














УДК 661.746.2 : 661.8...743 : 577.121.7 : 611.73 : 591.047

МОЛОЧНА КИСЛОТА ЯК СИСТЕМНИЙ ПРОДУКТ МЕТАБОЛІЗМУ ТА БІОМАРКЕР ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Ю. Р. Борецький ¹, **І. З. Гложик** ¹, **В. Р. Гащишин** ¹,
Р. І. Тимочко-Волошин ¹, **Н. М. Параняк** ¹, **Х. Є. Шавель** ¹,
М. В. Стефанишин ¹, **І. В. Вербін** ¹, **В. А. Іващенко** ²,
Г. З. Гайда ³, **М. В. Гончар** ³

¹ Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського
вул. Костюшка, 11, Львів 79007, Україна

² Перше територіальне медичне об'єднання міста Львова, лікарня Святого Пантелеймона
вул. І. Миколайчука, 9, Львів 79000, Україна

³ Інститут біології клітини НАН України
вул. Драгоманова, 14/16, Львів 79005, Україна

Boretsky, Yu. R., Hlozyk, I. Z., Hashchychyn, V. R., Tymochko-Voloshyn, R. I., Paraniak, N. M., Shavel, Kh. E., Stefanyshyn, M. V., Verbin, I. V., Ivashchenko, V. A., Gayda, G. Z., & Gonchar, M. V. (2023). Lactic acid as a systemic product and biomarker of physical load. *Studia Biologica*, 17(1): 115–130. doi:[10.30970/sbi.1701.703](https://doi.org/10.30970/sbi.1701.703)

У огляді проаналізовано сучасні дані стосовно особливостей метаболізму молочної кислоти і її ролі як ефектора важливих регуляторних механізмів. Молочна кислота (у дисоційованому стані лактат) – одноосновна α -оксикарбонова кислота, вміст якої в організмі людини різко зростає за певних захворювань і субмаксимальних фізичних навантажень. Надлишок лактату швидко виводиться з інтенсивно працюючого м'яза та метаболізується або вилучається з організму. Порушення лактат-піруватного балансу є одним із основних маркерів розвитку гіпертрофії міокарда та серцевої недостатності. Перерозподіл лактату між клітинами, які його продукують, і клітинами, які його метаболізують, є надзвичайно важливим, оскільки є необхідним для підтримання сталого рН тканин і збереження лактату як джерела енергії, субстрату для пластичного обміну та сигнального метаболіту. Кількісне визначення лактату використовують для оцінки загальних фізичних можливостей організму людини, інтенсивності фізичного навантаження та швидкості відновлення під час фізичної реабілітації.



Екскреція лактату і її поглинання клітиною здійснюються спеціалізованими протеїнами, які належать до родини монокарбоксилатних транспортерів. Наявність різних типів транспортерів, що відрізняються за спорідненістю до лактату і за напрямком транспорту, забезпечує швидкий перерозподіл лактату в цілому організмі й суттєво впливає на напрям та інтенсивність її метаболізму відповідно до фізіологічних потреб. Ефективне перенесення та перерозподіл лактату між різними тканинами організму є дуже важливим, беручи до уваги участь лактату не лише в енергетичному забезпеченні м'язової та нервової тканин, а й у низці регуляторних механізмів. Як ефектор лактат задіяний у регуляції ангиогенезу, диференціації міосателітоцитів, регенерації м'язових волокон, поляризації макрофагів і перебігу запальних процесів, а також бере участь в епігенетичних механізмах регуляції обміну у м'язовій тканині. Отже, лактат є одним із ключових маркерних метаболітів організму людини.

Ключові слова: лактат, скелетні м'язи, транспорт лактату, монокарбоксилатні транспортери, регуляція метаболізму

ВСТУП

Молочна кислота (2-гідроксипропанова кислота, у дисоційованому стані – лактат ($pK = 3,86$)) – одноосновна оксикарбонова кислота, яка утворюється практично в усіх клітинах людського організму. Наявність асиметричного атома Карбону зумовлює існування двох її стереоізомерів – L- та D-форми. Саме L-форма лактату утворюється у м'язових волокнах за субмаксимальних фізичних навантажень (Kang *et al.*, 2006; Hargreaves & Spriet, 2020). Уперше молочну кислоту було виявлено в 1780 р. у прокислому молоці, а в 1807 р. – у м'язовій тканині тварин. У 1911 р. О. Мейєргоф (O. Meyerhoff) встановив, що молочна кислота утворюється з глікогену в процесі гліколізу (Gladden, 2004).

