooni täitvad lihased – *m. soleus*, *m. plantaris* ning EDL - olid funktsionaalse ülekoormuse aegselt mõõtnetelt suurenenud vastavalt 25%, 45% ja 29% (Gollnick et al. 1981). Osades uuringutes peegeldub KH tingimustesse asetatud *m. plantaris*'e ulatuslikum kaalu suurenemine võrreldes *m. soleus*'ega (Gollnick et al. 1981; Oakley, Gollnick 1985; Sugiura et al. 1993). Samas, kui sünergistliku *m. gastrocnemius*'e tenotomeerimise järgselt suurenes *m. soleus*'e kaal 6 päevaga 40% (Goldberg et al. 1975), siis Kandarian ja White (1990) täheldasid 60-90-päevase täiendava koormuse perioodil kiires *m. plantaris*'es mõõdukalt väljendunud kaalu suurenemist - ~29% võrreldes kontroll-lihasega.

2. 3. 1 Lihaskiudude hüpertroofia

Paralleelselt hüpertroofia arengule suunatud uuringutega lihase kui organi tasemel on uurijad pööranud tähelepanu üksikute lihaskiudude hüpertroofia kujunemisprotsessile ja selle ajalisele dünaamikale. Nii näitavad kirjanduse andmed, et *m. tibialis anterior*'i tenotoomia kutsus 7 päeva möödumisel EDL-is esile 34% kaalu suurenemise ning vaid 4,2% suurema keskmise kiudude ristlõikepindala (Seiden 1976). Seda fenomeni seostatakse võimaliku lihasödeemi olemasoluga esimesel operatsiooni järgsel nädalal (Armstrong et al. 1979). Sarnaseid lihaskaalu ja lihaskiu ristlõikepindala vahelisi lahknevusi on täheldatud aga ka pikemaajase FÜ perioodi vältel, mil ülekoormatud lihase trauma ei tohiks enam suurema lihaskaalu põhjuseks olla. *M. soleus*'e asetamine 3 nädalaks täiendava aktiivsuse tingimustesse, eemaldades sünergistlihased, tingis märkimisväärse (32%) lihase kaalu ja mitteolulise keskmise kiu ristlõikepindala suurenemise võrreldes kontroll-loomaga (McCall et al. 1998). Sünergistlihase eemaldamine põhjustas agonistlikus *m. soleus*'es 60-päevase KH järgselt ulatusliku (30%) kiu ristlõikepindala suurenemise, ent lihasmass oluliselt (24%) ei kasvanud (Kandarian, White 1990). Sünergistlihaste bilateraalse eemaldamise järgselt hüpertrofeerus allesjäänud *m. plantaris* 8-nädalase ülekoormusperioodi lõpuks 53%, lihaskiudude keskmine ristlõikepindala oli aga 92% suurem kui kontroll-lihases (Blough, Lindermann 2000).

On uuringuid, mis näitavad, et KH tingimustes evivad lihasmassi ja lihaskiudude ristlõikepindala suurenemine sarnaseid jooni. Timson ja kaasautorid (1985) leidsid vastavalt 47% ja 31% juurdekasvu isastel ja emastel hiirtel kooskõlas vastava 49% ja 34% suurema lihaskiu ristlõikepindalaga võrreldes kontroll-lihastega (Timson et al. 1985). Pikaajaline *m. soleus*'e ülekoormamine tõi kaasa vastavalt 45% ja 40% suurema lihaskaalu ja kiudude ristlõikepindala kui kontroll-jäsemes (Ianuzzo et al. 1976).

2. 3. 1. 1 Eritüübiliste lihaskiudude hüpertroofia

Uuringud lihase kui organi tasemel ei anna piisavalt informatsiooni muutuste kohta, mis toimuvad eritüübiliste skeetilihaskiudude puhul kompensatoorse hüpertroofia kujunemisprotsessis. Uuringute tulemused erinevate skeetilihaskiu tüüpide tasandil on mõneti vastukäivad ja sõltuvuses rakendatud mõjustuse iseloomust.

Lihaskiudude hüpertroofia arengut käsitlevates uuringutes on näidatud, et täiendava aktiivsuse olemasolul hüpertrofeeruvad üldjuhul kõik erinevat tüüpi lihaskiud (Timson et al. 1985; Degens et al. 1995). Samal ajal näitavad kirjanduse andmed selgelt, et kompensatoorse hüpertroofia arenguga seotud kohanemisprotsessid skeetilihases on sõltuvuses nii uuritavast lihasest kui ka lihaskiudude tüübist.

On näidatud, et sünergistlihase eemaldamine tingis varases ülekoormuse faasis mõõtmetelt suurenenud EDL-is peamiselt IIA tüüpi kiudude hüpertrofeerumise. IIB tüüpi lihaskiudude puhul ilmnes mõjustus alles 42. päevaks (Johnson, Klueber 1991).

M. plantaris'e lühiaegne (1 nädal) ülekoormamine sünergistide eemaldamise tagajärjel põhjustas 22% suurema lihaskaalu kui kontroll-lihases. Lihaskiudude hüpertroofia oli väljendunud I (39%) ja IIA (44%) tüüpi kiududes – hüpertrofeerusid mittedomineerivad lihaskiud. Ülejäänud kiudude pindala KH käigus ei muutunud (Roy et al. 1997). Samal ajal kajastavad kompensatoorse hüpertroofia puhused uuringud, et enam mõjustatud võivad olla IID tüüpi lihaskiud (Yamauchi et al. 1996b). Eemaldades sünergistlihased, suurenes *m. plantaris*'e kaal 3-nädalase ülekoormusperioodi vältel 20% võrreldes kontroll-lihasega. Autorid leidsid, et eritüübiliste lihaskiudude pindala suurenes ulatuslikumalt kui lihaskaal. Kirjeldatud kiiret tüüpi lihases väljendus suurim hüpertroofia areng olulise osa lihase kiudude populatsioonist haaravates IID tüüpi lihaskiududes (60%) (Yamauchi et al. 1996b).

Aeglase iseloomuga skeetilihase, *m. soleus*'e, täiendava koormamise tulemusena on leitud, et hüpertroofia kujunemisfaasis suurenesid eelkõige oksüdatiiv-

glükolüütiliste lihaskiudude mõõtmel ning kompensatoorse hüpertroofia arengu hilisemas faasis leidis aset oksüdatiivsete lihaskiudude suurim kasv (Yamauchi, Kasuga 1991).

On näidatud, et 4-nädalane EDL-i funktsionaalne ülekoormus põhjustas 19% lihaskaalu suurenemise taustal märkimisväärse IID ja IIB tüüpi kiudude hüpertrofeerumise võrdluses kontroll-lihasega. Aeglasemat tüüpi kiudude mõõtmel olulist kasvu ei täheldatud (Rosenblatt et al. 1994).

Erinevat tüüpi lihaskiudude kohanemise seisukohalt on oluline sünergistlihaste eemaldamise järgselt areneva FÜ ajalise kestvus. On uuringuid, mis näitavad, et pikaajalise kompensatoorse hüpertroofia arengu puhul on enam mõjustatud aeglasema iseloomuga skeetilihaskiud. On leitud, et sünergistlihaste eemaldamise teel tekitatud pikaajalise *m. plantaris*'e FÜ tagajärjel hüpertrofeerusid MHC I isovormi sisaldavad lihaskiud kõige suuremal määral – 90%. MHC IIA ning IIX/B isovormidest koosnevate lihaskiudude mõõtmel kasv oli vastavalt 54% ja 36% (Roy et al. 1999).

Yamauchi ja kaastöötajad (1996b) leidsid, et pikaajalist (10 nädalat) *m. plantaris*'e funktsionaalse ülekoormuse tagajärjel toimus kõikide kiutüüpide ristlõikepindala suurenemine - I, IIC, IIA, IID kiududel vastavalt 25, 31, 37 ja 34% võrreldes kontroll-lihaskiududega. Kõige väiksemal määral olid suurenenud (12%) IIB tüüpi lihaskiud (Yamauchi et al. 1996b).

Pikka aega väldanud (3 kuud) funktsionaalse aktiivsuse lisamine kassi *m. plantaris*'ele tõi kaasa nii aeglast kui kiiret tüüpi lihaskiudude mõõtmel suurenemise võrreldes kontroll-lihaskiududega. Aeglast tüüpi lihaskiudude hüpertroofia ulatus oli mõnevõrra suurem kui kiiret tüüpi kiududes (Allen et al. 1995).

Samas leidsid Blough ja Linderman (2000), et 8-nädalane täiendav koormus *m. plantaris*'ele põhjustas kõige silmatorkavama hüpertroofia arengu just kõige kiiremat tüüpi lihaskiududes, mille ristlõikepindala suurenes 103% võrrelduna kontroll-lihasega, hüpertroofia ulatuselt järgnesid I tüüpi lihaskiud (91%) ja IIA tüüpi lihaskiud (76%) (Blough, Linderman 2000).

Eeltoodust nähtub, et kirjanduses esitatud andmed kompensatoorse hüpertroofia arengu ja selle ajalise dünaamika kohta on mõnevõrra vastukäivad ja ühest kindlat tendentsi kindla lihaskiutüübi eelistatud hüpertrofeerumise suunas ei esine.

2. 4 Hüpertrofeerunud skeletilihase kiuline kompositsioon

Lihaskiud erinevad fenotüübiliselt, spetsiifiliste kiutüüpide olemaolu seostub asjaoluga, et kontraktilsed ja reguleerivad valgud eksisteerivad skeletilihases erinevate isovormidena (Pette, Staron 1997; Nuhr et al. 2003). Uuringutes kajastub, et skeletilihaskiudude fenotüübilisi omadusi mõjutavad mitmesugused tegurid - arengulised ja ealised protsessid, innervatsioon, neuromuskulaarse aktiivsus tõus või langus, ülekoormamine või immobilisatsioon ning hormonaalne staatus (Pette, Staron 1997).

Lihase kontraktilne fenotüüp asub väliste tegurite kontrolli all. Paljude faktorite seas, mis mõjutavad lihaskiudude fenotüübilisi omadusi, mängivad domineerivat rolli neuromuskulaarne aktiivsus ja/või lihase mehaaniline koormamine (Schiaffino, Reggiani 1996; Pette, Staron 1997; Nuhr et al. 2003). Sünergistlihase eemaldamise või tenotomeerimise näol on tegemist mudeliga, kus skeletilihase asetatakse suurenenud kontraktilse aktiivsuse ja mehaanilise koormuse mõjusfääri (Gardiner et al. 1986; Booth, Thomason 1991). Kroonilistele funktsiooni muutustele kohanemine põhjustab lihaskiudude hüpertroofia ja lihasmassi suurenemise, samuti kirjeldavad paljud uuringud transformatsiooniliste adaptatsioonide toimet asetleidvaid muutusi lihase fenotüübilises profiilis (Roy et al. 1985; 1991; Donovan, Faulkner 1986; Tsika et al. 1987; Kandarian et al. 1992; Swoap et al. 1994; Dunn, Michel 1997). Transformatsiooni all peetakse silmas protsessi, mille käigus lihaskiud omandab teisele kiutübile iseloomulikud tunnused.

Müosiini raske ahela isovorme peetakse arvestatavaks kiutüübiliste muutuste markeriks (Pette 1997). Samal ajal annab tugev seos lihase müosiini ATPaasi aktiivsuse ja MHC isovormide sisalduse vahel aluse pidada kiutüübilise kompositsiooni määramisel müosiini ATPaasi aktiivsusel baseeruvat meetodit adekvaatseks meetodiks (Fry et al. 1994).

Kirjanduse andmed näitavad, et peamiselt kiiret tüüpi lihaskiududest koosneva skeletilihase täiendav koormamine põhjustas aeglast tüüpi ja/või oksüdatiivsete lihaskiudude osakaalu suurenemise, aeglasesuunalised muutused kajastusid ka lihase mehaanilistes omadustes lihase aeglasema kontraktsioonikiiruse ning suurema väsimusresistentsuse näol (Roy et al. 1991).

Yamauchi ja Kasuga (1991) täheldasid, et täiendava aktiivsuse tagajärjel hüpertrofeerunud *m. soleus*'es ei esinenud 1. ja 3. nädala lõpuks olulisi transformatsioonilisi nihkeid; 5. nädalaks oli oksüdatiiv-glükolüütiliste lihaskiudude

hulk aga oluliselt vähenenud koos samaaegse lihaskiudude suurenenud väsimusresistentsusega (Yamauchi, Kasuga 1991).

On näidatud, et I tüüpi kiudude osakaal *m. plantaris*'es hakkab suurenema 4 nädalat pärast sünergistlihaste eemaldamist (Ianuzzo, Chen 1979; Oakley, Gollnick 1985) omades kontroll-lihasega võrreldes 2-3 korda kõrgemat aeglast tüüpi lihaskiudude sisaldust pärast 8- nädalase kestusega või pikemaäegset FÜ-d (Ianuzzo, Chen 1979; Baldwin et al. 1982).

Uuringud näitavad, et 3-nädalane sünergistlihaste eemaldamise poolt põhjustatud *m. plantaris*'e täiendav aktiivsus tingis IIC tüüpi kiudude osakaalu suurenemise, kusjuures IIB tüüpi kiudude esinemissagedus vähenes. Ülejäänud kiutüüpides transformatsioonilisi muutusi ei täheldatud. Samas uuringus vähenes ka MHC IIB ja suurenes MHC IID isovormide sisaldus lihases. Muutuseid lihase kiulises kompositsioonis seostati vähemalt osaliselt ülekoormatud lihase suurema väsimusresistentsusega (Yamauchi et al. 1996b).

Fauteck ja Kandarian (1995) täheldasid lihase 5-nädalase ülekoormusperioodi lõpuks kontroll-lihasega võrreldes kõrgemat I tüüpi MHC osakaalu – 11% vs 16% , II tüüpi MHC populatsioonis suurenesid MHC IIA ja MHC IID isovormide proportsioonid, kõige kiirema MHC isovormi sisaldus langes kontroll-looma 39% MHC IIB sisalduse taustal FÜ tingimustes 18% ni (Fauteck, Kandarian 1995).

Sugiura ja kaastöötajad (1993) demonstreerisid *m. gastrocnemius*'e tenotoomia tagajärjel pikaaegse täiendava koormuse seisundisse asetatud närilise aeglast ja kiiret tüüpi skeetilihases müosiini raskete ahelate transformatsiooni suurema MHC I isovormide esinemise suunas – hüpertrofeerunud *m. plantaris* sisaldas suuremal määral MHC I, MHC IIA ja MHC IID isovorme ning vähem MHC IIB isovorme kui kontroll-lihas ning aeglase lihase koosnes koormusperioodi lõpuks vaid MHC I isovormidest (Sugiura et al. 1993).

Sünergistliku *m. gastrocnemius*'e eemaldamise järgselt kompensatoorselt hüpertrofeerunud *m. soleus*'es tõi 10-nädalane FÜ kaasa suurenenud I tüüpi ja vähenenud IIC ning IIA tüüpi kiudude esinemissageduse esmakordselt 3 nädala möödumisel FÜ algusest võrreldes kontralateraalse lihasega (Yamauchi et al. 1996b).

Funktsionaalse koormuse lisamine kiiret tüüpi lihasele sünergistide eemaldamise teel muutis lihase fenotüübilist profiili 1 nädala möödumisel operatsioonist väga vähesel määral, küll aga peegeldas 10-nädalane täiendav aktiivsus kontroll-lihasega võrreldes oluliselt suuremat MHC I ja vähenenud MHC IIB

isovormide sisaldust (Roy et al. 1997). Andmed on kooskõlas uuringutega, milles kajastub MHC I isovormide (Periasamy et al. 1989; Sugiura et al. 1993; Swoap et al. 1994); MHC I mRNA (Crerar et al. 1989; Periasamy et al. 1989; Swoap et al. 1994); I tüüpi lihaskiudude (Guth, Yellin 1971; Ianuzzo et al. 1976; Baldwin et al. 1982; Timson et al. 1985; Crerar et al. 1989; Tamaki, Shiraishi 1996); aeglase natiivsete isomüosiinide (Gregory et al. 1986; Tsika et al. 1987); aeglase müosiini kergete ahelate (Baldwin et al. 1982; Gregory et al. 1986; Tsika et al. 1987; Periasamy et al. 1989) suurenenud sisaldus lihases ning samuti lihase alanenud maksimaalne kontraktsioonikiirus ja poole-lõõgastumisaeg (Roy et al. 1982; 1991; Michel et al. 1989; Kandarian, Williams 1993).

Uuringute tulemustest nähtub, et kompensatoorse hüpertroofia tingimustes asetleidvad muutused lihasrakus võivad uuritava lihase erinevates osades olla erinevalt väljendunud. Baldwin ja kaastöölised (1982) leidsid, et pärast 9-12-nädalast täiendava aktiivsuse perioodi tuvastati *m. plantaris*'e süvas osas 16-48% ja pindmises osas 3-19% aeglase kiudude osakaalu suurenemine võrreldes kontroll näitajatega (Baldwin et al. 1982).

Pehme ja kaastöötajate (2004) uuringu tulemused näitavad, et skeetilihaskiudude adaptatsioon täiendavale aktiivsusele on mõningal määral ealistest iseärasustest sõltuv. Autorid leidsid, et kui 30-päevane mõjustusperioodi tagajärjel kompensatoorselt hüpertrofeerunud *m. plantaris*'es omas kõige kiirema (MHC IIB) isovormi langus ning MHC IId isovormi sisalduse suurenemine samaseid jooni nii vanadel kui noortel katseloomadel, siis MHC IIA osakaal vähenes vanadel, ent noortel loomadel selle isovormi sisaldus tõusis (Pehme et al. 2004).

Bigard ja kaastöötajad (2001) demonstreerisid täiendava aktiivsuse olemasolul kogu lihase ja üksiku lihaskiu tasandil asetleidvat kiireimate MHC isovormide transformeerumist aeglasemate omadustega MHC isovormide suunas. 10-nädalane *m. plantaris*'e FÜ sünergistlihaste eemaldamise järgselt viis lihases neli korda suuremale MHC I isovormi ekspresseerimisele võrreldes kontroll-lihasega. Koormatud lihases ilmnes ka oluliselt suurem MHC IIA ja väiksem MHC IIB ekspresseerimine kui kontroll-lihases (Bigard et al. 2001).

Kinnitust aeglasemuundumisele transformatiivsetele muutustele annavad ka uuringud sarkoplasmaatiliste valkude tasemel (Bigard et al. 2001). Autorid seostavad mõjustatud lihaste kontraktiilse fenotüübi muutusi adaptiivsete protsessidega nii lihasraku transkriptsionaalsel kui posttranskriptsionaalsel tasemel.

