

УДК 611.018.6:616-003.93

## МИОСАТЕЛЛИТЫ КАК ИСТОЧНИК РЕГЕНЕРАЦИИ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

<sup>1,2</sup>Шурыгин М.Г., <sup>1</sup>Болбат А.В., <sup>1,2</sup>Шурыгина И.А.<sup>1</sup>ФГБУН «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»,  
Иркутск, e-mail: mshurygin@gmail.com;<sup>2</sup>ФГБУН «Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»,  
Иркутск, e-mail: irinashurygina@gmail.com

В статье представлены основные сложившиеся к настоящему времени концепции о роли миосателлитов как источников регенерации мышечной ткани в постэмбриональный период. Представлены молекулярные маркеры митотически неактивных (Pax7, c-met, Cdh15, CD34, Sdc3, Sdc4, Foxk1, Sox8, Sox15, CAV1), а также активированных миосателлитов (Myf5, MyoD). Проанализированы известные механизмы поддержания пула данных клеток: после активации часть миосателлитов обеспечивает регенерацию мышечных волокон, другая часть поддерживает пул сателлитных клеток. Показано влияние возрастных изменений на регенерацию мышечной ткани. Дальнейшее изучение миосателлитных клеток, а также разработка способов управления их поведением и дифференцировкой является перспективным направлением современной биологической и медицинской науки и может открыть новые перспективы в управлении регенерацией тканей и органов.

**Ключевые слова:** миосателлит, регенерация, мышца, Pax7, MyoD

## MYOGENIC SATELLITE CELLS AS A SOURCE OF MUSCLE TISSUE REGENERATION

<sup>1,2</sup>Shurygin M.G., <sup>1</sup>Bolbat A.V., <sup>1,2</sup>Shurygina I.A.<sup>1</sup>Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, e-mail: mshurygin@gmail.com;<sup>2</sup>Irkutsk Scientific Center SB RAS, Irkutsk, e-mail: irinashurygina@gmail.com

The paper presents the basic concepts of the role of myogenic satellite cells as sources of the muscle tissue regeneration. Presented molecular markers of mitotically inactive (Pax7, c-met, Cdh15, CD34, Sdc3, Sdc4, Foxk1, Sox8, Sox15, CAV1), as well as activated myosatellites (Myf5, MyoD). The mechanisms of the conservation pool of these cells. After activation of the myogenic satellite cells provides regeneration of muscle fibers, the other part maintains a pool of satellite cells. Shows the effects of age-related changes in the regeneration of muscle tissue. Further study of myogenic satellite cells biology, as well as the development of ways to control their behavior and differentiation is a perspective direction for discovering of new paths in the management of the tissues and organs regeneration.

**Keywords:** myogenic satellite cells, regeneration, skeletal muscle, Pax7, MyoD

Посттравматическая регенерация мышечной ткани является актуальной проблемой в медицине. В течение жизни человек подвергается разным повреждающим факторам, действующим на мышцы, таким как ранения, растяжения, перенапряжение мышц и старческие изменения. Действие этих факторов приводит к различным последствиям: от временного снижения работоспособности мышц до необратимых повреждений и полной потери функции мышцы. Понимание фундаментальных механизмов регенерации мышечной ткани и молекулярных механизмов клеточной дифференцировки в процессе миогенеза позволит управлять регенерацией поперечнополосатых мышц при травме или в процессе возрастных изменений. Кроме этого, понимание отличий механизмов регенерации различных типов поперечнополосатой мускулатуры (скелетной мышцы и кардио-

миоцитов), а также роли в регенераторном процессе особого типа клеток – миосателлитов – может помочь в индуцировании репаративных процессов функционально полноценными тканями, в том числе и практически не регенерирующими сократимыми тканями, таких как миокард [1, 2].

Репаративная регенерация развивается после повреждения мышечных волокон. При этом способ регенерации зависит от величины дефекта. В условиях небольшого дефекта мышечного волокна на его концах за счет регенерации внутриклеточных оргanelл образуются мышечные почки, которые растут навстречу друг другу, а затем сливаются, что приводит к закрытию дефекта. Однако при значительных повреждениях процесс регенерации мышцы приобретает кардинальные отличия. В настоящее время считают, что миосателлиты, впервые описанные Alex Mauro в 1961 году, –

главный источник постнатального мышечного роста и репарации мышц [7, 10, 22, 28]. При значительных повреждениях на протяжении мышечного волокна наблюдается усиленная пролиферация миосателлитов в области повреждения и в прилежащих участках, а затем они мигрируют в область дефекта, где формируют миотрубку. Однако репаративная регенерация и восстановление целостности мышечных волокон могут осуществляться только при определенных условиях: во-первых, при сохраненной двигательной иннервации мышечных волокон и, во-вторых, если в область повреждения не попадают фибробласты. Иначе на месте дефекта мышечного волокна развивается соединительнотканый рубец.