Інтенсивні дослідження метаболізму лактату у III тисячолітті обумовлені насамперед відкриттям низки фізіологічних феноменів, які, у свою чергу, стали основою для розуміння ролі лактату як високоенергетичної проміжної сполуки багатьох метаболічних шляхів, котра є необхідною для регуляції метаболізму людини у відповідь на швидкозмінні фізіологічні потреби. Наявність ефективних і специфічних переносників лактату в більшості клітин (зокрема, м'язовій і нервовій) забезпечує швидке транспортування цієї важливої сполуки між різними тканинами й органами організму людини. У цьому огляді проаналізовано сучасні дані стосовно особливостей метаболізму лактату у м'язовій і нервовій тканинах, перенесення лактату між клітинами й тканинами організму та ролі лактату як ефектора життєво необхідних регуляторних механізмів.

МЕТАБОЛІЗМ ЛАКТАТУ І ФІЗИЧНІ НАВАНТАЖЕННЯ

У середньому в організмі людини щодня утворюється приблизно 1400 ммоль лактату. Основні джерела лактату в спокої – це шкіра (25 %), еритроцити (20 %), мозок (20 %), м'язи (25 %), кишківник (10 %) (Levy, 2006). Показники рівня лактату в чоловіків і жінок у нормі однакові та не залежать від віку. Референтні значення перебувають у межах 0,5–2,2 ммоль/л. Водночас співвідношення концентрацій лактат/піруват у нормі становить 10:1 (Mintun *et al.*, 2004).

Кількість лактату в організмі людини збільшується за умов, коли є потреба у швидкому ресинтезі АТФ, що викликає різке зростання швидкості гліколізу. Наприклад, під час виконання фізичних вправ, коли споживання кисню становить приблизно 65 % від максимального, а внутрішньом'язовий парціальний тиск кисню знижується до 3–4 мм рт. ст., кількість лактату, який надходить у кров із м'язової тканини, зростає більш ніж на порядок (Bendahan *et al.*, 2017). За таких умов піруват (кінцевий продукт гліколізу) відновлюється до L-лактату. Ця реакція каталізується лактатдегідрогеназою (ЕС 1.1.1.27) і використовується для окиснення відновленого NADH до NAD⁺, який знову бере участь у гліколізі. В іншому разі гліколіз припиниться через дефіцит окисненого NAD⁺. Накопичення лактату сповільнює загальну швидкість гліколізу, оскільки знижує афінність фосфофруктокінази (ЕС 2.7.1.11) до АТФ і фруктозо-6-фосфату й викликає дисоціацію активної тетрамерної форми фосфофруктокінази до менш активних димерів (Costa Leite *et al.*, 2007).

За умов достатнього забезпечення киснем піруват метаболізується в мітохондріях. Транспортування пірувату в мітохондрії здійснюється мітохондріальним переносником пірувату (**mitochondrial pyruvate carrier – MPC**), який інтегрований у внутрішню мітохондріальну мембрану (Divakaruni & Murphy, 2012). Цей мультимерний мітохондріальний транспортер, що складається з двох типів субодиниць – MPC1 і MPC2, є характерним для багатьох організмів, зокрема, для різноманітних тканин людини і тварин (Bricker *et al.*, 2012). Делеція одного або іншого гена, що кодують компоненти транспортера, призводить до передчасної загибелі ембріонів миші, що доводить необхідність цього метаболічного шляху (McCommis & Finck, 2015). Водночас тканинно-специфічна делеція гена *mpc1* призводить до відсутності і MPC1, і MPC2 субодиниць у печінці. Це свідчить, що втрата субодиниць MPC1 призводить до швидкої деградації MPC2 субодиниць (Gray *et al.*, 2015). Регуляція активності MPC у кардіоміоцитах відбувається на рівні регуляції експресії відповідних генів (Sheeran *et al.*, 2019). Нещодавно виявлено, що включений у ліпосоми людський гомополімерний комплекс MPC2 забезпечує ефективний транспорт пірувату, у той час як MPC1 не виявляє жодної транспортної активності (Nagampalli *et al.*, 2018). Отже, регуляція активності і структура MPC із різних тканин потребують подальших досліджень (Quesñay *et al.*, 2020).