2. 5 Rakutuumade osa lihaskiu ainevahetuse regulatsioonis ja muutused lihashüpertroofia puhul

Skeletilihast kui organit iseloomustab plastilisus, ta on võimeline muutma oma morfoloogilisi ja ainevahetuslikke omadusi vastavalt muutuvatele mehaanilistele, neuraalsetele ja hormonaalsetele signaalidele. Täiskasvanud skeletilihase näol on tegemist koega, mille hiidrakud sisaldavad ühises tsütoplasmas raku perifeeriasse paigutunud rakutuumi. Rakutuumas asub kogu info raku või organismi ehituse ja talitluse kohta. Kõik ülejäänud raku organellid toimivad selleks, et tuumas salvestatud teavet kasutada ja täide viia. Lihaskiu tuumas olev DNA sisaldab informatsiooni kõigi rakus sünteesitavate RNA-de ja valkude kohta, tagades vegetatiivse (transkriptsioon ja translatsioon) funktsiooni. Sellega kindlustab lihaskiu kogu raku talitluse koordineerimise.

Skeletilihase kohanemisvõime kindlustajaks on rakutuumade dünaamiline funktsioneerimine erinevates keskkonnatingimustes.

Neuromuskulaarsete mõjude muutustele adapteerumisel mängib lihase atroofiliste ja hüpertroofiliste protsesside väljakujunemisel võtmerolli lihaskiu aktiivsuse (aktiivsiooni) mustri ja/või lihaskiu arvu peenregulatsioon.

Skeletilihase tavaaktiivsuse juures, mil puuduvad otsesed lihase kasvu soodustavad või pärssivad stiimulid, on lihaskiu osa rakutuumi kindlal ajahetkel aktiivses, osa aga inaktiivses seisundis. Kõrvuti asetsevad lihaskiu on võimelised sõltumatuks transkriptsiooniks (Newlands et al. 1998). Individuaalsete lihaskiu geeniekspressiooni muster on ajalis-ruumiliselt erinev – kõik valke kodeerivad geenid pole pidevalt aktiivsed (Newlands et al. 1998). Tuumade mobiliseerituse ulatust geeniekspressioonil demonstreerisid Newlands ja kaastöötajad (1998), tuvastades lihasespetsiifiliste geenide transkriptsionaalses aktiivsuses vähemalt 3 faasi. Kiirel kasvuperioodil on aktiivsed peaaegu kõik lookused lihaskius. Lihaskiu küpsemise ajal kindlal ajahetkel aktiivsete lookuste arv väheneb. Täielikult küpsenud lihaskiu geeni ekspressioon omab tavaaktiivsuse juures pulseeruvat ja stohhastilist iseloomu (Ross et al. 1994; Newlands et al. 1998).

Geeni ekspressioon lihaskiuson suures ulatuses mõjustatud mehaaniliste, elektriliste või biokeemiliste signaalide poolt (Allen et al. 1995). Kindla mõjuteguri poolt indutseeritud transkriptsioonifaktorite produtseerimise ja/või kontsentratsiooni muutmise kaudu on võimalik suurendada või vähendada lihaskiu transkriptsionaalset

aktiivsust, mis on raku kohanemisprotsessides üks olulisi regulatoorseid mehhanisme (Newlands et al. 1998).

Mõistmaks üksiku kiu tasemel aset leidvaid atroofilisi ja hüpertroofilisi protsesse, on mitmed autorid hulktoomsete rakkude seas keskendunud individuaalse tuuma funktsionaalse rolli selgitamisele valkude regulatsioonil (Edgerton, Roy 1991). Hiljaaegu on jõutud aga arusaamisele, et skeletilihaskude kasutab ka teist regulatoorset mehhanismi, kohastumaks tõusnud või langenud funktsionaalse aktiivsusega (Ohira et al. 2001). Üha enam autoreid on seisukohal, et lihaskiu asetamisel muutunud tingimustesse esindab lihastuumade arvu dünaamiline moduleerimine pikaajalisemat adaptatiivset mehhanismi raku elutegevuse kindlustamiseks kui suhteliselt kiire mRNA-de maha- või ülesreguleerimine (Caiozzo, Haddad 1996).

Uuringud näitavad, et kui lihastuumade arv kasvab lihaskiu hüpertroofia aegselt, siis kiu atrofeerumisega kaasneb lihastuumade arvukuse vähenemine. Lihastuumade hulga langusega seostuv lihaskiudude atroofia väljendub seljaaju läbilõikamise (Allen et al. 1995), gravitatsioonitingimuste muutmise (Allen et al. 1996) või jäseme immobilisatsiooni (Hikida et al. 1997) puhul. Kiuatroofia olemasolul leidub vähem lihastuumasid lihaskiude reguleerimiseks ning vastupidi - lihase kasvamiseks vajatakse rohkem lihastuumasid, mis võimaldab DNA hulka suurendada (Ohira et al. 2001). Skeletilihaskiudude hulktoomne olemus on viinud tuuma domeeni (Hall, Ralston 1989) ehk DNA ühiku (Cheek et al. 1971; Cheek 1985) kontseptsiooni tekkele. Tuuma domeeni defineeritakse kui tsütoplasma teoreetilist mahtu, mis on seotud üksiku lihastuumaga seoses lihastuumade funktsiooniga reguleerida lihaskiu kindla piirkonna (domeeni) ainevahetust (Allen et al. 1995).

Uuringud näitavad, et suhteline lihastuumade maht jäi muutumatuks funktsionaalse ülekoormuse kui treeningu tagajärjel hüpertrofeerunud roti EDL-is, vaatamata üldisele kiumahu suurenemisele (Seiden 1976). Sellest järeldati, et lihastuumade arv suurenes proportsionaalselt lihaskiu suurenemisega. Ka isoleeritud lihaskiu uuringutes on leitud, et täiendava aktiivsuse juures suurenesid *m. plantaris*'e aeglast- ja kiiret tüüpi lihaskiudude lihastuumade arv ja lihaskiu mõõtmed võrdväärselt, tagades muutumatu tuuma domeeni suuruse (Allen et al. 1995). Niisiis, ollakse seisukohal, et pigem suurem lihastuumade arv kui suurenev tuuma domeen on oluline ja vajalik tegur, mis võimaldab lihaskiul kasvada mitmesuguste skeletilihase hüpertrofeerumisega seotud protsesside käigus.

Postmitootilise skeletilihaskoe lihastuumad kaotavad diferentseerumise järel võime paljunedada (Stockdale, Holtzer 1961). Postnataalsel lihase kasvuperioodil suureneb lihastuumade arv proportsionaalselt lihasraku suurenemisega tänu satelliitrakkude liitumisele lihaskiuga ning muutumisele lihastuumadeks (Moss, Leblond 1970; Wigmore et al. 1992). Satelliitrakud on skeletilihase tüvirakud, tavatingimustes inaktiivne müoogene tuumapopulatsioon, mis aktiveerudes osaleb skeletilihase arengulises ja regeneratiivses kasvus (Schultz et al. 1978; Seene, Umnova 1992; Schultz, McCormick 1994).

Skeletilihase hüpertrofeerumine peidab mitmeid bioloogilisi protsesse. Täpselt pole veel selge, kuidas muutub lihastuumade arv ja tsütoplasma/lihastuumade suhe ehk lihastuumade domeeni suurus seoses muutunud funktsionaalse aktiivsusega (Allen et al. 1995).

Esineb tõendeid selle kohta, et hulktuumsete lihaskiudude adaptiivne dünaamika hõlmab hüpertroofilise stiimuli puhul satelliitrakkude aktiveerumise. Aktiveerunud satelliitrakud kas liituvad üksteisega - moodustuvad uued lihaskiud, või suurendavad lihastuumade hulka olemasolevate lihaskiududega ühinemise teel. Teatud puhkudel on hüpertrofeerunud skeletilihases täheldatud väikesemõõtmeliste lihaskiudude olemasolu (MacDougall et al. 1982; Staron et al. 1991; 1992; 1994). Kirjeldatud lihase morfoloogilised iseärasused esinevad mitmete kompensatoorse hüpertroofia alaste uuringute puhul - väikeste lihasrakkude suurenenud esinemissagedus ilmnes ka funktsionaalselt ülekoormatud närilise ja kassi lihases (James 1976; Salleo et al. 1980; Atherton et al. 1981; Yamada et al. 1989; Chalmers et al. 1992). Lihase struktuursed muutused näivad suuremas osas iseloomulikud olevat just funktsionaalse ülekoormusega kohanemise varasele perioodile (Goldberg et al. 1975; Snow 1990) ning võimalikke tekkemehhanisme seostatakse küpsete lihaskiudude atroofiaga, kiudude pikisuunalise lõhestumise või satelliitrakkude omavahelise liitumisega. Samas – lihase kui terviku tasandil kajastuva hüpertrofeerumise fundamentaalsetes mehhanismides peetakse primaarseks olemasolevates lihaskiududes aset leidvaid hüpertroofia protsesse.

Täiendava lihasaktiivsuse tingimustes täheldatav lihaskiudude hüpertrofeerumine näib olevat seotud lihastuumade funktsioneerimise ja/või lihastuumade arvu suurenemisega, säilitamaks suhteliselt konstantset lihastuumade domeeni. See protsess hõlmab satelliitrakkude aktivatsiooni (Allen et al. 1995). Täiendava aktiivsuse tingimustesse asetatud skeletilihases kaasneb lokaalselt

lihasrakkude poolt produtseeritava suurenenud insuliinitaolise kasvufaktor 1 (IGF-1) tõusuga (Singleton, Feldman 2001; Smith et al. 2001) ka lihase DNA sisalduse suurenemine (Adams, Haddad 1996). Lähtuvalt lihastuumade mitootilisest inaktiivsusest (Stockdale, Holtzer 1961; Seale, Rudnicki 2000) seostatakse hüpertrofeerunud lihase suurenenud DNA sisaldust skeletilihases satelliitrakkude aktivatsiooniga (Adams, Haddad 1996). Näib, et IGF-1 on hüpertroofia esilekutsumiseks oluline satelliitrakkude aktiveerumist initsieeriv faktor (Singleton, Feldman 2001; Smith et al. 2001). Ka teisel tenotoomia järgsel päeval on peamiselt interstitsiaalsetes rakkudes ja satelliitrakkudes täheldatud suurenenud DNA sünteesi (Goldberg et al. 1975).

Satelliitrakkude aktiveerumine toimub vuti (Winchester et al. 1991; Winchester, Gonyea 1992) või kana (McCormick, Schultz 1992; 1994) tiivalihaste kroonilise venituse; kassi lihaste jõutreeningu (Giddings, Gonyea 1992) ja närilise skeetilihase funktsionaalse ülekoormuse (Hanzlikova et al. 1975; Schiaffino et al. 1976) mõjul.

Snow (1990) kirjeldas funktsionaalse ülekoormuse käigus hüpertrofeerunud *m. soleus*'e satelliitrakkude arvu muutuste bifaasilisust närilisel. Ülekoormuse perioodi varast staadiumit (1 nädal) iseloomustas tähelepanuväärne satelliitrakkude arvu suurenemine (täiendava koormuse 3. ja 7. päeval vastavalt 17% ja 14% hüpertrofeerunud lihases võrrelduna vastavalt 9% ja 9% kontroll-lihases). Teise faasi (2-4 nädal) käigus langes satelliitrakkude arv kontrolltasemeni ning lihastuumade esinemissagedus jäi mõnevõrra suurenenuks - eeldatavasti olid hüpertroofia hilisemas arengus prolifereerunud ja diferentseerunud satelliitrakud jõudnud lihaskiududega ühineda (Snow 1990).

Suuremat satelliitrakkude esinemissagedus kajastavad veel mitmed skeetilihase funktsionaalset ülekoormust (Schiaffino et al. 1972; Snow 1990) ning pidevat madalalasageduslikku stimulatsiooni (Putman et al. 1998) käsitlevad uuringud. Samuti initsieeris ühekordne jooksukoormus närilistel satelliitrakkude aktiveerumist – *m. soleus*'es saavutas satelliitrakkude proliferatiivne reaktsioon maksimaalse taseme 24 h ja EDL-is 48 h pärast pingutust (Schultz 1989). Uuringud näitavad, et täiskasvanud vutil suurenes tiivalihaste pideva venitusseisundi tingimustes lihastuumade arv samaaegselt lihase hüpertrofeerumisega (Winchester, Gonyea 1992), seda täheldati ka vastupidavustreeningu läbinud koertel (Hall, Ralston 1989). Samas ei tuvastatud kassil jõutreeningu järgselt muutusi lihastuumade arvus, vaatamata asjaolule, et keskmine lihaskiudude ristlõikepindala oli suurenenud 10-15% (Giddings, Gonyea

1992). Paraku ei leidnud kirjeldatud uuringutes kajastamist lihastuumade arvu ja lihaskiu suuruse vahelised seosed.

On näidatud, et aastaid treeninud nii anaboolseid steroide manustanud tiptasemel jõutõstjate (Kadi et al. 1999b) kui keelatud aineid mittetarvitanute (Kadi et al. 1999a) *m. trapezius*'e ja *m. vastus lateralis*'e satelliitrakkude ja lihastuumade arv lihaskiu kohta oli suurem mittetreenitutega võrreldes. Samuti kutsus 10-nädalane jõutreening inimestel *m. trapezius*'es esile 36% lihaskiudude ristlõikepindala ja 70% lihastuumade arvu suurenemise võrrelduna kontrollgrupi indiviididega. Ilmnes, et keskmine lihastuumade arv kiu ristlõikepindala kohta korreleerus hästi lihaskiudude ristlõikepindalaga – järelkult on muutused kiu suuruses seotud muutustega raku lihastuumade sisalduses (Kadi, Thornell 1999).

M. soleus'e 3-nädalane täiendav funktsionaalne koormamine kutsus esile nii lihaskiudude kui lihastuumade arvu suurenemise – vastavalt 11% ja 21% võrreldes kontroll-lihasega. Lihastuumade domeeni suurus hüpertroofia käigus ei muutunud (McCall et al. 1998).

Pikaajalise koormava stiimuli toimel suurenes *m. plantaris*'e kõikide lihaskiudude tuumade sisaldus lihaskiu millimeetri kohta: funktsionaalselt ülekoormatud I, IIA, IIX/B tüüpi lihaskiud omasid vastavalt 64%, 68% ja 61% rohkem lihastuumi ja 90%, 54% ning 36% suuremat lihaskiu ristlõikepindala kui kontroll-lihas. Lihastuumade domeeni muutuseid KH protsessi 10. nädalal ei täheldatud (Roy et al. 1999).

Uuringute tulemused näitavad, et sarnaselt eriarvamuste esinemisele funktsionaalse ülekoormuse tingimustes aset leidvate muutuste osas skeetilihase kiulisele kompositsioonile ja lihasraku ehitusele, puudub uurijatel ühtne seisukoht ka täiendava aktiivsuse mõju kohta lihasraku tuumade hulga ja lihastuumade domeeni suurusele.

III TÖÖ EESMÄRK JA ÜLESANDED

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida erineva kestusega funktsionaalse ülekoormuse mõju lihasku morfoloogilistele iseärasustele, skeletilihase kiulisele kompositsioonile ja lihastuuma domeenile eritiübilistes lihaskiududes.

Seatud eesmärgi täitmiseks püstitati järgmised ülesanded:

1. Selgitada uuritavate skeletilihaste hüpertroofia aste erineva kestusega funktsionaalse ülekoormuse puhul.
2. Selgitada muutusi uuritavate skeletilihaste erinevat tüüpi lihaskiudude mõõtmetes erineva kestusega funktsionaalse ülekoormuse puhul.
3. Selgitada muutusi uuritavate skeletilihaste lihastuumade arvus ja domeeni suuruses eritiübilistes lihaskiududes kompensatoorse hüpertroofia arengu ajalisest dünaamikast lähtudes.

IV TÖÖ METOODIKA

4.1 Katse korraldus

Eksperimendis kasutati täiskasvanud isaseid Wistar liini rotte vanuses 16-18 nädalat. Katseloomad viibisid kogu eksperimendi vältel identsetes keskkonnatingimustes. Katseloomad olid jagatud 2 gruppi (n=8) ning olid paigutatud puuridesse 2 kaupa, valguse-pimeduse tsükkel oli 12h/12h ning kasutati konstantset dieeti (R70; Laktamiin; Stokholm, Rootsi). Toitu ja vett said katseloomad *ad libitum*.

4.2 Tenotoomia protseduuri kirjeldus

4.2.1 Katseloomade anesteesia

Katseloomade anesteesia viidi läbi diasepaami (Diapam®) 2,5 mg/100 g kehakaal ja ketamiini (Ketaminol®) 6 mg/100 g kehakaal segu i/p. Funktsionaalne ülekoormus *m. soleus*'ele ja *m. plantaris*'ele tekitati sünergistlihase - *m. gastrocnemius*'e - kõõluse läbilõikamise teel. Kontrollina kasutati kontralateraalset jäset.

4.2.2 Protседuuri kirjeldus ja koeproovide eraldamine

Selgitamaks hüpertroofia ajalist dünaamikat, ohverdati katseloomad vastavalt 10. ja 20. postoperatiivsel päeval. Operatsiooniväli puhastati, raseeriti. Sooritati optimaalse pikkusega sisselõige, säilitades ümbritsevas piirkonnas närvi- ja verevarustuse. Lõigati läbi *m. gastrocnemius*'e kõõlus, jättes sünergistlihaste kõõlused intaktseks. Katseloomadel eraldati funktsionaalselt ülekoormatud *m. soleus* ja *m. plantaris* ja kaaluti. Kuivkaalu määramiseks kuumutati lihaseid (100⁰ juures) kaalu stabiliseerumiseni.

4.3 Histoloogia

Histoloogilisteks uuringuteks kasutati prepareeritud vasaku jala *m. soleus*'e ja *m. plantaris*'e keskmist osa. Selleks lõigati peale lihase eemaldamist ja kaalumist lihase keskosast umbes 5 mm paksune tükk. Preparaat fikseeriti korgil, kasutades külmutatud koepreparaatidele mõeldud kinnistit *Tissue Tek O. C. T. Compound 4583* (Miles Inc, U. S. A.). Seejärel külmutati preparaate isopentaanis, mis oli eelnevalt jahutatud vedelas lämmastikus ning säilitati edaspidise kasutamiseni -80⁰ C juures. Preparaatidelt lõigati -20⁰ C juures 10 µm paksused lõigud, kasutades kriomikrotoomi (*Cryo Cut, American Optical Company*). Pärast lõikamist ja alusklaasile asetamist kuivatati lõike 30 min. toatemperatuuril. Lihaskiudude

ristlõikepindala, lihastuumade arvu ja lihastuuma domeeni suuruse määramiseks värviti preparaadid eosiini ja Mayer'i hematoksüliiniga. Erinevat tüüpi lihaskiududes ristlõikepindala, lihastuumade arvu ja lihastuuma domeeni uurimiseks tüpiseeriti lihaskiud, kasutades müosiini ATP-asse aktiivsuse hindamist värvusintensiivsuse alusel pärast preinkubatsiooni kas happelises (pH 4,2) või aluselises keskkonnas (pH 10,3) (Brooke, Kaiser 1970b). Analüüsisiti 300 lihaskiudu preparaadi kohta. Lihastuuma domeeni määramiseks arvutati lihaskiu ruumala, mis jagati vastava lihaskiu tuumade arvuga.

Histoloogiliste preparaatide analüüsil kasutati valgusmikroskoopi Olympus BX-40 (Tokyo, Jaapan), koos spetsiaalse digitaalse kaameraga (*Olympus DP-10*) ja analüüsi tarkvaraga (*Olympus DP-soft*).