На сегодняшний день наибольшее развитие получила теория происхождения миосателлитов у млекопитающих и птиц из параксиальной мезодермы сомитов [5, 26]. Существуют также альтернативные гипотезы происхождения миосателлитов из костного мозга и сосудистых тканей [34]. В пользу происхождения этих клеток из мезодермы сомитов свидетельствуют результаты исследований белков молекулярного каскада, стимулирующего миогенез [37, 43], в которых установлена экспрессия белков семейства MyoD в сомитах и скелетных мышцах во время эмбриогенеза.

Анатомическое определение миосателлитов изначально опиралось на ультрамикроскопические критерии, и таким образом все клетки, располагавшиеся под базальной мембраной мышечного волокна, считались миосателлитами [24, 25], независимо от функции и экспрессии генов. Недавнее описание молекулярных маркеров различных стадий дифференцировки предшественников миоцитов позволило проводить достоверное определение миогенных клеток методом иммуноморфологии.

В нормальной зрелой мышце сателлитные клетки митотически неактивны и экспрессируют Pax7, c-met, адгезионные молекулы М-кадгерина (Cdh15), сиаломуцин CD34, синдекан 3 (Sdc3) и синдекан 4 (Sdc4), Foxk1, Sox8 и Sox15 [6, 12, 19, 30, 35]. Неактивные сателлитные клетки не экспрессируют миогенные регуляторные факторы, включая белки семейства MyoD.

После активации сателлитные клетки экспрессируют специфичные мышечные факторы транскрипции Myf5 и MyoD с последующей экспрессией миогенина и дифференцировкой [17, 38, 39]. Myf5 может экспрессироваться и в ещё неактивных сателлитных клетках [6]. Фактор Pax7 экспрессируется как в неактивных, так и в пролиферирующих сателлитах [30, 33].

М-кадгерин – кальций-зависимая адгезионная молекула, экспрессируемая в субпопуляции неактивных сателлитных клеток. Предположительные функции этого интегрина заключаются в «заякоривании сателлитов» в их нише и/или миграции сателлитов в место повреждения для регуляции репаративных процессов [6, 19]. Мыши с отключенным геном М-кадгерина имеют нормальное мышечное развитие и регенерацию, что говорит о том, что другие кадгеринины, возможно, могут замещать функции М-кадгерина. Это ведёт к предположению об избыточности этих адгезионных факторов. Другими интегринами и адгезионными молекулами, используемыми для определения миосателлитов, являются VCAM-1 и NCAM [9].

Список недавно открытых маркеров, которые можно добавить в список для определения сателлитов, включает в себя лизенин, находящийся в участках сфингомиелина клеточной мембраны, и кавеолин 1 (CAV1) [36]. Возможно, на сегодняшний день, благодаря доступности антител, самым полезным маркером для определения сателлитных клеток является Pax7 [15, 32].

Foxk1 – ядерный транскрипционный фактор, экспрессируемый как в неактивных, так и в делящихся сателлитных клетках, начиная с поздних стадий эмбрионального развития. Было показано, что Foxk1 является вышестоящим регулятором активности ингибитора циклин-зависимой киназы p21, который участвует в регуляции клеточного цикла миосателлитов [13]. Мыши с повреждением гена Foxk1 отстают в росте и имеют дефекты регенерации скелетных мышц, связанные с низкой численностью сателлитов и нарушениями их клеточного цикла [16].

Недавно было высказано предположение, что транскрипционные факторы Sox являются вышестоящими регуляторами Foxk1. Они найдены у всех высших животных и играют ключевую роль в эмбриональном развитии. Из их большого перечня во взрослых мышцах в популяции сателлитных клеток экспрессируются Sox8 и Sox15. Биохимические и эпигенетические исследования позволяют предполагать, что эти факторы ингибируют миогенез через репрессию транскрипции генов семейства MyoD. Мыши, мутантные по гену Sox15, жизнеспособны, но имеют нарушения регенерации мышц [34].