Порушення піруват-лактатного балансу є одним із основних маркерів розвитку гіпертрофії міокарда та серцевої недостатності, що супроводжується зниженням інтенсивності окиснення пірувату в мітохондріях кардіоміоцитів і збільшенням експорту лактату (Fernández-Ruiz, 2021). До того ж, виключення мітохондріального піруватного транспортера у мишей призводить до розвитку гіпертрофії міокарда та серцевої недостатності, а пригнічення експорту лактату із кардіоміоцитів, навпаки, послаблює ці негативні явища (Cluntun *et al.*, 2021).

Важливість фізіологічно адекватного балансу лактат-піруват і роль ключових ензимів (лактатдегідрогенази (ЕС 1.1.1.27), мітохондріального переносника пірувату, мітохондріального піруватдегідрогеназного комплексу, фосфоенолпіруваткарбоксікінази (ЕС 4.1.1.32) продемонстровано також у низці інших випадків. Наприклад, у деяких пухлинних клітинах є знижена експресія гена *mpc1*, що призводить до активації гліколізу та збільшення продукції й екскреції лактату (Wang *et al.*, 2016). Встановлено, що активація стовбурових клітин волоссяних фолікулів залежить від метаболізму лактату: делеція гена лактатдегідрогенази (ЕС 1.1.1.27) блокує, а тканинно-специфічна делеція гена *mpc1*, навпаки, пришвидшує цей процес (Flores *et al.*, 2017).

Необхідно зауважити, що пірвіноградна кислота ($pK_a = 2,50$) є набагато сильнішою, ніж молочна кислота ($pK_a = 3,86$). Тому відновлення пірвату до лактату можна розглядати як один із механізмів протидії ацидозу, спричиненого фізичним навантаженням.

За умов достатнього забезпечення киснем лактат швидко окиснюється до пірвату, який переноситься у мітохондрії, де використовується в енергетичному обміні або для гліуконеогенезу (Gray *et al.*, 2015). Згідно з альтернативною гіпотезою, яку частково підтверджено низкою експериментальних робіт, лактат також може бути перенесений у мітохондрії (Brooks, 2020; Li *et al.*, 2022).

Ключову роль у визначенні напряму подальшого метаболізму пірвату відіграє мітохондріальний пірватдегідрогеназний комплекс, який каталізує необоротну реакцію перетворення пірвату на ацетил-КоА (Sheeran *et al.*, 2019). Тому оборотну реакцію перетворення лактату на пірват можна розглядати як важливий механізм підтримання фізіологічного співвідношення концентрації цих кислот і як сполучну ланку між гліколізом та іншими метаболічними шляхами клітин, що забезпечує утилізацію високоенергетичного лактату.

Загальноприйнятим вважається, що виведення надлишку лактату в кров із працюючих м'язових волокон є необхідним для підтримання нормального функціонування м'яза. Водночас для нормального перебігу процесів життєдіяльності значення рН крові має перебувати в межах 7,35–7,45. Зростання рівня лактату у крові за фізичних навантажень призводить до зниження рН, що зміщує баланс гідрокарбонатної буферної системи крові в бік утворення карбонатної кислоти, яка швидко розпадається до CO_2 і H_2O . Це разом з іншими чинниками стимулює дихальний центр і призводить до гіпервентиляції легень (Mintun *et al.*, 2004).