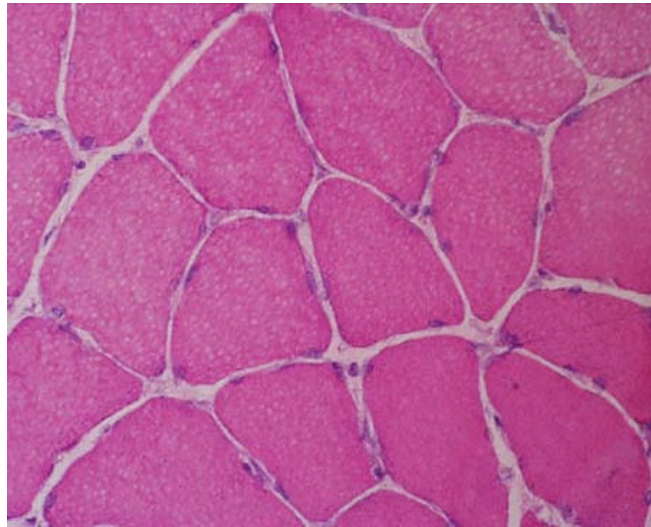
4. 4 Statistika

Andmed töödeldi statistiliselt, leiti tulemuste aritmeetiline keskmine ja standardviga. Andmete aritmeetiliste keskmiste võrdlusel kasutati Studenti t-testi (usaldatavuse nivoo $p < 0,05$).

V TÖÖ TULEMUSED

5.1 Struktuursed muutused

Patoloogilisi struktuurseid ilminguid FÜ lihastes ei täheldatud – hüpertrofeerunud lihase histoloogiline pilt näitas, et lihaskiud olid homogeenised suuruse poolest, hulknurkse kujuga ja perifeerselt paiknevate tuumadega; sidekude lihaskiudude vahel oli ühtlaselt jaotunud. Puudusid ilmingud degeneratsiooni-regeneratsiooni protsessidest (väikesed tsentraalsete tuumadega kiud), interstitsiaalse sidekoe vohamisest, bifurkatsioonidega ja lõhestunud lihaskiududest (joonis 1).



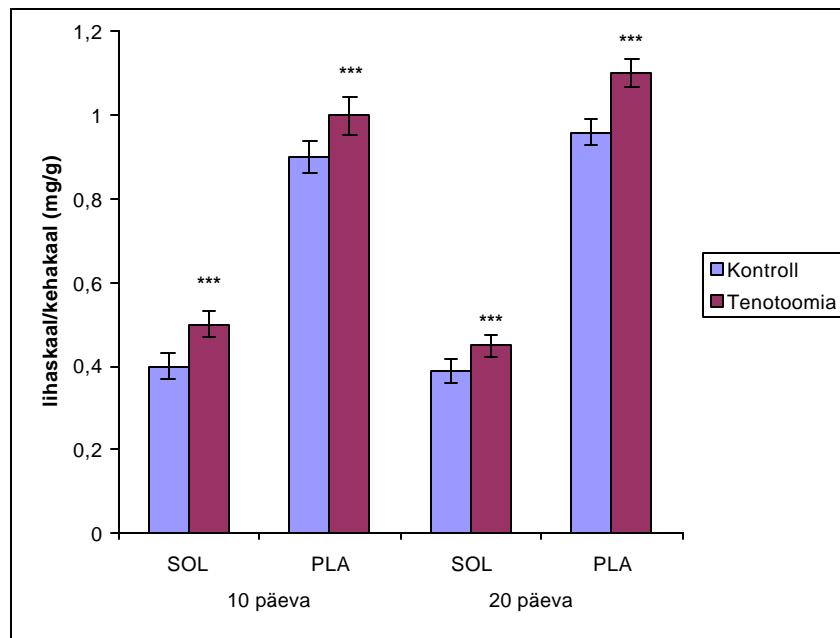
Joonis 1. Funktsionaalselt ülekoormatud skeletilihase histoloogiline preparaat, (*m. soleus*), hematoksüliin-eosiin; suurendus 400X.

Saadud tulemused on kooskõlas töödega, kus FÜ esilekutsumiseks eemaldati vaid üks sünergistlihas (James 1973;1976; Gollnick et al. 1981; Johnson, Klueber 1991). Näib, et tendents lihase morfoloogiliste ja ultrastruktuursete kõrvalekallete suunas esineb uuringutes, kus FÜ esilekutsumiseks on eemaldatud kaks sünergistlikku lihast (Snow 1990). Järelikult, leidsime kinnitust, et lihastele asetatud koormus polnud ülemäärane - kogu lihase kasv tulenes olemasolevate lihaskiudude funktsionaalsest hüpertrofeerumisest.

5.2 Muutused lihase ja lihaskiudude mõõtetes

5.2.1 10-päevane funktsionaalne aktiivsus

Koormava mõjustuse tagajärjel kasvas oksüdatiivse iseloomuga lihase (*m. soleus*) lihase kaalu/kehakaalu suhe oluliselt (19,7%) (joonis 2), samaaegselt suurenes oluliselt ka lihase kuivkaal (21,4%). Aeglast tüüpi kiudude ristlõikepindala oli oluliselt suurem võrreldes kontroll-lihasega, vastavalt $2245 \pm 29 \mu\text{m}^2$ ja $1848 \pm 26 \mu\text{m}^2$ (joonis 3). Kiiret tüüpi kiudude ristlõikepindala suurenes tenotoomia järgselt ($1778 \pm 55 \mu\text{m}^2$) samuti märkimisväärselt võrreldes kontroll-lihase kiududega ($1479 \pm 68 \mu\text{m}^2$) (joonis 3).



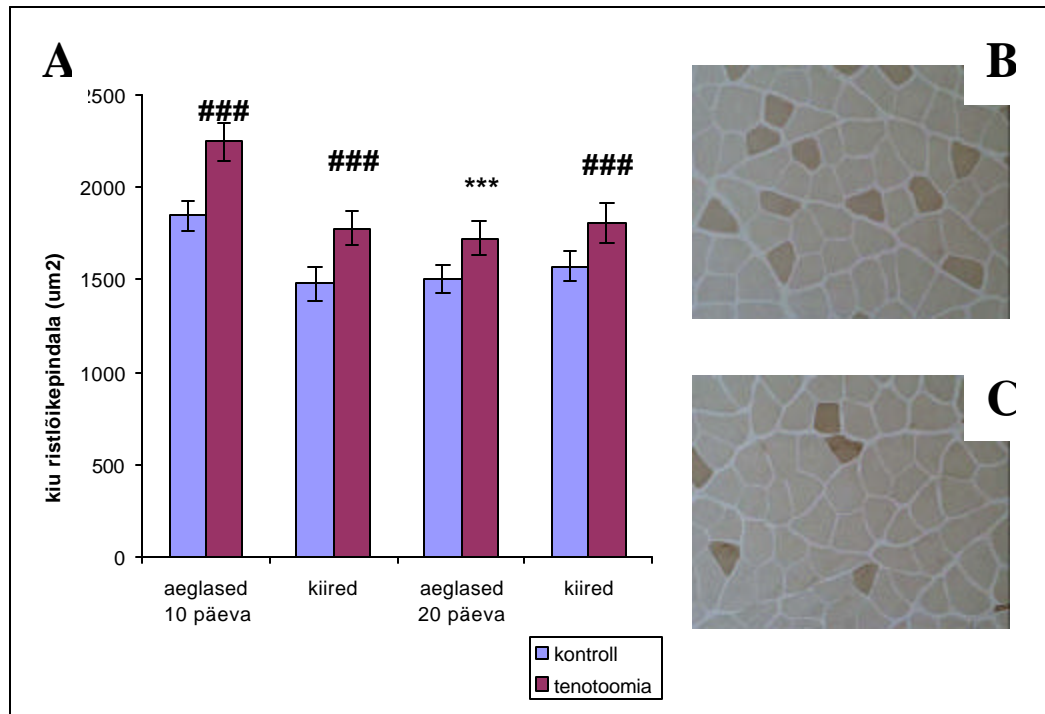
Joonis 2. Muutused lihase kaalu ja kehakaalu suhtes 10- ja 20- päevase funktsionaalse ülekoormuse tulemusena.

SOL – *m. soleus*; PLA – *m. plantaris*. n=8

*** - $p < 0,01$

Funktsionaalse aktiivsuse tingimustes leidis aset ulatuslik kiiret tüüpi *m. plantaris*'e lihase kaalu/kehakaalu suhte (12,7%) (joonis 2) ning lihase kuivkaalu suurenemine (11,8%). Kiirete omadustega lihaskiudude ristlõikepindala suurenemine oli tähelepanuväärne – mõjustuse järgselt $2352 \pm 61 \mu\text{m}^2$ ning kontroll-lihase kiududel $1752 \pm 26 \mu\text{m}^2$ (joonis 4). Mõõtetelt suurenesid mõjustatud lihases ka aeglast tüüpi

kiud, mille ristlõikepindala oli $1328 \pm 112 \mu\text{m}^2$, kontroll-lihaskiududel vastavalt $1004 \pm 78 \mu\text{m}^2$ (joonis 4).

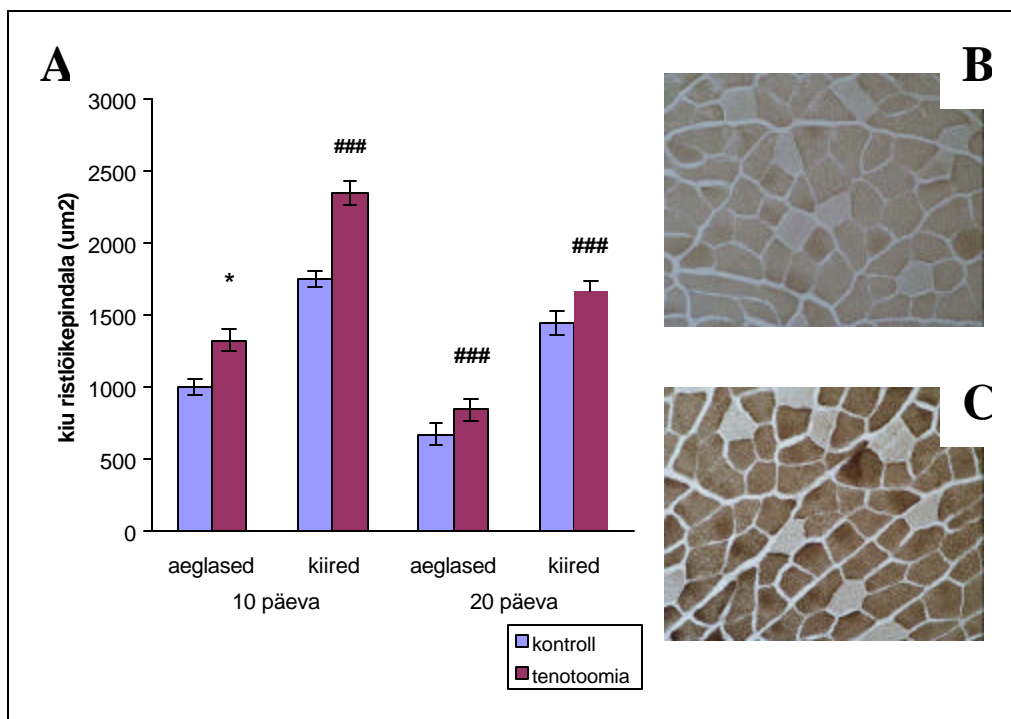


Joonis 3. 10- ja 20- päevase funktsionaalse ülekoormuse mõju *m. soleus*'e lihaskiudude ristlõikepindalale (A). (B) – kontroll-lihas; (C) – ülekoormatud lihas; suurendus 200X. n=300

- $p < 0,001$; *** - $p < 0,01$

5.2.2 20-päevane funktsionaalne aktiivsus

Täiendav koormus tingis märgatava aeglast tüüpi *m. soleus*'e lihase kaalu/kehakaalu suhte (13,3%) (joonis 2) ning lihase kuivkaalu suurenemise (11,9%). Aeglast tüüpi lihaskiudude ristlõikepindala aeglastes lihases oli oluliselt suurem kui kontroll-lihases, vastavalt $1725 \pm 52 \mu\text{m}^2$ ja $1508 \pm 66 \mu\text{m}^2$ (joonis 3). Kiirete omadustega kiududes kajastus FÜ järgselt oluline ristlõikepindala suurenemine, mõjustatud lihases $1806 \pm 149 \mu\text{m}^2$ ja kontroll-lihases vastavalt $1574 \pm 201 \mu\text{m}^2$ (joonis 3).



Joonis 4. 10- ja 20- päevase funktsionaalse ülekoormuse mõju *m. plantaris*'e lihaskiudude ristlõikepindalale (A). (B) – kontroll-lihas; (C) – ülekoormatud lihas; suurendus 200X. n=300

- $p < 0,001$; * - $p < 0,05$

Katsete tulemused näitasid, et funktsionaalse aktiivsuse tagajärjel tõusis *m. plantaris*'es oluliselt lihase kaalu/kehakaalu suhe (12,7%) (joonis 2) ning lihase kuivkaal (10,6%). Kiirete kiudude ristlõikepindala oli FÜ lihases ($1665 \pm 55 \mu\text{m}^2$) märkimisväärselt suurem kui kontroll-lihase kiududel ($1449 \pm 38 \mu\text{m}^2$) (joonis 4). Aeglast tüüpi kiudude ristlõikepindalale oli täiendava koormuse tingimustes samuti iseloomulik oluline suurenemine, vastavalt $845 \pm 34 \mu\text{m}^2$ FÜ lihases ja $675 \pm 37 \mu\text{m}^2$ kontroll-lihases (joonis 4).

5.3 Muutused lihastuumade arvus

Skeletilihaskiud on hulktuumased rakud, kus tuumade arv võib olla erinev, sõltuvalt lihastele asetatud koormuse iseloomust.

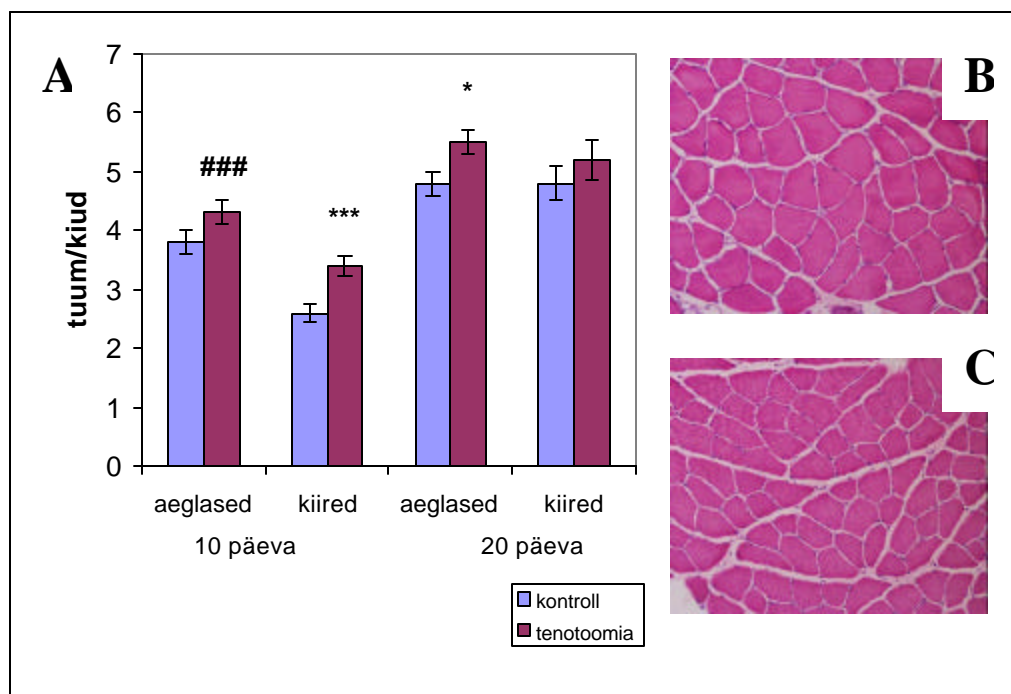
Meie ei käsitlenud lihastuumade absoluutarve, sest tuumade loendus toimus ristlõikepreparaadist, vaid uurisime tuumade arvu lihaskiu ristlõike kohta. Antud

suhtarv võimaldab hinnata lihastuumade arvu muutusi lihasraku kohanemisel täiendavale funktsionaalsele aktiivsusele, võtmata arvesse muutusi lihaskiudude mõõtmetes.

5.3.1 10-päevane funktsionaalne aktiivsus

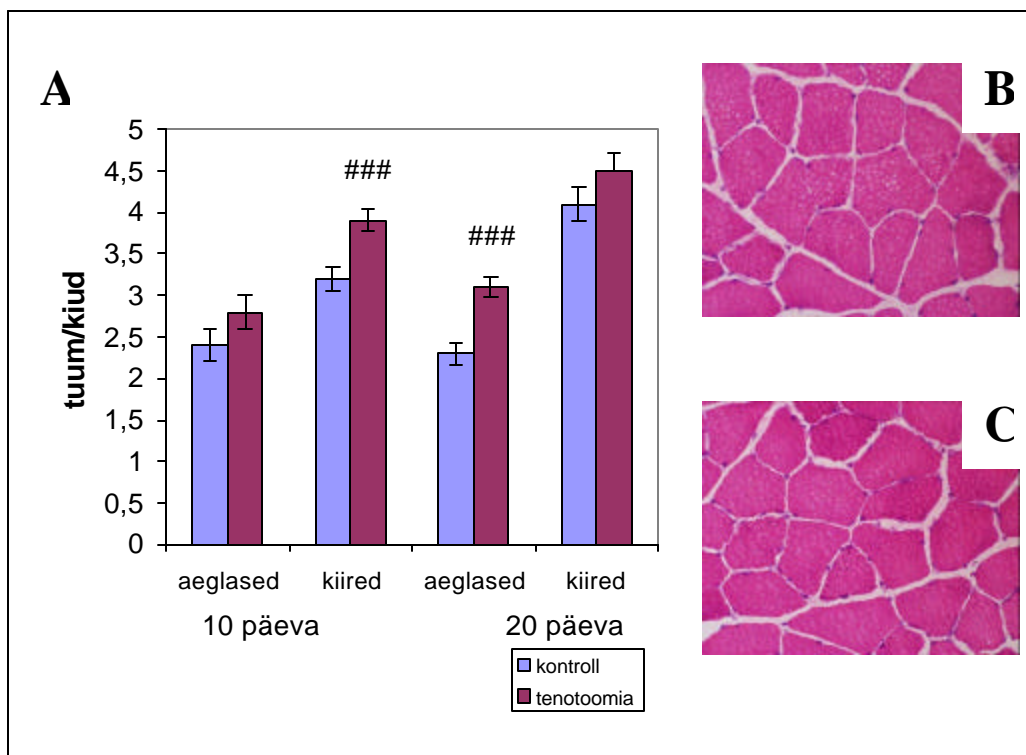
Oksüdatiivses FÜ lihases oli aeglast tüüpi kiududes lihastuumade arv kiu kohta ($4,3 \pm 0,1$) täiendava aktiivsuse mõjul võrreldes kontroll-lihasega ($3,8 \pm 0,1$) oluliselt tõusnud. Ka kiiret tüüpi lihaskiududes suurenes lihastuumade arv kiu kohta olulisel määral võrreldes kontroll-lihasega (22,6%) (joonis 5).