Для выполнения своей роли в поддержании, гипертрофии и восстановлении мышцы миосателлиты должны быть активированы для производства дочерних миобластов. Полученные из сателлитов ми-

области характеризуются тем же набором маркеров, что и миобласты, выделенные на любой стадии онтогенеза. После активации миосателлиты быстро начинают экспрессию MyoD, переключаются на другую изоформу CD34, продолжая экспрессировать Pax7, M-кадгерин, и Myf5 [11, 14, 42]. Способные к слиянию миобласты имеют высокий уровень экспрессии десмина, а сгенерированные *de novo* мышечные волокна и миотрубки экспрессируют эмбриональную изоформу тяжелой цепи миозина (eMyHC) и продолжают экспрессировать десмин. Появление миогенина означает переход к миогенной дифференцировке и сопровождается появлением разнообразных регуляторных и структурных генов, характерных для скелетных миоцитов [11, 14, 38, 39, 40].

Возрастные изменения значительно влияют на регенераторный ответ. Наиболее распространенным является мнение, что снижение регенеративного потенциала скелетных мышц при старении связано с падением активности миосателлитов. Нарушение их функции как источника миобластов может быть связано с уменьшением клеточного пула сателлитов [24]. Однако, как показали эксперименты, даже сокращенная их популяция способна к эффективному миогенезу *in vitro*. При этом миосателлиты, ассоциированные со «старыми» мышечными волокнами, были способны к интенсивной регенерации и обеспечению новых сателлитов для пула мышцы-хозяина [22]. Также был показан эффект усиления и «омоложения» сателлитных клеток стволовыми клетками. Первичные миобласты, культивируемые с эмбриональными стволовыми клетками человека (hESC), демонстрируют бурное образование миотрубок. Вокруг колоний клонов hESC формируются исключительно крупные миотрубки, содержащие приблизительно по 50–70 ядер. Образование миотрубок при культивировании с мезенхимальными стволовыми клетками, напротив, не имело особых различий с культивированием изолированных миобластов [34].

Эксперименты показали, что у мышей при старении мышц положительные по Pax7 клетки теряют экспрессию этого гена, при этом направление их дифференцировки изменяется на фибробластический тип, внося таким образом вклад в фиброз [22]. Снижение регенеративного потенциала миосателлитов связывают и с нарушениями сигнального пути Notch за счет нарушения обмена лиганда Notch-Delta1.

Использование молекулярных маркеров указало на возможную гетерогенность в пуле миосателлитов у молодых мы-

шей [6]. То, что пул миосателлитов может состоять из гетерогенной популяции, было предположено после различных функциональных наблюдений. Во время постнатального роста по темпу деления сателлитов можно разделить на две типичные категории, хотя перечень экспрессируемых ими миогенных маркеров сходен и не позволяет выявить различия. После повреждения мышцы у животного во взрослом возрасте некоторые миобласты экспрессируют миогенин в течение 8 часов и таким образом совершают дифференцировку без или почти без пролиферации, в то время как большинство миобластов практически не делятся раньше 24 часов [27]. Различия в миогенных предшественниках видны также в культуре, где клетки демонстрируют гетерогенность в скорости пролиферации и численности производимых клонов [23]. Наконец, облучение предотвращает рост и поддержание мышц за счет разрушения большинства сателлитов, но небольшая популяция миогенных предшественников выживает и может снова вступать в восстановительные процессы при повреждении [17, 21].

В качестве маркера миогенной гетерогенности различных мышечных волокон можно использовать их классификацию по типу тяжелой цепи миозина (MyHC). Например, наличие специфичной для челюстной мышцы кошки сверхбыстрой изоформы MyHC в регенерирующей мышце конечности наблюдается только при пересадке предшественников из челюстной мышцы [18]. Сходным образом у грызунов изоформа MyHC, которую экспрессируют миотрубки, полученные из сателлитов, сходится с изоформой того фенотипа, из которого произошли сателлиты [20, 29]. Данное явление пока не выявлено у людей, и высказано предположение о проявлении этого эффекта только при выращивании культуры на специальных матрицах. Также обращает на себя внимание тот факт, что предрасположенность разных популяций сателлитов к экспрессии различных изоформ MyHC проявляется только после дифференцировки.

Гетерогенность сателлитов в отношении регенераторного потенциала очень заметна для клеток из разных групп мышц. Мышцы головы, например жевательные, регенерируют хуже по сравнению с мышцами конечностей. Это явление может быть связано как с различными сигналами среды в разных мышцах, так и с различиями в самих клетках.

До недавнего времени считалось, что сателлиты унипотентны и что их функция ограничена обеспечением мышцы миобластами для поддержания и репарации.

Впоследствии было продемонстрировано, что типично для миосателлитов расположенные в тканях клетки после их изоляции способны дифференцироваться как в миогенные, так и в нейрогенные линии [3]. В связи с этим возник вопрос о правомочности отнесения этих клеток к миосателлитам. Было показано, что сами сателлиты способны дифференцироваться также и в остеогенные и в адипогенные клетки в обычных условиях клеточного культивирования или под действием остеогенных и адипогенных факторов [4, 33].

Для эффективного восстановления структуры и функции мышечной ткани пул сателлитных клеток должен пополняться после каждого акта репарации. Было предложено три сценария, по которым может проходить разделение клеток на две субпопуляции. Изначально предполагалось, что сателлитные клетки гетерогенны и быстро делящиеся клетки участвуют в репарации, в то время как медленные поддерживают пул [27]. Вторая версия предполагала, что сателлитные клетки на самом деле гомогенны и активируются одновременно, но затем принимают разные пути развития, чтобы поддержать и регенерацию мышечных волокон и пула сателлитных клеток. Позже было предположено, что сателлитные клетки могут быть частью иерархической системы и представлять собой миогенные предшественники, ограниченные производством ядер с заменой сателлитных клеток новыми предшественниками, происходящими из стволовых [4, 21, 41].

Для исследования возможности развития этих механизмов в поддержании пула сателлитов были исследованы культивированные мышечные волокна, изолированные с их собственными миосателлитами. При содержании этих волокон в культуре ассоциированные с ними миосателлиты активируются, пролиферируют и дифференцируются, всё еще получая сигналы от мышечного волокна, при этом мышечные волокна изолированы от потенциальных экзогенных источников миогенных клеток, таких как кровеносная система и соединительная ткань [21]. Данные эксперименты наглядно продемонстрировали, что сателлитные клетки изначально гомогенны по признаку активации и экспрессии генов, характерных для этой стадии, но затем принимают разные пути развития. Это подтверждает модель асимметричного деления [41].

Все сателлитные клетки экспрессируют Pax7 и MyoD через несколько часов после активации. После этого появляется расхождение в фенотипе и поведении клеток. Большинство клеток подвергаются быстрой, но

ограниченной пролиферации и прекращают экспрессию Pax7 к началу дифференцировки, что согласуется с предыдущими описаниями экспрессии MyoD [8, 14, 38]. Однако не все из этих Pax7+ и MyoD+ клеток следуют программе экспрессии генов до терминальной стадии дифференцировки. Другие поддерживают экспрессию Pax7, но прекращают экспрессию MyoD, в результате чего выходят из дифференцировки. Они становятся неактивными, пополняя пул сателлитных клеток. Эта модель подтверждается наблюдениями за поведением сателлитных клеток во время регенерации *in vivo*, где большая их часть быстро делится ограниченное количество раз, а затем вступает в дифференцировку, тогда как другие пролиферируют медленно.

Экспрессировавшись единожды, MyoD запускает самоподдерживающийся каскад миогенной детерминации посредством продукции всех факторов MRF. Способность MyoD направлять немускульные клетки в миогенные линии свидетельствует о его серьёзном потенциале для этого каскада.

Таким образом, миосателлитные клетки обладают уникальными способностями к самовоспроизводству и регенерации высокоспециализированной мышечной ткани. Идея, что миосателлиты можно использовать для ремоделирования других мышечных тканей, в частности миокарда, возникла в середине 1990-х годов. Полученные обнадеживающие результаты доклинических исследований транслировались в клинические испытания. Было доказано, что аутоперсплантация миосателлитов в лечении сердечной недостаточности является реальным и относительно безопасным методом (из осложнений – зарегистрированы аритмии). Однако механизм, посредством которого имплантация миосателлитов может улучшить функцию сердца, не ясен. Успешность терапии зависит от ряда факторов, в том числе доставки зону повреждения, долгосрочного выживания, дифференциации в кардиомиоциты и интеграции в новой микросреде [31].

Дальнейшее изучение миосателлитных клеток, а также разработка способов управления их поведением и дифференцировкой является перспективным направлением современной биологической и медицинской науки и может открыть новые горизонты в управлении регенерацией тканей и органов.

#### Список литературы

1. Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.



2. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Ларионов П.М., Шурыгин М.Г. Регенерация миокарда: пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтеративной и пластической недостаточности сердца // Вест. Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 5. – С. 3–11.
3. Alessandri G., Pagano S., Bez A., Benetti A., Pozzi S., Iannolo G., Baronio M., Invernici G., Caruso A., Muneretto C., Bisleri G., Parati E. Isolation and culture of human muscle-derived stem cells able to differentiate into myogenic and neurogenic cell lineages // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, № 9448. – P. 1872–1883.
4. Asakura A., Komaki M., Rudnicki M. Muscle satellite cells are multipotent stem cells that exhibit myogenic, osteogenic, and adipogenic differentiation // *Differentiation*. – 2001. – Vol. 68, № 4–5. – P. 245–253.
5. Armand O., Boutineau A.M., Mauger A., Pautou MP, Kieny M. Origin of satellite cells in avian skeletal muscles // *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.* – 1983. – Vol. 72, № 2. – P. 163–181.
6. Beauchamp J.R., Heslop L., Yu D.S., Tajbakhsh S., Kelly R.G., Wernig A., Buckingham M.E., Partridge T.A., Zammit P.S. Expression of CD34 and Myf5 defines the majority of quiescent adult skeletal muscle satellite cells // *J. Cell Biol.* – 2000. – Vol. 151, № 6. – P. 1221–34.
7. Biressi S., Rando T.A. Heterogeneity in the muscle satellite cell population // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2010. – Vol. 21, № 8. – P. 845–854. doi: 10.1016/j.semcdb.2010.09.003.
8. Cooper R.N., Tajbakhsh S., Mouly V., Cossu G., Buckingham M., Butler-Browne G.S. In vivo satellite cell activation via Myf5 and MyoD in regenerating mouse skeletal muscle // *J. Cell Sci.* – 1999. – Vol. 112, Pt 17. – P. 2895–2901.
9. Covault J., Sanes J.R. Distribution of N-CAM in synaptic and extrasynaptic portions of developing and adult skeletal muscle // *J. Cell Biol.* – 1986. – Vol. 102, № 3. – P. 716–730.
10. Dilworth F.J., Blais A. Epigenetic regulation of satellite cell activation during muscle regeneration // *Stem Cell Res. Ther.* – 2011. – Vol. 2, № 2. – n 18. doi: 10.1186/scrt59.
11. Füchtbauer E.M., Westphal H. MyoD and myogenin are coexpressed in regenerating skeletal muscle of the mouse // *Dev. Dyn.* – 1992. – Vol. 193, № 1. – P. 34–39.
12. Fukada S., Ma Y., Ohtani T., Watanabe Y., Murakami S., Yamaguchi M. Isolation, characterization, and molecular regulation of muscle stem cells // *Front. Physiol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 317. doi: 10.3389/fphys.2013.00317.
13. Garry D.J., Meeson A., Elterman J., Zhao Y., Yang P., Bassel-Duby R., Williams R.S. Myogenic stem cell function is impaired in mice lacking the forkhead/winged helix protein MNF // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97, № 10. – P. 5416–5421.
14. Grounds M.D., Garrett K.L., Lai M.C., Wright W.E., Beilharz M.W. Identification of skeletal muscle precursor cells in vivo by use of MyoD1 and myogenin probes // *Cell Tissue Res.* – 1992. – Vol. 267, № 1. – P. 99–104.
15. Halevy O., Piestun Y., Allouh M.Z., Rosser B.W., Rinkevich Y., Reshef R., Rozenboim I., Wleklinski-Lee M., Yablonka-Reuveni Z. Pattern of Pax7 expression during myogenesis in the posthatch chicken establishes a model for satellite cell differentiation and renewal // *Dev. Dyn.* – 2004. – Vol. 231, № 3. – P. 489–502.
16. Hawke T.J., Jiang N., Garry D.J. Absence of p21CIP rescues myogenic progenitor cell proliferative and regenerative capacity in Foxk1 null mice // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, №6. – P. 4015–4020.
17. Heslop L., Morgan J.E., Partridge T.A. Evidence for a myogenic stem cell that is exhausted in dystrophic muscle // *J. Cell Sci.* – 2000. – Vol. 113, Pt 12. – P. 2299–2308.
18. Hoh J.F., Hughes S. Basal lamina and superfast myosin expression in regenerating cat jaw muscle // *Muscle Nerve*. – 1991. – Vol. 14, № 5. – P. 398–406.