Kiires *m. plantaris*'es põhjustas täiendav koormus kiiret tüüpi kiududes märkimisväärselt suurema lihastuumade hulga tõusu võrreldes kontroll-lihasega, vastavalt $3,9 \pm 0,1$ ja $3,2 \pm 0,1$ lihastuumat kiu kohta. Kiirete omadustega lihase vähemuses olevates, aeglast tüüpi lihaskiududes, täheldati koormuse olemasolul lihastuumade arvu suurenemise tendentsi kiu kohta (14,3% võrreldes kontroll-lihasega) (joonis 6).



Joonis 5. 10- ja 20-päevase funktsionaalse ülekoormuse mõju *m. soleus*'e lihastuumade arvule (A). (B) – kontroll-lihas; (C) – ülekoormatud lihas; suurendus 200X. n=300

- $p < 0,001$; *** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$



Joonis 6. 10- ja 20-päevase funktsionaalse ülekoormuse mõju *m. plantaris*'e lihastuumade arvule (A). (B) – kontroll-lihas; (C) – ülekoormatud lihas; suurendus 400X. n=300
- $p < 0,001$

5.3.2 20-päevane funktsionaalne aktiivsus

Aeglast tüüpi lihases leidis funktsionaalse koormuse järgselt oksüdatiivsetes kiududes oluliselt rohkem lihastuumi kui kontroll-lihase kiududes, vastavalt $5,5 \pm 0,2$ ja $4,8 \pm 0,3$ tuuma lihaskiu kohta. Kiiret tüüpi kiududes lihastuumade arv kiu kohta oli küll 7,7% suurem kui kontroll-lihases, ent erinevus polnud statistiliselt oluline.

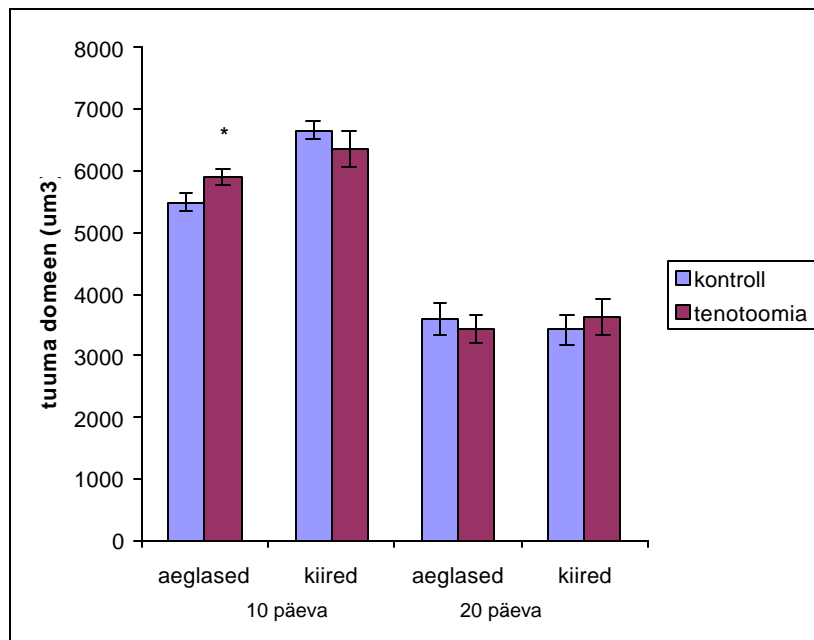
Täiendavalt aktiveeritud *m. plantaris*'e kiired kiud omasid tendentsi lihastuumade arvu suurenemise suunas (8,9%) ent muutus polnud statistiliselt oluline. Aeglastes kiududes tõi täiendav aktiivsus kaasa olulise lihastuumade arvu tõusu kiu kohta ($3,1 \pm 0,2$) võrreldes kontroll-lihasega ($2,3 \pm 0,2$).

5.4. Muutused lihastuuma domeenis

5.4.1 10-päevane funktsionaalne aktiivsus

Oma töös kajastame lihaskiudude ruumala (μm^3) ja lihastuumade arvu suhet. Antud suhtarvu võib käsitleda kui lihastuuma domeeni, mis on oluliseks näitajaks lihaskiu ainevahetuslike omaduste regulatsioonil (Allen et al. 1999). Nagu katsetulemuste põhjal selgus, oli lihastuuma domeen aeglast tüüpi lihase aeglastes lihaskiududes ($5896 \pm 142 \mu\text{m}^3$) oluliselt suurem kui kontroll-lihases ($5487 \pm 132 \mu\text{m}^3$) (joonis 7). Kiiret tüüpi lihaskiududes tuuma domeeni suurus tenotoomia tulemusena ei muutunud: mõjustatud lihases oli kiiret tüüpi lihaskiudude tuuma domeeni suurus $6360 \pm 425 \mu\text{m}^3$ ja kontroll-lihases $6655 \pm 584 \mu\text{m}^3$.

M. plantaris'e kiire iseloomuga lihaskiududes jäi täiendava aktiivsuse mõjul kiiret tüüpi lihaskiudude tuuma domeeni suurus ($6484 \pm 200 \mu\text{m}^3$) muutumatuks võrreldes kontroll-lihasega ($6118 \pm 151 \mu\text{m}^3$); ei muutunud ka koormatud lihase aeglast tüüpi lihaskiudude tuuma domeeni suurus ($4719 \pm 325 \mu\text{m}^3$) võrreldes kontroll-lihasega ($4684 \pm 420 \mu\text{m}^3$) (joonis 8).



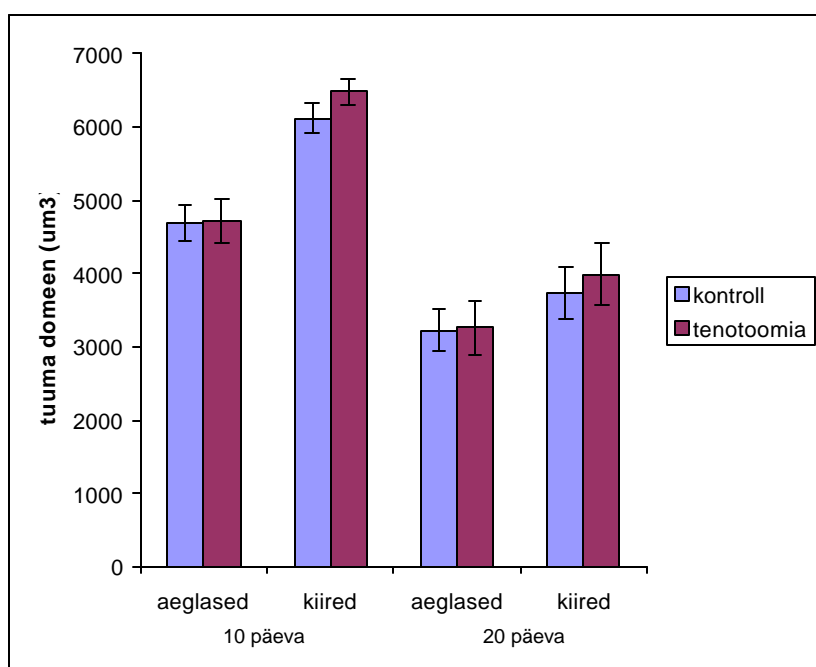
Joonis 7. Muutused *m. soleus*'e lihastuuma domeenis funktsionaalse ülekoormuse puhul. n=300

* - $p < 0,05$

5.4.2 20-päevane funktsionaalne aktiivsus

Täiendava aktiivsuse olemasolul ei leidnud mõjustatud oksüdatiivses lihases aset olulisi muutusi lihastuuma domeeni suuruses, aeglastes FÜ lihaskiududes oli tuuma domeeni suurus $3433 \pm 132 \mu\text{m}^3$ ning kontroll-lihaskiududes $3585 \pm 416 \mu\text{m}^3$; koormatud kiiretes lihaskiududes ja kontroll-lihases vastavalt $3638 \pm 302 \mu\text{m}^3$ ning $3432 \pm 492 \mu\text{m}^3$ (joonis 7).

Funktsionaalse aktiivsuse tingimustes ei muutunud FÜ kiiret tüüpi *m. plantaris*'e kiirete lihaskiudude lihastuuma domeeni suurus oluliselt võrreldes kontroll-lihasega, samuti ei erinenud oluliselt aeglaste lihaskiudude tuuma domeeni suurus.

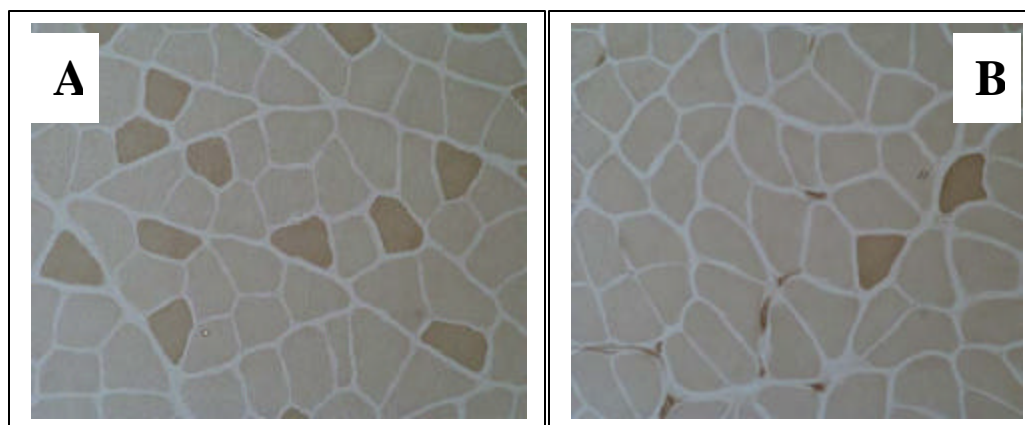


Joonis 8. Muutused *m. plantaris*'e lihastuuma domeenis funktsionaalse ülekoormuse puhul. n=300

5.5. Muutused lihase kiulises kompositsioonis

10-päevane mõjustus ei põhjustanud olulisi muutusi aeglase ja kiire lihase kiulises kompositsioonis. Oksüdatiivse lihase aeglast tüüpi kiudude sisaldus oli tenotoomia järgselt 81,2% ning kontroll-lihases leidis aeglast tüüpi lihaskiude 86,6%. Kiirete omadustega FÜ lihases hõlmas aeglast tüüpi lihaskiudude osakaal 6,8% võrreldes kontroll-lihase 4,3%, erinevus ei olnud oluline.

Pikaaegne (20 päeva) lihase koormamine tingis märkimisväärsed nihked aeglast ja kiiret tüüpi skeletilihase kiulises koostises. Mõnevõrra üllatuslikult leidsime, et aeglast tüüpi kontroll-lihas sisaldas eeldatust enam kiiret tüüpi lihaskiude – 24,3%. Tenotoomia järgselt muutus lihase kiulise kompositsioon oluliselt aeglasemaks – funktsionaalselt ülekoormatud *m. soleus*'es leidis 88,4% aeglast tüüpi lihaskiude (joonis 9). Märkatavaid aeglatesuunalisi nihkeid täheldasime ka täiendavalt koormatud kiires *m. plantaris*'es, mis sisaldas 18,6 % aeglast tüüpi lihaskiudusid võrreldes kontroll-lihase 8,3 % aeglast tüüpi lihaskiudude sisaldusega.



Joonis 9. Funktsionaalse ülekoormuse mõju skeletilihase kiulisele kompositsioonile (*m. soleus*). (A)- kiuline kompositsioon kontroll-lihases; (B) – kiuline kompositsioon peale 20- päevalist funktsionaalset ülekoormust.

Tumedalt värvunud – kiiret tüüpi lihaskiud, heledalt värvunud – aeglast tüüpi lihaskiud. Suurendus 200X. n=300

VI ARUTELU

Skeletilihase profiili eripära adaptatsioonil täiendavale funktsionaalsele koormusele

Skeletilihase funktsionaalne ülekoormamine sünergistlihase tenotomeerimise või eemaldamise teel viib allesjäänud lihaste funktsionaalsele hüpertrofeerumisele. Täiendavalt koormatud lihaste hüpertroofia ulatus varieerub erinevates uuringutes (Roy et al. 1999; Bigard et al. 2001).

Selgitamist vajavad erinevate fenotüübiliste ja funktsionaalsete omadustega lihaste hüpertroofia arengu mehhanismid (Oakley, Gollnick 1985; Sugiura et al. 1993). Adaptatsioonil suurenenud funktsionaalsele koormusele on vähe tähelepanu pööratud kahe samast funktsiooni täitva, ent vastandliku kiulise kompositsiooniga lihase, *m. soleus*'e ja *m. plantaris*'e, hüpertrofeerumise iseärasustele nende omavahelises võrdluses. Meie oma töös kasutasime aeglast tüüpi *m. soleuse*'ele ja kiirete omadustega *m. plantaris*'ele täiendava koormuse lisamiseks sünergistliku *m. gastrocnemius*'e kõõluse läbilõikamist - tenotoomiat. On näidatud, et sünergistlihase tenotoomia põhjustab küll olulise, ent vähem märgatava hüpertroofia arengu lihases kui sünergistlihase osaline või täielik eemaldamine. Samas ei seadnud me eesmärgiks mitte skeetilihase maksimaalse adaptiivse potentsiaali uurimist vaid keskendusime kindlatele lihase plastilisust tagavate mehhanismide väljaselgitamisele. Leidub autoreid, kes väidavad, et KH esilekutsumine sünergistlihase funktsiooni elimineerimise teel põhjustab liigse koormuse tõttu allesjäänud lihaskoes põletikureaktsioone ja ödeemi (Armstrong et al. 1979). Võimatu pole ka olemasolevate kudede vigastamine kirurgilise protseduuri käigus. Tenotoomia mudeli valiku teiseks kriteeriumiks oligi asjaolu, et sünergistlihase tenotoomiat võib allesjäänud lihastele rakenduva koormuse ning koe terviklikkuse säilitamise vaatevinklist pidada märksa vähem traumeerivaks ja säästvamaks mudeliks kui lihase osalist või täielikku kirurgilist eemaldamist.

Tenotoomia mudeli baasil teostatud KH uuringutes on üldiselt keskendutud 4.-7. tenotoomia järgsele päevale, kuna just selle perioodi vältel leiab aset suurim lihaskaalu kasv (Lech et al. 1968; Mackova, Hnik 1973; Seiden 1976). Meie uurisime erinevate omadustega skeetilihaste adaptatsiooni täiendavale koormusele 10.- ja 20.-päevase ülekoormusperioodi vältel. Leidsime, et 10. tenotoomia järgsel päeval oli *m. soleus*'e ja *m. plantaris*'e lihaskaalud oluliselt suuremad võrreldes kontroll-lihasega,

kuujuures aeglast tüüpi lihase kaalu suurenemine oli ulatuslikum kui kiiret tüüpi lihasel - vastavalt 19,7% ja 12,6% võrreldes kontroll-lihastega. Tenotoomia hilisemas faasis jäid mõlema lihase kaalud kontroll-näitajatest kõrgemaks vastavalt 12,7% ja 13% võrra.

Yamauchi ja kaastöötajate (1996b) poolt läbiviidud uuring on kooskõlas meie andmetega – võrreldi *m. soleus*'e ja *m. plantaris*'e adaptatsiooni suurenenud koormusele *m. gastrocnemius*'e kui sünergistlihase eemaldamise järgselt (Yamauchi et al. 1996b). Lühiajalisele sünergistlihase eemaldamisele (1 nädal) reageeris *m. soleus* märkimisväärselt ulatuslikuma lihaskaalu kasvuga (28%) kui kiire lihas (3%) kontralateraalse jäsemega võrreldes. Praktiliselt kogu eksperimendi vältel (1-10 nädal) omas *m. soleus* igas mõõdetud ajapunktis suuremat lihaskaalu kui kiire lihas. Aeglast tüüpi lihase kaalus täheldati langustendentsi, kiiret tüüpi lihase kaal näis aga katse lõpuks olevat saavutanud püsiväärtused. Aeglast tüüpi lihase kaalu muutuste dünaamika osas on võimalik paralleele tõmmata ka Mackova ja Hniki (1973) uuringu tulemustega, kus leiti, et kiire esialgse *m. soleus*' e lihaskaalu suurenemise (18%) järgselt lihaskasv vähenes ja stabiliseerus, olles 2-3 nädala möödumisel sünergistlihase tenotoomiast 10-15% suurem kontroll-lihase väärtustest (Mackova, Hnik 1973). Lihase hüpertroofia ulatuse vähenemist seostatakse läbilõigatud kõõluse kinnitumisega olemasolevate lihaste külge 10-14 päeva möödumisel tenotoomiast. Tagajärjeks on häirunud, ent siiski kogu sünergistliku lihasgrupi osaline funktsioneerimine ning lihashüpertroofia ulatuse vähenemine (Gutmann et al. 1971).