19. Irintchev A., Zeschnigk M., Starzinski-Powitz A., Wernig A. Expression pattern of M-cadherin in normal, denervated, and regenerating mouse muscles // *Dev. Dyn.* – 1994. – Vol. 199, №4. – P. 326–337.
20. Kalthovde J.M., Jerkovic R., Sefland I., Cordonnier C., Calabria E., Schiaffino S., Lomo T. «Fast» and «slow» muscle fibres in hindlimb muscles of adult rats regenerate from intrinsically different satellite cells // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 562, Pt 3. – P. 847–857.
21. LaBarge M.A., Blau H.M. Biological progression from adult bone marrow to mononucleate muscle stem cell to multinucleate muscle fiber in response to injury // *Cell*. – 2002. – Vol. 111, № 4. – P. 589–601.
22. Le Grand F., Rudnicki M.A. Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 19, № 6. – pp. 628–633.
23. Molnar G., Ho M.L., Schroedl N.A. Evidence for multiple satellite cell populations and a non-myogenic cell type that is regulated differently in regenerating and growing skeletal muscle // *Tissue Cell*. – 1996. – Vol. 28, № 5. – P. 547–556.
24. Motohashi N., Asakura A. Muscle satellite cell heterogeneity and self-renewal // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2014. – Vol. 2. – № 1. doi: 10.3389/fcell.2014.00001.
25. Ontell M., Kozeka K. The organogenesis of murine striated muscle: a cytoarchitectural study // *Am. J. Anat.* – 1984. – Vol. 171, № 2. – P. 133–148.
26. Otto A., Collins-Hooper H., Patel K. The origin, molecular regulation and therapeutic potential of myogenic stem cell populations // *J. Anat.* – 2009. – Vol. 215, № 5. – P. 477–497. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01138.x.
27. Rantanen J., Hurme T., Lukka R., Heino J., Kalimo H. Satellite cell proliferation and the expression of myogenin and desmin in regenerating skeletal muscle: evidence for two different populations of satellite cells // *Lab. Invest.* – 1995. – Vol. 72, № 3. – P. 341–347.
28. Relaix F., Zammit P.S. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage // *Development*. – 2012. – Vol. 139, № 16. – P. 2845–2856. doi: 10.1242/dev.069088.
29. Rosenblatt J.D., Parry D.J., Partridge T.A. Phenotype of adult mouse muscle myoblasts reflects their fiber type of origin // *Differentiation*. – 1996. – Vol. 60, № 1. – P. 39–45.
30. Seale P., Sabourin L.A., Girgis-Gabardo A., Mansouri A., Gruss P., Rudnicki M.A. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells // *Cell*. – 2000. – Vol. 102, № 6. – P. 777–786.
31. Seidel M., Borczyńska A., Rozwadowska N., Kurpisz M. Cell-based therapy for heart failure: skeletal myoblasts // *Cell Transplant.* – 2009. – Vol. 18, № 7. – P. 695–707. doi: 10.3727/096368909X470810.
32. Shefer G., Van de Mark D.P., Richardson J.B., Yablonka-Reuveni Z. Satellite-cell pool size does matter: defining the myogenic potency of aging skeletal muscle // *Dev. Biol.* – 2006. – Vol. 294, № 1. – P. 50–66.
33. Shefer G., Wleklinski-Lee M., Yablonka-Reuveni Z. Skeletal muscle satellite cells can spontaneously enter an alternative mesenchymal pathway // *J. Cell Sci.* – 2004. – Vol. 117, Pt 22. – P. 5393–5404.
34. Shi X., Garry D.J. Muscle stem cells in development, regeneration, and disease // *Genes Dev.* – 2006. – Vol. 20, № 13. – P. 1692–1708.
35. Tedesco F.S., Dellavalle A., Diaz-Manera J., Messina G., Cossu G. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, N 1. – P. 11–19. doi: 10.1172/JCI40373.
36. Volonte D., Liu Y., Galbiati F. The modulation of caveolin-1 expression controls satellite cell activation during muscle repair // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 237–239.
37. Weintraub H. The MyoD family and myogenesis: redundancy, networks, and thresholds // *Cell*. – 1993. – Vol. 75, № 7. – P. 1241–1244.
38. Yablonka-Reuveni Z., Rivera A.J. Temporal expression of regulatory and structural muscle proteins during myogenesis of satellite cells on isolated adult rat fibers // *Dev. Biol.* – 1994. – Vol. 164, № 2. – P. 588–603.

39. Yablonka-Reuveni Z., Seger R., Rivera A.J. Fibroblast growth factor promotes recruitment of skeletal muscle satellite cells in young and old rats // *J. Histochem. Cytochem.* – 1999. – Vol. 47, № 1. – P. 23–42.

40. Zammit P.S., Carvajal J.J., Golding J.P., Morgan J.E., Summerbell D., Zolnerciks J., Partridge T.A., Rigby P.W., Beauchamp J.R. Myf5 expression in satellite cells and spindles in adult muscle is controlled by separate genetic elements // *Dev. Biol.* – 2004. – Vol. 273, № 2. – P. 454–465.

41. Zammit P.S., Golding J.P., Nagata Y., Hudon V., Partridge T.A., Beauchamp J.R. Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal? // *J. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 166, № 3. – P. 347–357.

42. Zammit P.S., Partridge T.A., Yablonka-Reuveni Z. The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold // *J. Histochem. Cytochem.* – 2006. – Vol. 54, № 11. – P. 1177–1191.

43. Zhang W., Behringer R.R., Olson E.N. Inactivation of the myogenic bHLH gene MRF4 results in up-regulation of myogenin and rib anomalies // *Genes Dev.* – 1995. – Vol. 9, № 11. – P. 1388–1399.

### References

1. Dremina N.N., Shurygina I.A., Nepomnyashchikh L.M., Lushnikova E.L., *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2009, Vol. 148, no. 3, pp. 441–446.

2. Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Larionov PM, Shurygin MG, *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*, 2010, no. 5, pp. 3–11.

3. Alessandri G., Pagano S., Bez A., Benetti A., Pozzi S., Iannolo G., Baronio M., Invernici G., Caruso A., Muneretto C., Bisleri G., Parati E., *Lancet*, 2004, Vol. 364, no. 9448, pp. 1872–1883.

4. Asakura A., Komaki M., Rudnicki M., *Differentiation*, 2001, Vol. 68, no. 4–5, pp. 245–253.

5. Armand O., Boutineau A.M., Mauger A., Pautou MP, Kieny M., *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.*, 1983, Vol. 72, no. 2, pp. 163–181.

6. Beauchamp J.R., Heslop L., Yu D.S., Tajbakhsh S., Kelly R.G., Wernig A., Buckingham M.E., Partridge T.A., Zammit P.S. *J. Cell Biol.*, 2000, Vol. 151, no. 6, pp. 1221–34.

7. Biressi S., Rando T.A., *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2010, Vol. 21, no. 8, pp. 845–854. doi: 10.1016/j.semcdb.2010.09.003.

8. Cooper R.N., Tajbakhsh S., Mouly V., Cossu G., Buckingham M., Butler-Browne G.S., *J. Cell Sci.*, 1999, Vol. 112, Pt 17, pp. 2895–2901.

9. Covault J., Sanes J.R., *J. Cell Biol.*, 1986, Vol. 102, no. 3, pp. 716–730.

10. Dilworth F.J., Blais A., *Stem Cell Res. Ther.*, 2011, Vol. 2, no. 2, n 18. doi: 10.1186/scrt59.

11. Füchtbauer E.M., Westphal H., *Dev. Dyn.*, 1992, Vol. 193, no. 1, pp. 34–39.

12. Fukada S., Ma Y., Ohtani T., Watanabe Y., Murakami S., Yamaguchi M., *Front. Physiol.*, 2013, Vol. 4, p. 317. doi: 10.3389/fphys.2013.00317.

13. Garry D.J., Meeson A., Elterman J., Zhao Y., Yang P., Bassel-Duby R., Williams R.S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, Vol. 97, no. 10, pp. 5416–5421.

14. Grounds M.D., Garrett K.L., Lai M.C., Wright W.E., Beilharz M.W., *Cell Tissue Res.*, 1992, Vol. 267, no. 1, pp. 99–104.

15. Halevy O., Piestun Y., Allouh M.Z., Rosser B.W., Rinkovitch Y., Reshef R., Rozenboim I., Wleklinski-Lee M., Yablonka-Reuveni Z., *Dev. Dyn.*, 2004, Vol. 231, no. 3, pp. 489–502.

16. Hawke T.J., Jiang N., Garry D.J., *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, no. 6, pp. 4015–4020.

17. Heslop L., Morgan J.E., Partridge T.A., *J. Cell Sci.*, 2000, Vol. 113, Pt 12, pp. 2299–2308.

18. Hoh J.F., Hughes S., *Muscle Nerve*, 1991, Vol. 14, no. 5, pp. 398–406.

19. Irintchev A., Zeschnigk M., Starzinski-Powitz A., Wernig A., *Dev. Dyn.*, 1994, Vol. 199, no. 4, pp. 326–337.

20. Kalhovde J.M., Jerkovic R., Sefland I., Cordonnier C., Calabria E., Schiaffino S., Lomo T., *J. Physiol.*, 2005, Vol. 562, Pt 3, pp. 847–857.