Peamiselt plantaarfleksiooni teostava *m. gastrocnemius*'e funktsioneerimise lakkamise tagajärjel asetatakse tema sünergistlihastele täiendav koormus. *M. soleus*'e ja lihase kiire agonisti, *m. plantaris*'e, näol on tegemist plantaarfleksiooni teostavate lihastega. Mis tingib siis aeglast tüüpi skeetilihase ulatuslikuma hüpertrofeerumise varase ülekoormusperioodi jooksul? Käsitledes lihaste-spetsiifilisi adaptatsioone täiendavale aktiivsusele, on kindlasti oluline läheneda ka talitluslikult ühtse lihasgrupi moodustavatele lihastele individuaalselt, arvestades konkreetse lihase diferentseeritud funktsionaalset rolli. Kuigi *m. soleus* moodustab vaid 1/10 *m. gastrocnemius*'e massist omab see oksüdatiivne lihas tsentraalset rolli kehahoiaku ja tasakaalu säilitamises gravitatsiooniväljas. Uuringud näitavad, et tooniline, posturaalne *m. soleus* on normaalse keharaskuse ülekandmise ja lokomotoorse aktiivsuse aegselt enam rekruteeritud kui kiiremat tüüpi lihased (Hennig, Lomo 1985). Elektromüograafilised uuringud kinnitavad, et KH tingimustes leiavad aset mõningad

muutused looma kehahoiaku- ja liikumismustris tavapärase liikumisega võrreldes (Gardiner et al. 1986). Esimestel operatsiooni-järgsetel päevadel kõnnivad rotid plantigradsemalt – toefaasi esimeses pooles esineb põlveliigeses suurenenud fleksioon ning iseloomulik on toefaasi kestuse pikenemine (Roy et al. 1997). Seoses ülemäärase “paindega” põlveliigesest, kirjeldatakse roti kõndi kui “taarumist” (Gardiner et al. 1986). Roti *m. plantaris*’e aktivatsioonimuster FÜ järgselt peegeldab kõrgemat ent mitte maksimaalset puuriaktiivsuse aegset rekruteerumisastet (Gardiner et al. 1986). Elektromüograafilised uuringud *m. soleus*’e näitel kahjuks puuduvad. Võimalik, et aktiivsed on suurem osa oksüdatiivse lihase mootorsetest ühikutest - kehahoidu kindlustava lihaseks on *m. soleus* operatsiooni järgselt oluliselt häirunud kehaasendi kompenseerimiseks ja tasakaalu taastamiseks sunnitud genereerima tugevamaid lihaskontraktsioone säilitamiseks keha normaalset asendit puuris seisemisel ja liikumisel. Oksüdatiivse lihase metaboolsed ja struktuursed eripärad võimaldavad lihasel varem reageerida välistele ärritajatele kas mõõtmete suurenemisega või vähenemisega. Oksüdatiivsete lihaste ainevahetuslikuks omapäraks on suurim valgusünteesist (ribosoomid, Golgi kompleks) ning ka valgu degradatsioonist (lüsosoomid) osa võtvate organellide hulk ja aktiivsus, mistõttu valgusünteesi ning degradatsiooni protsesside aktiivsus ongi kõige suurem just oksüdatiivses lihases (Goldberg 1967; Tseng et al. 1994). Seega on oksüdatiivses lihases ka valkude uuenedamine kiirem võrreldes oksüdatiiv-glükolüütilise ja glükolüütilise lihasega (Goldberg 1967; Tseng et al. 1994). Aeglast tüüpi lihase hea metaboolse potentsiaali kinnituseks on ka fakt, et jäseme immobilisatsioon põhjustab kõige ulatuslikumad atroofia ilmingud just I tüüpi lihaskiudude osas, ka taastumine algtasemele toimub oksüdatiivsetes lihaskiududes kõige kiiremini (Booth, Seider 1979; Witzmann et al. 1982). Niisiis – funktsionaalse ülekoormuse mõjul kontrahheerub aeglane plantaarfleksor kehaasendi säilitamisel ja lokomotsioonil märkimisväärselt suurenenud koormuste vastu, kuna vajalik on rekruteerida rohkem motoorseid ühikuid, teostamaks vajaliku mahu ja intensiivsusega lihastööd. Seega, *m. soleus*’e suurema ja kiirema varasema hüpertrofeerumise üheks arvestatavaks põhjuseks võib pidada tema metaboolset potentsiaali ühes spetsiifilise funktsionaalse rolliga – toonilised kiud omavad pidevat regulaarset aktiivsust ja võivad olla väga tundlikud muutustele neuromuskulaarses aktiivsuses (Westerga, Gramsbergen 1994). Oletades, et funktsionaalses mõttes asetub suurem koormus *m. soleus*’ele, tingib suurenenud/maksimumi lähedane lihase aktiveerumine ja võimsamad lihaskontraktsioonid oksüdatiivses lihases märgatava

lihasmassi kasvu. FÜ tingimustes aset leidvast skeletilihaste kasvust annab kahtlemata esimesena märku lihase kaalu suurenemine. Adekvaatsemaks lihase plastilisuse peegeldajaks peetakse aga lihaskiudude mõõtmete muutusi.

Täiendav funktsionaalne koormus skeletilihasele põhjustab hüpertrofeerunud lihases ka lihaskiudude mõõtmete suurenemise (Timson et al. 1985). Autorite arvamused lähevad lahku selles osas, mis puudutab erinevate omadustega skeletilihaste kiupopulatsiooni võimet vastata hüpertroofsele stiimulile positiivsete adaptatsioonidega. On avaldatud arvamust, et sünergistlihase eemaldamine põhjustab allesjäänud hüpertrofeeruvates lihastes patoloogilisi muutusi. Osad autorid seostavad lihaskaalu varajast kasvu veesisalduse suurenemisega lihases ja põletikuprotsessidega (Armstrong et al. 1979). Samas on leitud, et pärast 1-nädalast FÜ-d leidis tõepoolest aset lihaskiudude suuruse kasv, näidates ilmekalt, et hüpertroofia areng oli alanud ja et lihaskaalu suurenemine polnud põhjustatud kirurgilise traumaga seotud varajaste põletikureaktsioonide poolt (Kandarian, White 1989; Roy et al. 1997). Funktsionaalset ülekoormust käsitlevad uuringud näitavad, et *m. plantaris*'e asetamine 10. nädalaks täiendava aktiivsuse seisundisse tõi kaasa kõikide kiudude ristlõikepindala kasvu (Roy et al. 1997). Erinevat tüüpi kiudude pindala suurenemine oli võrdväärne või ulatuslikum kui lihasmassi protsentuaalne kasv. Siit kinnitus - aset leidis tõepoolest funktsionaalne hüpertroofia ehk kontraktiilsete elementide suurenemine (Yamauchi et al. 1996b; Roy et al. 1997). Meie käsitlesime kahe funktsionaalselt sarnase, samas aga erineva kiulise koostisega lihase – aeglast tüüpi *m. soleus*'e ja kiiret tüüpi *m. plantaris*'e – eritüübiliste lihaskiudude hüpertrofeerumise iseärasusi 10-, ja 20-päevase FÜ perioodi vältel. Kõigepealt - mõlema lihase puhul peegeldasid kuivkaalu juurdekasvud ilmekalt asjaolu, et lihaskaalu suurenemine oli tingitud lihasmassi kasvust mitte aga veesisalduse suurenemisest. Leidsime, et kooskõlas lihaskaalu muutustega olid nii aeglast kui kiiret tüüpi lihases kogu uuritava ajavahemiku vältel FÜ mõjule tundlikud kõik lihaskiud. Funktsionaalse hüpertroofia toimumise toetuseks leidis aset ka lihaskiudude morfoloogiliste mõõtmete suurenemine. Lähtudes uuringualuste skeletilihaste kiulise kompositsiooni mitmekesisusest, huvitas meid, kas erinevate omadustega lihaskiud reageerivad FÜ-le individuaalselt. Käsitlesime vastandlike struktuursete ja funktsionaalsete omadustega I tüüpi ja II tüüpi kiudude hüpertrofeerumise iseärasusi 10.- ja 20.- päevase lihahüpertroofia tingimustes. Tulemused näitasid, et täiendava koormuse mõjul omasid *m. soleus*'e aeglast tüüpi ja kiiret tüüpi lihaskiud 10. tenotoomia järgsel päeval

vastavalt 17,5% ja 16,8% suuremat kiu ristlõikepindala kui kontroll-lihas. Kiire skeletilihase aeglase ja kiirete kiudude mõõtmed olid sama kestusega hüpertroofse mõjustuse olemaolul vastavalt 24,4% ja 25,5% suuremad kui kontroll-jäsemes. Aeglases lihases olid ka 20. tenotoomia järgsel päeval mõlemat tüüpi lihaskiud hüpertrofeerunud võrdväärselt. Leidsime, et koormava stiimuli püsimisel - 20. tenotoomia järgsel päeval - väljendus suurem hüpertroofia areng *m. plantaris*'e aeglast tüüpi kiudude osas (20,1%) võrrelduna kiiret (13%) tüüpi lihaskiudude mõõtmete suurenemise ulatusega kontroll-jäsemega võrreldes. Uuringud kompensatoorse hüpertroofia vallas toetavad kiuspetsiifilist vastusreaktsiooni (Yamauchi et al. 1996b; Roy et al. 1997; Blough, Lindermann 2001). Skeletilihase eritüübiliste kiudude erisuguseid kohanemisprotsesse suurenenud lihaskiivuse juures kinnitavad ka inimuuringud – erineva lihaskompositsiooniga inimeste lihaste adaptatsioon koormusele on erinev (Puhke et al. 2002). Sarnaselt meie tulemustega leidsid ka Roy ja kaastöötajad (1999), et pikaage *m. plantaris*'e FÜ tagajärjel olid kõige enam hüpertrofeerunud I tüüpi lihaskiud. Pole kahtlust, et muutunud funktsionaalne aktiivsus ja liigutuslik iseloom ning töösse rakendatud lihaskiudude hulk ja tüüp võib olla erinev, sõltuvalt liigutuslikust aktiivsusest (Roy et al. 1999). Ei saa välistada, et FÜ hilises faasis leidis aset kiirete kiudude populatsiooni hüpertroofse potentsiaali väljakurnamine ja suurenenud väsimuse tingimustes kaasati lihase edasiseks funktsioneerimiseks kaasati hüpertroofia protsessi ulatuslikumalt mittedomineerivad lihaskiud. Aeglase kiudude kompensatoorne töösse lülitamine võis anda kogu lihastöö võimaldamiseks täiendava panuse. Kirjanduse andmetel põhjustas agonisti kirurgiline eemaldamine aeglases *m. soleus*'es 25%, kiiret tüüpi *m. plantaris*'es 45% ja EDL-is 29% suurema lihaskaalu kontrollgrupiga võrdluses (Gollnick et al. 1981). Funktsiooni poolest on lähedasemad *m. soleus* ja *m. plantaris*, ent lihase fenotüübi osas *m. plantaris* ja EDL. Niisiis - näib, et skeletilihase adaptatsiooni iseloomu mõjutavad nii tema esialgne kiuline kompositsioon kui ka lihase funktsionaalne spetsiifika.

Lihastuumade roll lihase plastilisuse kindlustajatena

Skeletilihase üks imetlusväärsemaid aspekte seostub tema hämmastava võimega kohandada struktuurseid, füsioloogilisi ja biokeemilisi omadusi vastavuses lihasele asetatud koormuse iseloomuga.

Skeletilihase tenotomeerimisel aset leidv sünnergistlike lihaste kompensatoorne hüpertrofeerumine näib olevat seotud nii lihastuumade aktiivsuse kui lihastuumade arvu muutusega. Raku tuum on raku elutegevuse organ. Seda funktsiooni täidab ta valkude sünteesi regulatsiooni kaudu tsütoplasmas. Rakkude eripärasuse ja individuaalsuse määrab paljuski tema poolt sünteesitavate valkude struktuur ja funktsioonid. Täiskasvanud lihasrakus on lihastuumad kaotanud reproduktiivse võimekuse – lihastuumad ei suuda replitseerida neis sisalduvat DNA-d (Stockdale, Holtzer 1961). Lihasraku reproduktiivne funktsioon on tagatud tänu skeletilihase tüvirakkude – satelliitrakkude – olemasolule. Samas teostavad lihastuumad suurepäraselt raku ainevahetust koordineerivat funktsiooni – lihastuum suudab reguleerida sünteesitava valgude hulka transkriptsiooniliste, translatsiooniliste ja posttranslatsiooniliste mehhanismide kaudu.

Skeletilihase funktsionaalse staatuse paindlik kujundamine saab toimuda lihastuumade hulga varieerimise kaudu. Tavaaktiivsuse juures funktsioneeriva skeletilihasega võrreldes võib lihastuumade arv hüpertroofiat indutseeriva stiimuli olemasolul ja püsimisel lihaskiu kohta suureneka kuni 3 korda, vähenedes enam kui 30% atrofeerunud lihases (Darr, Schultz 1989; Allen et al. 1995). Seoses lihastuumade vaieldamatult keskse rolliga nii lihasraku kui ka lihase kui terviku talitluse korraldamises pakkus meile huvi lihastuumade, erinevate omadustega lihaste ja eritiübiliste lihaskiudude mõõtmete vaheliste seoste väljaselgitamine täiendava lihaskoormuse olemasolul.

Lihastuumade arvu dünaamiline moduleerimine viitab sellele, et lihase kestmast vastandamine muutunud olukorraga stimuleerib pikemaajaste adaptiivsete strateegiate väljakujunemist kui märksa varem käikunevad mRNAde maha- või ülesreguleerimine või translatsioonilised sündmused (Caiozzo, Haddad 1996). Sel põhjusel keskendusime lihastuumade arvu ja kiu mõõtmete vaheliste seoste uurimisel 10- ja 20- päevasele perioodile. Oma töös pidasime oluliseks uurida kas, millises suunas ja mil viisil toimub täiendava funktsionaalse aktiivsuse tingimustes lihastuumade hulga muutumine, ning kuidas see võiks mõjutada lihaskiudude suurust.

Lihaskiudude hüpertrofeerumine täiendava funktsionaalse aktiivsuse tagajärjel tuleneb kontraktilsete ja mittekontraktilsete valkude sünteesi suurenemisest. FÜ poolt esilekutsutud hüpertroofia tsellulaarsed ja molekulaarsed tagamaad on keerulised. Viimasel ajal tehtud uuringud toovad skeletilihase adpteerumises ülekoormusele välja järgmised staadiumid (Booth et al. 1998):

1. Hüpertroofia käivitamise staadium
2. Hüpertroofia hilisema kulu regulatsiooni staadium

Üha enam veendutakse selles, et lihastuumad saavad ja reageerivad erinevatele signaalidele individuaalselt. Arvatakse, et lihastuumad on võimelised reguleerima valgu ekspressiooni sõltumatult naabruses paiknevatest lihastuumadest (Newlands et al. 1998). Normaalse lihasaktiivsuse juures funktsioneerib üheaegselt vaid osa raku lihastuuma kogumist, kusjuures transkriptide paiskamine raku tsütoplasmasse toimub pulseervalt. Seega – kuigi kõik lihastuumad omavad transkriptsionaalset potentsiaali, pole täiskasvanud lihase transkriptsionaalne aktiivsus tavatingimustes sugugi maksimaalne (Allen et al. 1999). Skeletilihase valgusüntees suureneb ülekoormuse tagajärjel hüpertrofeerunud skeletilihases nii inimestel kui loomadel (Goldspink 1977; Laurent et al. 1978; Wong, Booth 1990; MacDougall et al. 1995). Kasvava vajaduse suurema valgu ekspresseerimise järgi ülekoormuse algusfaasis võimaldab rahuldada olemasolevate transkriptsionaalselt aktiivsete lihastuumade arvu suurendamine. Teisisõnu – lisakoormuse ilmnemisel lülituvad lihasrakus kindlate lihashüpertroofiaks vajalike geenide transkribeerimise protsessi seni “rahuolekus” olnud lihastuumad. Valgusünteesi esialgne suurenemine pärast ülekoormust on reguleeritud translatsioonilisel või posttranslatsioonilisel tasemel (Booth et al. 1998). Lihashüpertroofia algusfaasis ei peeta müofibrillaarsete valkude sünteesi suurenemise peamiseks mediaatoriks RNA hulga suurenemist. Valgusünteesi suurenemise tagamises on RNA aktiivsuse (g valk/ μ g RNA) tõus märksa arvestatavam tegur (Wong, Booth 1990). Uuringud näitavad, et kroonilise venituse poolt tekitatud lihase ülekoormus kutsub täiendava koormuse algperioodil esile kiire ja ulatusliku kana *m. latissimus dorsi anterior*'i massi kasvu, millega kaasneb RNA aktiivsuse suurenemine (Laurent et al. 1978). Tõendid viitavad sellele, et suurenenud müofibrillaarse mRNA hulk on valgu sünteesi suurendamiseks oluline hüpertroofia hilisemas faasis (Booth et al. 1998). Suurenenud mRNA tase hüpertrofeerunud lihases võib seega peegeldada muutuseid transkriptsioonilistes ja translatsioonilistes protsessides. On näidatud, et skeletilihase alfa-aktiini mRNA hulk suurenes 3-6 päeva kestnud pideva lihase venitamise tagajärjel (Carson et al. 1996). Samuti leidsid Adams ja Haddad (1996), et FÜ *m. plantaris*'es eelnes lihase hüpertrofeerumisele sarnase ajalise dünaamikaga kulgev IGF-1 valgu mRNA ja IGF-1 valgu hulga suurenemine, saavutades maksimaalsed väärtused 3. päevaks (Adams, Haddad 1996). Järelikult tegutsevad

lihastuumad kui kromosoomides olevate geenide aktiivsuse varieerijad. Samas on usutav, et mingil hetkel saavutab suurenev kiud kriitilised mõõtmed, mil enam ei piisa olemasoleva geneetilise materjali aktivatsioonist. Koormava stiimuli püsimisel, mil tuumade rekruteerituse aste ja transkriptsionaalne aktiivsus saavutab maksimaalse intensiivsuse või muutub valgulise materjali transpordi distants liiga suureks, tuleb lihase adaptatsiooni jätkamiseks suurendada lihastuumade arvu.

Viimasel ajal teostatud uuringud näitavadki, et lihase valgu ainevahetuse ja tsütoplasma mahu kontrollis ning seega adaptatsiooni protsessides mängib domineerivat rolli lihastuumade arvu moduleerimine (Allen et al. 1999). Näib, et suurenenud funktsionaalne aktiivsus indutseerib ka suurema arvu lihastuumade tekkimise – eriti, mis puudutab lihashüpertroofiat põhjustavat kehalist koormust. Lihastuumade arv skeetilihases suureneb treeningu (Goldberg et al. 1975; Cabric, James 1983; Winchester, Gonyea 1992; Kadi et al. 1999a; 1999b), elektrostimulatsiooni (Cabric et al. 1987) ja lihase funktsionaalse koormamise (Allen et al. 1995) järgselt.

Meie töö väljendab ilmekalt asjaolu, et lihastuumade esinemistihedus rakus omab suhteliselt kindlat seost lihaskiudude suurusega. Leidsime, et lihastuumade hulk suurenes funktsionaalselt koormatud aeglast ja kiiret tüüpi lihases samaaegse lihaskiudude mõõtmete suurenemisega kogu uuritava perioodi vältel. 10-päevase täiendava koormuse perioodi järel suurenes *m. plantaris*'e kiiret tüüpi lihaskiudude ristlõikepindala ning lihastuumade arv lihaskiudude kohta märkimisväärselt, aeglase lihaskiudude ristlõikepindala suurenes samuti oluliselt ning esines tendents lihastuumade arvu suurenemise suunas (14,3%) võrreldes kontralateraalse jäsemega. Aeglast tüüpi skeetilihase kogu kiupopulatsioon omas 10. tenotoomia järgsel päeval tähelepanuväärselt suuremat ristlõikepindala ning lihastuumade sisaldust lihaskiudude kohta võrreldes kontroll-lihasega. Mõjustuse 20. päeval täheldasime mõlema uuritava lihase kiupindalade märkimisväärselt suurenenud, suurenes ka lihastuumade arv kiudude kohta, kiiret tüüpi lihaskiududes oluliselt, aeglast tüüpi lihaskiududes esines tendents tuumade arvu suurenemisele. Kooskõlas on Alleni ja kaasautorite (1995) uuring - kassi kiiretes *m. plantaris*'e kiududes registreeriti enam kui 3 korda suurem lihastuumade arv ja 2,8 korda suurenenud lihaskiudude ristlõikepindalad 3-kuulise lihase FÜ tagajärjel (Allen et al. 1995).

Lihastuumade populatsiooni mitteselektiivne, konkreetsest lihastest ja lihaskiutüübist sõltumatult toimuv suurenemine viitab asjaolule, et tõepoolest -

lihaskiu ja lihase suurus sõltub tema lihastuumade arvust. Järelikult on lihastuumade arvu suurenemine funktsionaalse koormuse tingimustes raku oluline adaptiivne reaktsioon kompensatoorselt hüpertrofeerunud skeletilihases – skeletilihase dünaamilise seisundi kindlustamine täiendava koormusega kohanemisel vajab lihastuumade hulga suurendamist.

Lihastuumade oluline roll skeletilihase adaptatsioonil erinevates keskkonnatingimustes seondub asjaoluga, et hulktoomsetes lihasrakkudes reguleerib iga tuum kindla tsütoplasma piirkonna valkude ekspressiooni (Cheek 1985). Sellega seoses on kasutusele võetud lihastuuma domeeni mõiste (Hall, Ralston 1989), mis tähistab üksiku lihastuumaga seotud teoreetilist tsütoplasma mahtu (Allen et al. 1999). Tuuma domeeni kontseptsioon põhineb faktil, et valke kodeeriv mRNA ei paikne mitte vabalt ja ühetaoliselt piki kiudu vaid on paigutatud kontsentreeritult “oma” lihastuuma lähedusesse (Hall, Ralston 1989; Pavlath et al. 1989). Kuna iga lihasrakk koosneb mitmetest lihastuuma domeenidest, võib skeletilihase hüpertrofeerumine olla tingitud lihastuumade domeenide arvu suurenemisest (suurendades lihastuumade arvu) või olemasolevate lihastuuma domeenide mõõtmete suurenemisest (Edgerton, Roy 1992). Esimesel juhul võimaldab lihastuumade koguarvu tõstmise reguleerida nii valkude sünteesi kvantiteeti kui sünteesitavate valkude tüüpi ilma, et vajalikuks osutuks moduleerida iga individuaalse lihastuuma valgu sünteesi kineetikat, teisel juhul suurendab olemasolev lihastuum lihtsalt oma valgusünteesi võimsust kindlustamaks piisavas koguses valgulise komponendi produktsiooni suurema tsütoplasma mahu tagamise jaoks (Allen et al. 1999). Meie poolt teostatud funktsionaalselt hüpertrofeerunud aeglase ja kiire lihase uuringud kalduvad kinnitama esimesena kirjeldatud hüpertroofia mehhanisme – täheldasime, et praktiliselt kogu uuritava perioodi vältel suurenes lihastuumade arv mõlemat tüüpi lihases samaaegse lihaskiu ristlõikepindala suurenemisega ning kujundades suhteliselt konstantsed lihastuuma domeeni suurused. Sel viisil lisatakse lihastuumi ühisesse tsütoplasmasse ning hoitakse tsütoplasma/lihastuuma ruumala suhe ehk tuuma domeeni suurus suhteliselt konstantsena (Moss 1968; 1971; James, Cabric 1981). Lihastuumade arvu dünaamiline moduleerimine on tähtis hulktoomsete lihaskiudude suuruse kontrollmehhanism. Lihastuumade hulga suurendamisega suudetakse moduleerida RNA-de ja ribosoomides produtseeritava valgu koguhulka. Samas on oluline, et tuuma domeen on teoreetiline ning üksikute valkude ekspresseerimise regulatsioon ja levimine lihasrakus sõltub paljudest teguritest (Allen et al. 1999). Erinevatek

välismõjudele kohanemisel pole lihastuumade raku suurust koordineeriv roll sugugi nii üheselt võetav ja reeglitepärane vaid äärmiselt tundlik ning keeruline protsess. Meie uuringust selgub, et 10- päevase ülekoormuse tingimustes oli lihastuumade arv *m. soleus*'e aeglast tüüpi lihaskiududes küll suurenenud märkimisväärselt, ent kiu mahu suurenemine oli ulatuslikum, tingides mõningase (6,8%) tuuma domeeni suurenemise. Eelneva taustal näib üsna tõepärane, et täiendava koormuse sisselülitamisel võimaldas esmajärjekorras intensiivsuse poolest varieeruv RNA- ja valgusüntees lihasel adapteeruda (hüpertrofeeruda) ilma lihastuumade arvu suurendamiseta - tuuma domeeni suurenemine leidis aset varases koormuse seisundis. Järelikult võib lihahüpertroofia toimuda enne, kui tulevad mängu satelliitrakud uute lihastuumade allikatena. Võib oletada, et kauem kestva KH puhul lülitatakse üha enam satelliitrakkusid hüpertrofeeruvatesse lihaskiududesse, kuna eksisteerivate lihastuumade transkriptsiooni materjal suudab reguleerida vaid siiski piiratud lihaskiu tsütoplasma piirkonna ainevahetust. Tagajärjeks on tuuma domeeni suuruse stabiliseerumine kontrollväärtuste lähedale. On jõutud arusaamisele, et hüpertrofeeruva lihase transkriptsionaalset aktiivsust on võimalik suurendada skeletilihase tüvirakkude e. satelliitrakkude aktiveerumise, prolifereerumise ja olemasolevate kiududega liitumise tulemusena. Mitmed uuringud näitavad, et satelliitrakud prolifereeruvad ja seejärel liituvad olemasolevate lihaskiududega olukorras, kus täielikult diferentseerunud skeletilihased kohanevad suurenenud koormusega (Schiaffino et al. 1976; Salleo et al. 1983; Robertson et al. 1992; Carson, Alway 1996; Seale, Rudnicki 2000; Singleton, Feldman 2001; Smith et al. 2001) ning see protsess näib olevat obligatoorne hüpertroofia väljakujunemiseks (Rosenblatt et al. 1994; Phelan, Gonyea 1997). Rosenblatti ja kaastöötajate (1992; 1994) uuringute tulemused annavad alust seostada suurenenud lihastuumade arvu, suurenenud lihaskiu mõõtmeid ja ja tuuma domeeni stabiilsust satelliitrakkude proliferatsiooniga (Rosenblatt, Parry 1992; Rosenblatt et al. 1994). Satelliitrakkude käitumist ja osalemist KH protsessis ilmestab ka Schiaffino ja kaasautorite (1976) töö, kus EDL-i FÜ 3. päeval tuvastati lihases nii satelliitrakkude kui tõeliste lihastuumade olemasolu. 4 nädala pärast leiti hüpertrofeerunud lihases vaid tõelisi lihastuumi. Võib oletada, et täiendavalt aktiveerunud lihases leidis aset uute moodustunud satelliitrakkude liitumine lihaskiududega (Schiaffino et al. 1976).

Meie uuringu tulemustest selgub, et aeglast tüüpi lihase oksüdatiivsete lihaskiudude tuumade roll tsütoplasma mahu regulatsioonil on kiutüübi spetsiifiline.

Sarnaselt aeglast tüüpi lihaskiudude tuuma domeeni suurenemisele täheldasime sellist tendentsi ka kiiret tüüpi kiududes, ent see polnud statistiliselt oluline. Võimalik, et aeglaste kiudude lihastuumade potentsiaal on täiuslikum, võimaldades varases adaptatsiooni staadiumis täiendavate transkriptsionaalselt aktiivsete lihastuumade rekruteerimise järgselt sisse lülitada suurema intensiivsusega ja kvantitatiivselt suurem valgulise komponendi produktsioon ilma täiendavate lihastuumade kaasamiseta. Skeletilihase adaptatsioon erinevatele keskkonnatingimustele realiseerubki läbi adaptiivse valgusünteesi, mis on reguleeritud eelpool kirjeldatud viisil lihastuuma poolt.

Hüpertrofeeruva lihase fenotüübilised adaptatsioonid

Vastavalt suurenenud lihase koormamisele muudetakse ka raku talitlust. Erinevates lihaskiududes on erinevad valkude isovormid. Valkude isovormide muutus lihaskius kutsub esile ka lihaskiu ning kogu lihase fenotüübi muutuse. Need muutused reguleeritakse transkriptsiooni tasandil, mis kutsub esile vastavate valkude isovormide RNA sünteesi, millest omakorda sünteesitakse vastav valgumolekul.

Uuringud näitavad, et atroofia protsesse esilekutsuvate tingimuste juures eelneb lihastuumade arvu vähenemine MHC isovormide ekspressiooni muutustele (Allen et al. 1995; 1997; Hikida et al. 1997). Madalasagedusliku elektrostimulatsiooni kasutamisel ilmneb kiiret tüüpi skeletilihastes oluline aeglase müosiini raske ahela isovormide ekspresseerimine alles 3-4 nädala möödumisel mõjustuse algusest (Brown et al. 1983; Staron et al. 1987; Franchi et al. 1990). Jämeda filamendi kujunemise seiskukohalt peetakse oluliseks posttranslatsiooniliseks regulatoorseks vaheastmeks olemasolevate kontraktiilsete valkude degradeerimist (Termin, Pette 1992). Pole välistatud, et sel põhjusel teostub ka lihashüpertroofiat indutseerivate signaalide olemasolul lihastuumade poolt reguleeritav erinevate MHC isovormide geenide sisselülitamine või väljalülitamine ning sellel baseeruv fenotüübiline adaptatsioon teatud latensiajaga. Olemasolevad lihastuumad on tõenäoliselt suutelised kindlate stiimulite mõjul programmeerima uute MHC isovormide ekspressiooni ilma täiendava hulga lihastuumade lisandumiseta. Lihase kiiritamine, mille tagajärjel inaktiveeriti satelliitrakkude populatsioon lihases, elimineeris uute lihastuumade tekkevõimaluse ja seeläbi lihase kasvu, ent ei takistanud FÜ lihases aeglasesuunaliste transformatsiooniliste nihete arengut (Rosenblatt, Parry 1992; Rosenblatt et al. 1994). Niisiis - muutused lihastuumade arvus ja/või lihastuuma domeeni suuruses on seotud

ja lausa hädavajalikud muutmaks lihaskiu suurust (müofibrillaarse valgu hulga suurenemine), ent ei ole olulised fenotüübi muutmiseks (valkude isovormide ekspressiooniks). Ka meie täheldasime oma töös juba 10. funktsionaalse aktiivsuse päeva järel suurenenud koormusega kohanemisel lihastuumade arvu kasvu ühes lihase mõõtmete suurenemisega. Näib aga, et fenotüübiliste muutuste esilekutsumiseks vajab lihas pikaajalisemat pidevat mõjustust täiendava aktiivsuse näol. On näidatud, et roti EDL-i 7, 21, ja 42 päeva väldanud täiendav koormamine agonistlihase eemaldamise teel põhjustas vaid väheseid kiutüübilise profiili muutuseid võrreldes kontroll-lihasega (Johnson, Klueber 1991). Uuringud näitavad ka, et näiteks MHC IIB poolestusiga on umbes 15 päeva (Termin, Pette 1992). Leidsime, et täiendava funktsionaalse aktiivsuse 10. päevaks ei olnud toimunud märkimisväärsed muutused lihase kiulises koostises. Oluliste transformatsiooniliste adaptatsioonide olemasolu mõlemat tüüpi lihases täheldasime 20. tenotoomia järgsel päeval: kui kiires kontroll-lihases hõlmas I tüüpi kiudude osakaal kogu kiu populatsioonist 8,3%, siis funktsionaalselt hüpertrofeerunud *m. plantaris* sisaldas oksüdatiivseid kiude 18,6%. Kinnituseks on Nobli ja kaastöötajate (1984) tähelepanek – kiiret tüüpi skeletilihases suurenes pikaajase funktsionaalse koormuse järgselt aluseliselt labiilsete kiudude esinemissagedus – kui kontroll-lihas sisaldas 10%, siis hüpertrofeerunud lihases leidis 25% aeglast tüüpi kiude (Noble et al. 1984). Samuti on leitud, et sünergistlihaste denervatsiooni tagajärjel hüpertrofeerunud *m. plantaris*'e 4-28-päevase täiendava aktiivsuse jooksul aset I tüüpi kiudude sisalduse suurenemine ning IIA tüüpi kiudude osakaalu vähenemine võrreldes kontroll-lihasega (Degens et al. 1995).

Meie uuringus näitas aeglast tüüpi *m. soleus*'e histoloogiline pilt, et pikaajane täiendav koormus lihasele tingis silmatorkava IIA tüüpi kiudude osakaalu vähenemise ja proportsionaalse I tüüpi kiudude esindatuse suurenemise.

Pikaajase funktsionaalse koormuse tagajärjel muutus nii aeglast tüüpi kui kiiret tüüpi skeletilihase kiutüübiline koostis aeglasemaks. Kiudude aeglatesuunalisi transformatsiooni protsesse kinnitasid elektrofooresil saadud MHC isovormide ekspressiooni muutused. Uuringud kirjeldavad veenvalt täiendava aktiivsuse tingimustesse asetatud skeletilihase intensiivsemat rekruteerimist asendi ja liikumise kindlustamisel (Goldspink et al. 1985). Asjaolu, et staatilise ülekoormuse tingimustes/korduvate lihaskontraktsioonide tagajärjel läheb käiku adaptiivne kiiret tüüpi geenide ekspressiooni ümberlülitumine aeglasemat tüüpi geenide

ekspresseerumise suunas, omab füsioloogilist põhjendust – sellele võib vaadata kui suurenenud ökonoomsuse tagamise võimalusele, kuna aeglasemad MHC isovormid omavad madalamat ATP-aasset aktiivsust ja kulutavad vähem energiat jõu säilitamiseks aeglaste korduvate liigutuste juures (Goldspink et al. 1985).

VII JÄRELDUSED

Käesolevas töös saadud tulemuste põhjal saame teha järgnevad järeldused:

1. *M. gastrocnemius*'e kõõluse tenotoomia poolt esilekutsutud funktsionaalne ülekoormus tingib kompensatoorse hüpertroofia arengu mõlemas uuritavas lihases – kiire iseloomuga *m. plantaris*'es ja aeglase iseloomuga *m. soleus*'es.
2. Kompensatoorse hüpertroofia tingimustes suurenes oluliselt uuritavates lihastes nii kiirete kui aeglase lihaskiudude ristlõikepindala, kusjuures ulatuslikumad muutused lihaskiudude ristlõikepindalades leidsid aset kompensatoorse hüpertroofia arengu varasemas faasis (10 päeva peale tenotoomiaprotseduuri).
3. Täiendav funktsionaalne ülekoormus tingis lihastuumade hulga suurenemise uuritavate lihaste eritüübilistes lihaskiududes. Lihastuumade hulga suurenemine oli seejuures ulatuslikumalt väljendunud aeglase iseloomuga *m. soleus*'e puhul. Eritüübiliste lihaskiudude omavahelisel võrdlusel ilmnes, et aeglast tüüpi lihaskiud on rakendatud mõjustuse suhtes mõnevõrra tundlikumad.
4. Lähtudes kompensatoorse hüpertroofia kujunemise ajalisest dünaamikast, oli lihastuumade hulga suurenemine ilmekamalt väljendunud hüpertroofia kujunemise varasemas faasis.

5. Kompensatoorse hüpertroofia areng tingis muutusi lihastuuma domeenis vaid *m. soleuse*'e aeglast tüüpi lihaskiududes mõjustuse varajases faasis.

6. Rakendatud funktsionaalse ülekoormuse mõjul arenenud kompensatoorse hüpertroofia puhul muutus uuritud skeletilihaste kiuline kompositsioon aeglase iseloomuga lihaskiudude kasuks.

VIII KASUTATUD LÜHENDITE LOETELU

MHC – müosiini rasked ahelad

FÜ – funktsionaalne ülekoormus

KH – kompensatoorne hüpertroofia

EDL – *m. extensor digitorum longus*

IGF-1 – insuliinitaoline kasvufaktor 1

mATPaas – müosiini ATPaas

IX KASUTATUD KIRJANDUS

1. Adams G. R; Haddad F. The Relationships Between IGF-1, DNA Content and Protein Accumulation During Skeletal Muscle Hypertrophy, *J. Appl. Physiol.*, 1996, 81: 2509-2516.
2. Allen D; Linderman J; Roy R; Bigbee A; Grindeland R; Mukku V; Edgerton V. Apoptosis: A Mechanism Contributing to Remodeling of Skeletal Muscle in Response to Hindlimb Unweighting, *Am. J. Physiol.*, 1997, 273: C579-C587.
3. Allen D. L; Monke S. R; Talmadge R. J; Roy R. R; Edgerton V. R. Plasticity of Myonuclear Number in Hypertrophied and Atrophied Mammalian Skeletal Muscle Fibers, *J. Appl. Physiol.*, 1995, 78: 1969-1976.
4. Allen D. L; Yasui W; Tanaka T; Ohira Y; Nagaoka S; Sekiguchi C; Hinds W. E; Roy R. R; Edgerton V. R. Myonuclear Number and Myosin Heavy Chain Expression in Rat Soleus Single Muscle Fibers After Spaceflight, *J. Appl. Physiol.*, 1996, 81(1): 145-51.
5. Alway S. E; Winchester M. E; Davis M. E; Gonyea W. J. Regionalized Adaptations and Muscle Fiber Proliferation in Stretch-Induced Enlargement, *J. Appl. Physiol.*, 1989, 66: 771-781.
6. Andersen J. L; Aagaard P. Myosin Heavy Chain IIX Overshoot in Human Skeletal Muscle, *Muscle&Nerve*, 2000, 23(7): 1095-104.
7. Andersen P; Henriksson J. Training Induced Changes in the Subgroups of Human Type II Skeletal Muscle Fibers, *Acta Physiol. Scand.*, 1977, 99: 123-125.
8. Antonio J. A; Gonyea W. J. Skeletal Muscle Fiber Hyperplasia, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1993(b), 25(12): 1333-1345.
9. Armstrong R. B; Marum P; Tullison P; Saubert C. W IV. Acute Hypertrophic Response of Skeletal Muscle to Removal of Synergists, *J. Appl. Physiol.*, 1979, 46: 835-842.
10. Ashmore C. R; Summers P. J. Stretch-Induced Growth in Chicken Wing Muscles: Myofibrillar Proliferation, *Am. J. Physiol.*, 1981, 241(Cell Physiol. 10): C93-C97.

11. Atherton G. W; James N. T; Mahon M. Studies on Muscle Fibre Splitting in Skeletal Muscle, *Experimentia*, 1981, 37: 308-310.
12. Awede B; Berquin A; Wuytack F; Lebacq J. Adaptation of Mouse Skeletal Muscle to a Novel Functional Overload Test: Changes in Myosin Heavy Chains and SERCA and Physiological Consequences, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1999, 80(6): 519-26.
13. Baldwin K. M; Cheadle W. G; Martinez O. M; Cooke D. A. Effect of Functional Overload on Enzyme Levels in Different Types of Skeletal Muscle, *J. Appl. Physiol.*, 1977, 42(2): 312-7.
14. Baldwin K. M; Martinez O. M; Cheadle W. G. Enzymatic Changes in Hypertrophied Fast-Twitch Skeletal Muscle, *Pflugers Arch.*, 1976, 364(2): 229-34.
15. Baldwin K. M; Valdez V; Herrick R. E; MacIntosh A. M; Roy R. R. Biochemical Properties of Overloaded Fast-Twitch Skeletal Muscle, *J. Appl. Physiol.*, 1982, 52: 467-472.
16. Baumann H; Jaggi M; Soland F; Howald H; Schaub M. C. Exercise Training Induces Transitions of Myosin Isoform Subunits within Histochemically Typed Human Muscle Fibers, *Pflügers Arch.*, 1987, 409: 349-360.
17. Bigard A. X; Zoll J; Ribera F; Mateo P; Sanchez H; Serrurier B; Ventura-Clapier R. Influence of Overload on Phenotypic Remodeling in Regenerated Skeletal Muscle, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2001, 281(5): C1686-94.
18. Blough E. R; Linderman J. K. Lack of Skeletal Muscle Hypertrophy in Very Aged Male Fischer 344 x Brown Norway Rats, *J. Appl. Physiol.*, 2000, 88(4): 1265-70.
19. Booth F. W, Seider M. J. Recovery of Skeletal Muscle after 3 Mo of Hindlimb Immobilization in Rats, *J. Appl. Physiol.*, 1979, 47(2): 435-9.
20. Booth F. W; Thomason D. B. Molecular and Cellular Adaptation of Muscle in Response to Exercise: Perspectives of Various Models, *Physiol. Rev.*, 1991, 71(2): 541-85.
21. Booth F. W; Tseng B. S; Fluck M; Carson J. A. Molecular and Cellular Adaptation of Muscle in Response to Physical Training, *Acta Physiol. Scand.*, 1998, 162: 343-350.