21. LaBarge M.A., Blau H.M., *Cell*, 2002, Vol. 111, no. 4, pp. 589–601.

22. Le Grand F., Rudnicki M.A., *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2007, Vol. 19, no. 6, pp. 628–633.

23. Molnar G., Ho M.L., Schroedel N.A., *Tissue Cell*, 1996, Vol. 28, no. 5, pp. 547–556.

24. Motohashi N., Asakura A., *Front. Cell Dev. Biol.*, 2014, Vol. 2, no. 1. doi: 10.3389/fcell.2014.00001.

25. Ontell M., Kozeka K., *Am. J. Anat.*, 1984, Vol. 171, no. 2, pp. 133–148.

26. Otto A., Collins-Hooper H., Patel K., *J. Anat.*, 2009, Vol. 215, no. 5, pp. 477–497. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01138.x.

27. Rantanen J., Hurme T., Lukka R., Heino J., Kalimo H., *Lab. Invest*, 1995, Vol. 72, no. 3, pp. 341–347.

28. Relaix F., Zammit P.S., *Development*, 2012, Vol. 139, no. 16, pp. 2845–2856. doi: 10.1242/dev.069088.

29. Rosenblatt J.D., Parry D.J., Partridge T.A., *Differentiation*, 1996, Vol. 60, no. 1, pp. 39–45.

30. Seale P., Sabourin L.A., Girgis-Gabardo A., Mansouri A., Gruss P., Rudnicki M.A., *Cell*, 2000, Vol. 102, no. 6, pp. 777–786.

31. Seidel M., Borczyńska A., Rozwadowska N., Kurpiz M., *Cell Transplant.*, 2009, Vol. 18, no. 7, pp. 695–707. doi: 10.3727/096368909X470810.

32. Shefer G., Van de Mark D.P., Richardson J.B., Yablonka-Reuveni Z., *Dev. Biol.*, 2006, Vol. 294, no. 1, pp. 50–66.

33. Shefer G., Wleklinski-Lee M., Yablonka-Reuveni Z., *J. Cell Sci.*, 2004, Vol. 117, Pt 22, pp. 5393–5404.

34. Shi X., Garry D.J., *Genes Dev.*, 2006, Vol. 20, no. 13, pp. 1692–1708.

35. Tedesco F.S., Dellavalle A., Diaz-Manera J., Messina G., Cossu G., *J. Clin. Invest.*, 2010, Vol. 120, no. 1, pp. 11–19. doi: 10.1172/JCI40373.

36. Volonte D., Liu Y., Galbiati F., *FASEB J.*, 2005, Vol. 19, no. 2, pp. 237–239.

37. Weintraub H., *Cell*, 1993, Vol. 75, no. 7, pp. 1241–1244.

38. Yablonka-Reuveni Z., Rivera A.J., *Dev. Biol.*, 1994, Vol. 164, no. 2, pp. 588–603.

39. Yablonka-Reuveni Z., Seger R., Rivera A.J., *J. Histochem. Cytochem.*, 1999, Vol. 47, no. 1, pp. 23–42.

40. Zammit P.S., Carvajal J.J., Golding J.P., Morgan J.E., Summerbell D., Zolnerciks J., Partridge T.A., Rigby P.W., Beauchamp J.R., *Dev. Biol.*, 2004, Vol. 273, no. 2, pp. 454–465.

41. Zammit P.S., Golding J.P., Nagata Y., Hudon V., Partridge T.A., Beauchamp J.R., *J. Cell Biol.*, 2004, Vol. 166, no. 3, pp. 347–357.

42. Zammit P.S., Partridge T.A., Yablonka-Reuveni Z., *J. Histochem. Cytochem.*, 2006, Vol. 54, no. 11, pp. 1177–1191.

43. Zhang W., Behringer R.R., Olson E.N., *Genes Dev.*, 1995, Vol. 9, no. 11, pp. 1388–1399.

### Рецензенты:

Пивоваров Ю.И., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФАНО РФ), г. Иркутск;

Сороковиков В.А., д.м.н., профессор, зам. директора по науке, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФАНО РФ), г. Иркутск.