22. Brooke M. H; Kaiser K. K. Three "Myosin Adenosine Triphosphatase" Systems: The Nature of Their pH Lability and Sulfhydryl Dependence, *J. Histochem. Cytochem.*, 1970, 18(9): 670-2.
23. Brown W. E, Salmons S; Whalen R. G. The Sequential Replacement of Myosin Subunit Isoforms During Muscle Type Transformation Induced by Long Term Electrical Stimulation, *J. Biol. Chem.*, 1983, 258(23): 14686-92.
24. Cabric M; Appell H. J; Resic A. Effects of Electrical Stimulation of Different Frequences on the Myonuclei and Fiber Size in Human Muscle, *Int. J. Sports Med.*, 1987, 8: 323-326.
25. Cabric M; James N. T. Morphometric Analyses on the Muscles of Exercise Trained and Untrained Dogs, *Am. J. Anat.*, 1983, 166: 359-368.
26. Caiozzo V. J; Haddad F. Thyroid Hormone Modulation of Muscle Structure, Function and Adaptive Responses to Mechanical Loading, *Exerc. Sports Sci.*, 1996, 24: 321-361.
27. Carson J. A; Alway S. E. Stretch Overload-Induced Satellite Cell Activation in Slow Tonic Muscle from Adult and Aged Japanese Quail, *Am. J. Physiol.*, 1996, 270(2): C578-84.
28. Carson J. A; Yan Z; Booth F. W; Coleman M. E; Schwartz R. J; Stump C. S. Regulation of Skeletal Alpha-Actin Promoter in Young Chickens During Hypertrophy Caused by Stretch Overload, *Am. J. Physiol.*, 1995, 268(4):C918-24.
29. Chalmers G. R; Roy R. R; Edgerton V. R. Variation and Limitations in Fiber Enzymatic and Size Response in Hypertrophied Muscle, *J. Appl. Physiol.*, 1992, 73: 631-641.
30. Cheek D. B; Holt A. B; Hill D. E; Tabert J. L. Skeletal Muscle Cell Mass and Growth: The Concept of The Deoxyribonucleic Unit, *Pediat. Res.*, 1971, 5: 312-328.
31. Cheek D. B. The Control of Cell Mass and Replication. The DNA Unit – A Personal 20-Year Study, *Early Human Dev.*, 1985, 12: 211-239.
32. Crerar M. M; Hamilton N. C; Blank S; Urdea M. S; Ianuzzo C. D. The Genes for β -myosin Heavy Chain and Glykogen Phosphorylase are Discoordinately Regulated During Compensatory Growth of Plantaris Muscle in Adult Rat, *Mol. Cell. Biochem.*, 1989, 86: 115-123.

33. Darr E; Schultz K. C. Hindlimb Suspension Suppresses Muscle Growth and Satellite Cell Proliferation, *J. Appl. Physiol.*, 1989, 64: 1827-1834.
34. Degens H; Meessen N. E; Wirtz P; Binkhorst R. A. The Development of Compensatory Hypertrophy in the Plantaris Muscle of the Rat, *Anat. Anz.* 1995, 177(3): 258-9.
35. Delp M. D; Pette D. Morphological Changes During Fiber Type Transition in Low-Frequency Stimulated Rat Fast-Twitch Muscle, *Cell Tissue Res.*, 1994, 277: 363-371.
36. Denny-Brown D. Experimental Studies Pretraining to Hypertrophy, Regeneration and Degeneration, in: *Proceedings of the Association of Research Into Nervous and Mental Disorders*, ed. Adams R. D; Eaton L. M; Sky A. M. Baltimore; M. D: Williams and Wilkins, 1960.
37. Donovan C. M; Faulkner J. A. Muscle Grafts Overloaded by Ablation of Synergistic Muscles, *J. Appl. Physiol.*, 1986, 61(1): 288-92.
38. 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, 273(2 Pt 1): C371-83.
39. Edgerton V. R; Barnard R. J; Peter J. B; Gillespie C. A; Simpson D. R. Overloaded Skeletal Muscles of a Nonhuman Primate (*Galago senegalensis*), *Exp. Neurol.*, 1972, 37: 322-339.
40. Edgerton V. R; Roy R. R. Regulation of Skeletal Muscle Fiber Size, Shape and Function, *J. Biomech.*, 1991, 24 Suppl 1: 123-133.
41. Exner G. U; Staudte H. W; Pette D. Isometric Training of Rats – Effects upon Fast and Slow Muscle and Modification by an Anabolic Hormone (nandrolone decanoate). I. Female Rats, *Pflugers Arch.*, 1973, 345: 1-14.
42. Fauteck S. P; Kandarian S. C. Sensitive Detection of Myosin Heavy Chain Composition in Skeletal Muscle Under Different Loading Conditions, *Am. J. Physiol.*, 1995, 268(Cell Physiol. 37): C419-C424.
43. Fitzsimons D. P; Diffie G. M; Herrick R. E; Baldwin K. M. Effects of Endurance Exercise on Isomyosin Patterns in Fast- and Slow-Twitch Skeletal Muscles, *J. Appl. Physiol.*, 1990, 68: 1950-1955.
44. Franchi L. L; Murdoch A; Brown W. E; Mayne C. N; Elliott L; Salmons S. Subcellular Localization of Newly Incorporated Myosin in Rabbit Fast

- Skeletal Muscle Undergoing Stimulation-Induced Type Transformation, *J. Muscle Res. Cell Motil.*, 1990, 11(3): 227-39.
45. Frischknecht R; Belverstone D; Vrbova G. The Response of Adult and Developing Rat Plantaris Muscle to Overload, *Eur. J. Physiol.*, 1995, 431: 204-211.
 46. Frischknecht R; Vrbova G. Adaptation of Rat Extensor Digitorum Longus to Overload and Increase Activity, *Pflugers Arch.*, 1991, 419: 319-326.
 47. Fry A. C; Allemeier C. A; Staron R. S. Correlation Between Percentage Fiber Type Area and Myosin Heavy Chain Content in Human Skeletal Muscle, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1994, 68(3): 246-51.
 48. Gardiner P; Michel R; Bowman C; Noble E. Increased EMG of Rat Plantaris During Locomotion Following Surgical Removal Its Synergists, *Brain Res.*, 1986, 380: 114-121.
 49. Giddings C. J; Gonyea W. J. Morphological Observations Supporting Muscle Fiber Hyperplasia Following Weight-Lifting Exercise in Cats, *Anat. Rec.*, 1992, 233: 178-195.
 50. Goldberg A. L; Etlinger J. D; Goldspink D. F; Jablecki C. Mechanism of Work-Induced Hypertrophy of Skeletal Muscle, *Med. Sci. Sports*, 1975, 7: 185-198.
 51. Goldberg A. L. Protein Synthesis in Tonic and Phasic Skeletal Muscles, *Nature*, 1967, 216(121): 1219-20.
 52. Goldspink D. F. The Influence of Immobilization and Stretch on Protein Turnover of Rat Skeletal Muscle, *J. Physiol.*, 1977, 264: 267-282.
 53. Goldspink G. Malleability of the Motor System: A Comparative Approach, *J. Exp. Biol.*, 1985, 115: 375-391.
 54. Goldspink G. Muscle Energetics and Animal Locomotion, in: *Mechanics and Energetics of Animal Locomotion*, ed. Alexander R. M; Goldspink G. London: Chapman and Hall, 1977, 57-81.
 55. Gollnick P. D; Timson B. F; Moore R. L; Riedy M. Muscular Enlargement and Number of Fibers in Skeletal Muscles of Rats, *J. Appl. Physiol.*, 1981, 50: 936-943.
 56. Gonyea W. J; Ericson G. C; Bonde-Petersen F. Skeletal Muscle Fiber Splitting Induced by Weight-Lifting Exercise in Cats, *Acta Physiol. Scand.*, 1977, 99:105-109.

57. Gonyea W. J; Ericson G. C. Experimental Model for Study of Exercise-Induced Skeletal Muscle Hypertrophy, *J. Appl. Physiol.*, 1976, 40: 630-633.
58. Gregory P; Low R. B; Stirewalt W. S. Changes in Skeletal Muscle Myosin Isozymes With Hypertrophy and Exercise, *Biochem. J.*, 1986, 238: 55-63.
59. Guth L; Brown W. C; Ziemnowicz J. D. Changes in Cholinesterase Activity of Rat Muscle During Growth and Hypertrophy, *Am. J. Physiol.*, 1966, 211: 1113-1116.
60. Guth L; Yellin H. The Dynamic Nature of "So Called" Fiber Types of Mammalian Skeletal Muscle, *Exp. Neurol.*, 1971, 31: 277-300.
61. Gutmann E; Hajek I; Horsky P. Effect of Excessive Use on Contraction and Metabolic Properties on Cross-Striated Muscle, *J. Physiol.*, 1969, 203: 46-47.
62. Gutmann E; Hajek I; Vitek V. Compensatory Hypertrophy of the Latissimus Dorsi Anterior of the Chicken, *Physiol. Bohemoslov.*, 1970, 19: 483-489.
63. Gutmann E; Schiaffino S; Hanzlikova V. Mechanism of Compensatory Hypertrophy in Skeletal Muscle of the Rat, *Exp. Neurol.*, 1971, 31: 451-464.
64. Hall Z. W; Ralston E. Nuclear Domains in Muscle Cells, *Cell Biol.*, 1989, 59: 771-772.
65. Hall-Craggs E. B. C. The Longitudinal Division of Fibers in Overloaded Rat Skeletal Muscle. *J. Anat.*, 1970, 107: 459-470.
66. Hall-Craggs, E. B. C. The Significance of Longitudinal Fiber Division in Skeletal Muscle. *J. Neurol. Sci.* 15: 27-33, 1972.
67. Hall-Craggs, E. C; Lawrence, C. A. Longitudinal Fibre Division in Skeletal Muscle: A Light- and Electronmicroscopic Study, *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 1970, 109(4): 481-94.
68. Hanzlikova V; Mackova E. V; Hnik P. Satellite Cells of the Rat Soleus Muscle in the Process of Compensatory Hypertrophy Combined With Denervation, *Cell Tiss. Res.*, 1975, 160: 411-421.
69. Hennig R, Lomo T. Gradation of Force Output in Normal Fast and Slow Muscles of the Rat, *Acta Physiol Scand.*, 1987, 130(1): 133-42.
70. Hikida R. S; Van-Nostran S; Murray J. D; Staron R. S; Gordon S. E; Kraemer W. J. Myonuclear Loss in Atrophied Soleus Muscle Fibers, *Anat. Rec.*, 1997, 247: 350-354.
71. Hofmann W. W. Mechanisms of Muscular Hypertrophy, *J. Neurol. Sci.*, 1980, 45(2-3): 205-16.

72. Holly R. G; Barnett J. G; Ashmore C. R; Taylor R. G; Mole P. A. Stretch-Induced Growth in Chicken Wing Muscles: A New Model of Stretch Hypertrophy, 1980, *Am. J. Physiol.*, 238 (Cell Physiol. 7): C62-C71.
73. Hubbard R. W; Ianuzzo C. D; Matthew W. T; Linduska J. D. Compensatory Adaptations of Skeletal Muscle Composition to a Long-Term Functional Overload, 1975, *Growth*. 39: 85-93.
74. Ianuzzo C. D; Armstrong R. B. DNA Proliferation in Normal and Diabetic Muscle During Short-Term Compensatory Growth, *Int. J. Biochem.*, 1975, 6: 889-892.
75. Ianuzzo C. D; Chen V. Metabolic Character of Hypertrophied Rat Muscle, *J. Appl. Physiol.*, 1979, 46: 738-742.
76. Ianuzzo C. D; Gollnick P. D; Armstrong R. B. Compensatory Adaptations of Skeletal Muscle Fiber Types to a Long-Term Functional Overload, *Life Sci.*, 1976, 19 (10): 1517-23.
77. Ingjer F. Effects of Endurance Training on Muscle Fibre ATP-ase Activity, Capillary Supply and Mitochondrial Content in Man, *J. Physiol. (Lond.)*, 1979, 294: 419-432.
78. Ishihara A, Roy R. R, Ohira Y, Iyata Y, Edgerton V. R. Hypertrophy of Rat Plantaris Muscle Fibers After Voluntary Running With Increasing Loads, *J. Appl. Physiol.*, 1998, 84(6): 2183-9.
79. James N. T. Compensatory Hypertrophy in the Extensor Digitorum Longus Muscle of Rat, *J. Anat.*, 1973, 116: 57-65.
80. James N. T. Compensatory Muscular Hypertrophy in the Extensor Digitorum Longus Muscle of Mouse, *J. Anat.*, 1976, 122: 121-131.
81. James N. T, Cabric M. Quantitative Studies on the Numerical Frequency of Myonuclei in the Muscles of Exercised Rats: Evidence Against the Occurrence of Fibre-Splitting, *Br. J. Exp. Pathol.*, 1981, 62(6): 600-5.
82. Jansson E; Sjödin B; Tesch P. Changes in Muscle Fibre Type Distribution in Man After Physical Training – A Sign of Fibre Type Transformation? *Acta Physiol. Scand.*, 1978, 104: 235-237.
83. Johnson T. L; Klueber K. M. Skeletal Muscle Following Tonic Overload: Functional and Structural Analysis, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1991, 23(1): 49-55.

84. Kaasik P; Alev K; Seene T. The Effect of Activity on The Rat Skeletal Muscle Contractile Apparatus, *Scand. J. Lab. Anim. Sci.*, 1996, 23(1): 35-39.
85. Kadi F; Eriksson A; Holmner S; Butler-Browne G. S; Thornell L. E. Cellular Adaptations of the Trapezius Muscle in Strength-Trained Athletes, *Histochem. Cell Biol.*, 1999a, 111: 189-195.
86. Kadi F; Eriksson A; Holmner S; Thornell L.E. Effects of Anabolic Steroids on the Muscle Cells of Strength-Trained Athletes, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1999b, 31: 1528-1535.
87. Kadi F; Thornell L-E. Training Affects Myosin Heavy Chain Phenotype in the Trapezius Muscle of Women, *Histochem. Cell. Biol.*, 1999, 112: 73-78.
88. Kandarian S. C; White T. P. Force Deficit During the Onset of Muscle Hypertrophy, *J. Appl. Physiol.*, 1989, 67: 2600-2607.
89. Kandarian S. C; White T. P. Mechanical Deficit Persists During Long-Term Muscle Hypertrophy, *J. Appl. Physiol.*, 1990, 69: 861-867.
90. Kandarian S. C; Williams J. H. Contractile Properties of Skinned Fibers from Hypertrophied Skeletal Muscle. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1993, 25: 999-1004.
91. Kandarian S. C; Young J. C; Gomez E. E. Adaptation in Synergistic Muscles to Soleus and Plantaris Muscle Removal in the Rat hindlimb, *Life Sci.*, 1992, 51: 1691-1698.
92. Kano Y; Shimegi S; Masuda K; Ohmori H; Katsuta S. Morphological Adaptation of Capillary Network in Compensatory Hypertrophied Rat Plantaris Muscle, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1997, 75(2): 97-101.
93. Klitgaard H. A. Model for Quantitative Strength Training of Hindlimb Muscles of the Rat, *J. Appl. Physiol.*, 1988, 64: 1740-1745.
94. Klitgaard H; Mantoni M; Shiaffino S; Ausoni S; Gorza L; Laurent-Winter C. J; Schnohr P; Saltin B. Function, Morphology and Protein Expression of Ageing Skeletal Muscle: A Cross-Sectional Study of Elderly Men with Different Training Backgrounds, *Acta Physiol. Scand.*, 1990, 140: 41-54.
95. Laurent G. J; Sparrow M. P; Millward D. J. Turnover of Muscle Protein in the Fowl. Changes in Rates of Protein Synthesis and Breakdown During Hypertrophy of the Anterior and Posterior Latissimus Dorsi Muscle, *Biochem. J.*, 1978, 176: 407-417.

96. Lesch M; Parmley W. W; Hamosh M; Kaufman S; Sonnenblick E. H. Effects of Acute Hypertrophy on the Contractile Properties of Skeletal Muscle, *Am. J. Physiol.*, 1968, 214: 685-690.
97. MacDougall J. D; Gibala M. J; Tarnapolsky M. A; MacDonald J. R; Interisano S. A; Yarashesky E. The Time Course for Elevated Muscle Protein Synthesis Following Heavy Resistance Exercise, *Can. J. Appl. Physiol.*, 1995, 20: 480-486.
98. MacDougall J. D; Sale D. G; Elder G. C; Sutton J. R. Muscle Ultrastructural Characteristics of Elite Powerlifters and Bodybuilders, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1982, 48(1): 117-26.
99. Mackova E; Hnik P. Compensatory Hypertrophy Induced by Tenotomy of Synergists Is Not True Working Hypertrophy, *Physiol. Bohemoslov.*, 1973, 22: 43-49.
100. Mackova E; Hnik P. Compensatory Muscle Hypertrophy in the Rat Induced by Tenotomy of the Synergistic Muscles, *Experimentia Basel*, 1971, 27: 1039-1040.
101. Mayne C. N; Mokrusch T; Jarvis J. C; Gilroy S. J; Salmons S. Stimulation-Induced Expression of Slow Muscle Myosin in a Fast Muscle of the Rat, Evidence of an Unrestricted Adaptive Capacity, *FEBS Lett.*, 1993, 327: 297-300.
102. McCall G. E; Allen D. L; Linderman J. K; Grindeland R. E; Roy R. R; Mukku V. R; Edgerton V. R. Maintenance of Myonuclear Domain Size in Rat Soleus Following Functional Overload and Growth Hormone/IGF-I Treatment, *J. Appl. Physiol.* 84: 1407-1412, 1998.
103. McCall G. E; Byrnes W. C; Dickinson A; Pattany P. M; Fleck S. J. Muscle Fiber Hypertrophy, Hyperplasia and Capillary Density in College Men After Resistance Training, *J. Appl. Physiol.*, 1996, 81(5): 2004-12.
104. McCormick K. M; Schultz E. Mechanisms of Nascent Fiber Formation During Avian Skeletal Muscle Hypertrophy, *Dev Biol.*, 1992, 150(2): 319-34.
105. McCormick K. M; Schultz E. Role of Satellite Cells in Altering Myosin Expression During Avian Skeletal Muscle Hypertrophy, *Dev. Dyn.*, 1994, 199: 52-63.

106. Michel R. N; Olha A. E; Gardiner P. F. Influence of Weight Bearing on the Adaptations of Rat Plantaris to Ablation of Its Synergists, 1989, *J. Appl. Physiol.*, 67: 636-642.
107. Moss F. P; Leblond C. P. Nature of Dividing Nuclei in Skeletal Muscle of Growing Rats, *J. Cell Biol.*, 1970, 44(2): 459-62.
108. Moss F. P; Leblond C. P. Satellite Cells as the Source of Nuclei in Muscles of Growing Rats, *Anat. Rec.*, 1971, 170: 421-436.
109. Moss F. P. The Relationship Between the Dimensions of the Fibers and the Number of Nuclei During Normal Growth of Skeletal Muscle in the Domestic Fowl, *Am. J. Anat.*, 1968, 122: 555-564.
110. Newlands S; Levitt, L. K; Robinson C. S; Karpf A. B; Hodgson V. R.; Wade R. P; Hardeman E. C. Transcription Occurs in Pulses in Muscle Fibers, *Genes Dev.*, 1998, 12: 2748-2758.
111. Noble E. G; Tang Q; Taylor P. B. Protein Synthesis in Compensatory Hypertrophy of Rat Plantaris, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1984, 62(9): 1178-82.
112. Nuhr M; Crevenna R; Gohlsch B; Bittner C; Pleiner J; Wiesinger G; Fialka-Moser V; Quittan M; Pette D, Functional and Biochemical Properties of Chronically Stimulated Human Skeletal Muscle, *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2003, 89(2): 202-8.
113. Oakley C. R; Gollnick P. D. Conversion of Rat Muscle Fiber Types. A Time Course Study, *Histochemistry*, 1985, 83(6): 555-60.
114. Ohira Y; Tanaka T; Yoshinaga T; Kawano F; Nomura T; Nonaka I; Allen D. L; Roy R. R; Edgerton V. R. Ontogenetic, Gravity-Dependent Development of Rat Soleus Muscle, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2001, 280(4): C1008-16.
115. Pavlath G. K; Rich K; Webster S. G; Blau H. M. Localization of Muscle Gene Products in Nuclear Domains, *Nature*, 1989, 337: 570-573.
116. Pehme A; Alev K; Kaasik P; Seene T. Age-Related Changes in Skeletal Muscle Myosin Heavy-Chain Composition: Effect of Mechanical Loading, *J. Aging Physic. Act.*, 2004, 11: 29-44.
117. Periasamy M; Gregory P; Martis B. J; Stirewalt W. S. Regulation of Myosin Heavy-Chain Gene Expression During Skeletal Muscle Hypertrophy, *Biochem. J.*, 1989, 257: 691-698.

118. Pette D. Functional and Biochemical Adaptations to Low-Frequency Stimulation: Possible Applications to Microgravity, *Int. J. Sports Med. Suppl.*, 1997, 4: S302-4.
119. Pette D; Staron R. S. Cellular and Molecular Diversities of Mammalian Skeletal Muscle Fibers, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1990, 116: 1-76.
120. Pette D; Staron R. S. The Molecular Diversity of Mammalian Muscle Fibers, *NIPS*, 1993, 153-157.
121. Pette D; Staron R. S. Mammalian Skeletal Muscle Fiber Type Transitions, *Int. Rev. Cytol.*, 1997, 170: 143-223.
122. Pette D; Vrbova G. Neural Control of Phenotypic Expression in Mammalian Muscle Fibers, *Muscle&Nerve*, 1985, 8: 676-689.
123. Pette D; Vrbova G. Adaptation of Mammalian Skeletal Muscle Fibers to Chronic Electrical Stimulation, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1992, 120: 116-202.
124. Phelan J. N; Gonyea W. J. Effect of Radiation on Satellite Cell Activity and Protein Expression in Overloaded Mammalian Skeletal Muscle, *Anat. Rec.* 1997, 247(2): 179-88.
125. Puhke R; Aunola S; Alev K; Rusko H. Composition of Skeletal Muscle Fibres in Athletes – Result of Long-Lasting Training? *Acta Academiae Olympicae Estoniae*, Tartu, 2001, 9: 122-126.
126. Puhke R. Erineva iseloomuga vastupidavustreeningu mõju skeletilihase müofibrillaarvalkude sisaldusele ja omavahelistele suhetele, *Magistriväitekiri sporditeaduste alal*, Tartu, 1993.
127. Putman C; Dusterhoft S; Pette D. Changes in Satellite Cell Content and Myosin Isoforms in Low Frequency Stimulated Fast Muscle of Hypothyroid Rat, *J. Appl. Physiol.*, 1998, 86: 40-51.
128. Robertson T. A; Papadimitriou J. M; Grounds M. D. Fusion Between a Myogenic Cell in the Satellite Cell Position and Undamaged Adult Myofibre Segments, *Experientia.*, 1992, 48(4): 394-5.
129. Rosenblatt J. D; Yong D; Parry D. J. Gamma Irradiation Prevents Compensatory Hypertrophy of Overloaded Mouse Extensor Digitorum Longus Muscle, *J. Appl. Physiol.*, 1992, 73: 2538-2543.

130. Rosenblatt J. D; Yong D; Parry D. J. Satellite Cell Activity is Required for Hypertrophy of Overloaded Adult Rat Muscle, *Muscle&Nerve*, 1994, 17: 608-613.
131. Ross I. L; Browne C. M; Hume D. A. Transcription of Individual Genes in Eukaryotic Cells Occurs Randomly and Infrequently, *Immunol. Cell Biol.*, 1994, 72(2): 177-85.
132. Roy R. R; Baldwin K. M; Edgerton V. R. The Plasticity of Skeletal Muscle: Effects of Neuromuscular Activity, *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 1991, 19: 269-312.
133. Roy R. R; Baldwin K. M; Martin T. P; Chimarusti S. P; Edgerton V. R. Biochemical and Physiological Changes in Overloaded Rat Fast- and Slow-Twitch Ankle Extensors, *J. Appl. Physiol.*, 1985, 59(2): 639-46.
134. Roy R. R; Meadows I. D; Baldwin K. M; Edgerton V. R. Functional Significance of Compensatory Overloaded Rat Fast Muscle, *J. Appl. Physiol.*, 1982, 52: 473-478.
135. Roy R. R; Monke S. R; Allen D. L; Edgerton V. R. Modulation of Myonuclear Number in Functionally Overloaded and Exercised Rat Plantaris Fibers, *J. Appl. Physiol.*, 1999, 87(2): 634-42.
136. Roy R. R; Talmadge R. J; Fox K; Lee M; Ishihara A; Edgerton V. R. Modulation of MHC Isoforms in Functionally Overloaded and Exercised Rat Plantaris Fibers, *J. Appl. Physiol.*, 1997, 83(1): 280-90.
137. Salleo A; Anastasi G; La Spada G; Falzea G; Denaro M. G. New Muscle Fiber Production During Compensatory Hypertrophy, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1980, 12(4): 268-73.
138. Salleo A; La Spada G; Falzea G; Denaro M. G; Ciccirello R. Response of Satellite Cells and Muscle Fibers to Long-Term Compensatory Hypertrophy, *J. Submicrosc. Cytol.*, 1983, 15(4): 929-40.
139. Schantz P; Billeter R; Henriksson J; Jansson E. Training-Induced Increase in Myofibrillar ATPase Intermediate Fibers in Human Skeletal Muscle, *Muscle&Nerve*, 1982, 5: 628-636.
140. Schantz P; Henriksson J; Jansson E. Adaptation of Human Skeletal Muscle to Endurance Training of Long Duration, *Clin. Physiol.*, 1983, 3: 141-151.

141. Schiaffino S; Bormioli S. P; Aloisi M. Cell Proliferation in Rat Skeletal Muscle During Early Stages of Compensatory Hypertrophy, *Virchows Arch. B. Cell Pathol.*, 1972, 11(3): 268-73.
142. Schiaffino S; Bormioli S. P; Aloisi M. The Fate of Newly Formed Satellite Cells During Compensatory Hypertrophy, *Virchows Arch. B. Cell Pathol.*, 1976, 21: 113-118.
143. Schiaffino S; Reggiani C. Molecular Diversity of Myofibrillar Proteins: Gene Regulation and Functional Significance, *Physiol. Rev.*, 1996, 76(2): 371-423.
144. Schultz E. Satellite Cell Behavior During Skeletal Muscle Growth and Regeneration, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1989, 21(5)suppl., S181-S186.
145. Schultz E; Gibson M. C; Champion T. Satellite Cells Are Mitotically Quiescent in Mature Mouse Muscle: An EM and Radioautographic Study, *J. Exp. Zool.*, 1978, 206: 451-456.
146. Schultz E; McCormick K. M. Skeletal Muscle Satellite Cells, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1994, 123: 213-57.
147. Seale P; Rudnicki M. A. A New Look at The Origin, Function and "Stem-Cell" Status of Muscle Satellite Cells, *Dev Biol.*, 2000, 218(2): 115-24.
148. Seene T; Alev K. Effect of Muscular Activity on the Turnover Rate of Actin and Myosin and Light Chains in Different Types of Skeletal Muscle, *Int. J. Sports Med.*, 1991, 12: 204-207.
149. Seene T; Viru A. The Catabolic Effect of Glycocorticoids on Different Types of Skeletal Muscle Fibres and Its Dependence Upon Muscle Activity and Interaction With Anabolic Steroids, *J. Steroid Biochem.*, 1982, 16: 349-352.
150. Seene T; Umnova M. Relations Between the Changes in the Turnover Rate of Contractile Proteins, Activation of Satellite Cells and Ultra-Structural Response of Neuromuscular Junctions in the Fast-Oxidative-Glycolytic Muscle Fibres in Endurance Trained Rats, *Journal of Basic and Applied Myology*, 1992, 2(1): 39-46.
151. Seene T; Umnova M; Alev K; Puhke R; Kaasik P; Järva J; Pehme A. Effect of Overtraining on Skeletal Muscle of the Ultrastructural and Molecular Level, ed. Viitasalo J.; Kujala U, *The Way to Win*, Helsinki, 1995, 187-189.

152. Seiden D. A Quantitative Analysis of Muscle Cell Changes in Compensatory Hypertrophy and Work-Induced Hypertrophy, *Am. J. Anat.*, 1976, 145: 459-468.
153. Singleton J. R; Feldman E. L. Insulin-like Growth Factor-I in Muscle Metabolism and Myotherapies, *Neurobiol. Dis.*, 2001, 8(4): 541-54.
154. Smith H. K; Maxwell L; Rodgers C. D; McKee N. H; Plyley M. J. Exercise-Enhanced Satellite Cell Proliferation and New Myonuclear Accretion in Rat Skeletal Muscle, *J. Appl. Physiol.*, 2001, 90: 1407-1414.
155. Snow M. H. Satellite Cell Response in Rat Soleus Muscle Undergoing Hypertrophy Due to Surgical Ablation of Synergists, *Anat. Rec.*, 1990, 227: 437-446.
156. Staron R. S; Gohlsch B; Pette D. Myosin Polymorphism in Single Fibers of Chronically Stimulated Rabbit Fast-Twitch Muscle, *Pflugers Arch.*, 1987, 408(5): 444-50.
157. Staron R. S; Hikida R. S; Murray T. F; Nelson M. M; Johnson P; Hagerman F. Assessment of Skeletal Muscle Damage in Successive Biopsies from Strength-Trained and Untrained Men and Women, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 1992, 65(3): 258-64.
158. Staron R. S; Karapondo D. L; Kraemer W. J; Fry A. C; Gordon S. E; Falkel J. E; Hagerman F. C; Hikida R. S. Skeletal Muscle Adaptations During Early Phase of Heavy-Resistance Training in Men and Women, *J. Appl. Physiol.*, 1994, 76: 1247-1255.
159. Staron R. S; Leonardi M. J; Karapondo D. L; Malicky E. S; Falkel, J. E; Hagerman, F.C; Hikida, R.S. Strength and Skeletal Muscle Adaptations in Heavy-Resistance-Trained Women After Detraining and Retraining, *J. Appl. Physiol.*, 1991, 70: 631-640.
160. Staron R. S; Malicky E.S; Leonardi M. J; Falkel J. E; Hagerman F. C; Dudley G. A. Muscle Hypertrophy and Fast Fiber Type Conversions in Heavy Resistance-Trained Women, *Eur. J. Appl. Physiol.*, 1990, 60: 71-79.
161. Stockdale F; Holtzer H. DNA Synthesis and Myogenesis, *Exp. Cell Res.*, 1961, 24: 508-520.
162. Sugiura T; Miyata H; Kawai Y; Matoba H; Murakami N. Changes in Myosin Heavy Chain Isoform Expression of Overloaded Rat Skeletal Muscles, *Int. J. Biochem.*, 1993, 25: 1609-1613.

163. Sullivan V; Powers S; Criswell D; Tumer N; LaRochelle J; Lowenthal D. Myosin Heavy Chain Composition in Young and Old Rat Skeletal Muscle: Effects of Endurance Exercise, *J. Appl. Physiol.*, 1995, 78: 2115-2120.
164. Swoap S. J; Haddad F; Caiozzo V. J; Herrick R. E; McCue, S. A; Baldwin K. M. Interaction of Thyroid Hormone and Functional Overload on Skeletal Muscle Isomyosin Expression, *J. Appl. Physiol.*, 1994, 77: 621-629.
165. Tamaki T; Shiraishi T. Characteristics of Compensatory Hypertrophied Muscle in the Rat: II. Comparison of Histochemical and Functional Properties, *Anat. Rec.*, 1996, 246(3): 335- 42.
166. Termin A; Pette D. Changes in Myosin Heavy-Chain Isoform Synthesis of Chronically Stimulated Rat Fast-Twitch Muscle, *Eur. J. Biochem.*, 1992, 204(2): 569-73.
167. Termin A; Staron R. S; Pette D. Changes in Myosin Heavy Chain Isoforms During Chronic Low-Frequency Stimulation of Rat Fast Hindlimb Muscles – A Single Fiber Study, *Eur. J. Biochem.*, 1989a, 186: 749-754.
168. Timson B. F. Evaluation of Animal Models for the Study of Exercise-Induced Muscle Enlargement, *J. Appl. Physiol.*, 1990, 69(6): 1935-1945.
169. Timson B. F; Bowlin B. K; Dudenhoeffer G. A; George J, B. Fiber Number, Area, and Composition of Mouse Soleus Muscle Following Enlargement. *J. Appl. Physiol.*, 1985, 58: 619-624.
170. Tseng B. S; Kasper C. E; Edgerton V. R. Cytoplasm-to-Myonucleus Ratios and Succinate Dehydrogenase Activities in Adult Rat Slow and Fast Muscle Fibers, *Cell Tissue Res.*, 1994, 275(1): 39-49.
171. Tsika R; W; Herrick R. E; Baldwin K. M. Time Course Adaptations in Rat Skeletal Muscle Isomyosins During Compensatory Growth and Regression, *J. Appl. Physiol.*, 1987, 63: 2111-2121.
172. Westerga J; Gramsbergen A. The Effect of Early Movement Restriction: An EMG Study in the Rat, *Behav. Brain Res.*, 1993, 59(1-2): 205-9.
173. Whitelaw P. F; Hesketh J. E. Expression of c-myc and c-fos in Rat Skeletal Muscle. Evidence for Increased Levels of c-myc mRNA During Hypertrophy, *Biochem. J.*, 1992, 281(1): 143-7.

174. Wigmore P. M; Baillie H. S; Khan M; Morrison E. H; Mayhew T. M. Nuclear Number During Muscle Development, *Muscle&Nerve*, 1992, 15(11): 1301-2.
175. Winchester P. K; David M. E; Alwey S. E; Gonyea W. J. Satellite Cell Activation in the Stretch-Enlarged Anterior Latissimus Dorsi Muscle of the Adult Quail, *Am. J. Physiol.*, 1991, 260: C206-C212.
176. Winchester P. K; Gonyea W. J. A Quantitative Study of Satellite Cells and Myonuclei in Stretched Avian Slow Tonic Muscle, *Anat. Rec.*, 1992, 232: 369-377.
177. Witzmann F. A; Kim D. H; Fitts R. H. Recovery Time Course in Contractile Function of Fast and Slow Skeletal Muscle After Hindlimb Immobilization, *J. Appl. Physiol.*, 1982, 52(3): 677-82.
178. Wong T. S; Booth F. W. Protein Metabolism in Rat Gastrocnemius Muscle After Stimulated Chronic Concentric Exercise, *J. Appl. Physiol.*, 1990, 69: 1709-1717.
179. Yamada S; Buffinger M; Dimario J; Strohman R. C. Fibroblast Growth Factor is Stored in Fiber Extracellular Matrix and Plays a Role in Regulating Muscle Hypertrophy, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1989, 21: S173-S180.
180. Yamaguchi A; Sakuma K; Morita I; Soya H; Takeda H; Katsuta S. Changes in Fibre Types in Rat Soleus and Plantaris Muscles Following Hypophysectomy and Compensatory Overload, *Acta Physiol. Scand.*, 1996, 158: 89-95.
181. Yamauchi H; Kasuga N. Functional Adaptation of Overloaded Skeletal Muscle After Synergist Ablation (in Japanese), *Tokyo Jikeikai Ikadaigaku Zasshi (Tokyo Jikeikai Med. J.)*, 1991, 160: 503-509.
182. Yamauchi H; Tsuzimoto H; Yonemoto K. Effect of Chronic Overload by Synergist Ablation on Fiber Type and Myosin Heavy Chain Isoform Transitions in Skeletal Muscles of Growing Rat, *Jikeikai Med. J.*, 1996(b), 43: 31-9.

X SUMMARY

Skeletal muscle is highly plastic tissue which is capable of altering its functional, morphological and metabolic characteristics in response to the increased neuromuscular activity.

The functional overload (FO) leading to the compensatory hypertrophy is thought to be a perfect model to examine the influence of higher activation and mechanical loading on skeletal muscle plasticity because of its fast influence on structural, metabolic and contractile characteristics on skeletal muscle.

The aim of this study was to investigate the effects of short-term (10 days) and long-term (20 days) FO to slow-twitch (ST) *m. soleus* and fast-twitch (FT) *m. plantaris* in adult Wistar rats and to determine the relationships between muscle and fiber size, fiber type distribution, myonuclear number and myonuclear domain.

FO in the rat ST and FT skeletal muscles was induced by sectioning the tendon of the synergistic *m. gastrocnemius*. The contralateral leg was served as control.

To examine the changes that take place during FO histological and histochemical methods were applied.

The following conclusions were made:

1. FO caused significant muscle fiber hypertrophy in both ST and FT muscles that was especially pronounced during short-term FO.
2. Essential increase in the number of myonuclei occurred either in ST and FT muscle fibers of *m. soleus* and *m. plantaris* which was especially pronounced during short-term FO.
3. Myonuclear domain size increased significantly only in ST muscle fibers in *m. soleus* during short-term FO.
4. Essential increase in the distribution of ST muscle fibers was detected during long-term FO.

Based on the finding of our study, we can suggest that one possible mechanism which causes skeletal muscle hypertrophy could be caused by the changes in the number of myonuclei.