Лактат поглинається гепатоцитами і перетворюється на глюкозу в реакціях гліуконеогенезу. Але за умов підвищення концентрації лактату у плазмі крові до 5–6 ммоль/л ефективність реабсорбції його в каналцях нирок є, і лактат виділяється зі сечею (Kang *et al.*, 2006; Okorie & Dellinger, 2011). Тому будь-які порушення функціонування печінки та нирок призводять до змін кліренсу лактату. У разі підвищення концентрації в плазмі крові лактат виділяється також із потом і слиною (Martin *et al.*, 2017; Franco-Martínez *et al.*, 2019; Okano *et al.*, 2022). Виведення лактату з організму є одним із механізмів боротьби з ацидозом, що сприяє збереженню фізичної працездатності, проте не є виправданим з точки зору енергозабезпечення, оскільки дві молекули лактату потенційно несуть близько 90 % енергії молекули глюкози, з якої вони утворились (Mintun *et al.*, 2004; Levy, 2006).

Окрім фізичного навантаження, підвищення концентрації лактату може бути викликане онкозахворюваннями, захворюваннями серцево-судинної системи та септичним шоком. За таких умов важка лактемія (> 10 ммоль/л) корелює з високою смертністю, особливо якщо кліренс лактату не змінюється впродовж 10–12 год (Haas *et al.*, 2016). Тому визначення концентрації лактату використовують для оцінювання загального стану організму, інтенсивності фізичного навантаження та швидкості відновлення після навантаження, для діагностування критичних станів і є одним із показників для визначення рівня відновлення рухових якостей у фізичній реабілітації (Okorie & Dellinger, 2011). Різноманітні традиційні (колориметричні та хроматографічні) методи визначення лактату є достатньо повільними, потребують попередньої обробки проб і не забезпечують високої специфічності. Тому актуальним є розроблення, вдосконалення та використання біосенсорів на основі

різних ензимів метаболізму лактату, які забезпечують швидке, просте і високоспецифічне визначення концентрації цього важливого біоаналіту (Smutok *et al.*, 2005). Поєднання сучасних технологій біосенсорики й інформатики дає змогу конструювати лабораторні пристрої, які забезпечують безперервний специфічний аналіз вмісту лактату в реальному часі та бездротову передачу даних (Martin *et al.*, 2017).

ТРАНСПОРТЕРИ ЛАКТАТУ

Лактат, утворений у м'язових волокнах, де основним механізмом ресинтезу АТФ є гліколіз (тип II), може частково окиснюватись у тих самих клітинах. Проте це відбувається в період зниження інтенсивності гліколізу та переходу до аеробного ресинтезу АТФ. Надлишок лактату виводиться з м'язових волокон і з кров'ю розноситься до інших тканин та органів, які активно його метаболізують. До таких клітин належать гепатоцити, кардіоміцити, нейрони та міоцити аеробних (тип I) поперечнопосмугованих м'язових волокон (Fishbein *et al.*, 2002; Gray *et al.*, 2015; Brooks, 2020). Виведення лактату з м'язових волокон і поглинання його клітинами інших тканин відбувається за участю спеціальних протеїнів-транспортів.

Уперше протеїн, відповідальний за транспорт лактату, був виділений з еритроцитів кролика і названий монокарбоксилатним транспортером МСТ1 (monocarboxylate transporter) (Poole & Halestrap, 1994). На сьогодні описано 14 таких протеїнів, із яких МСТ1, МСТ2, МСТ3 та МСТ4 виявляють найвищу афінність до лактату, що збігається з їхньою високою генетичною спорідненістю (Halestrap, 2012; Payen *et al.*, 2020; Bosshart *et al.*, 2021). Альтернативне позначення цих протеїнів, яке використовується також для позначення їхніх генів, – SLC16 (від *solute carrier*). Представники цієї родини (TCID 2.A.1.13 у системі класифікації транспортів) задіяні у транспортуванні багатьох добре розчинних карбоксилатів: кетонових тіл, простагландинів, тирозину та його похідних, амінокислот тощо (Ren *et al.*, 2022). Транспорт субстратів, опосередкований МСТ1–МСТ4, спряжений з переносом протонів і здійснюється без використання АТФ (Bosshart *et al.*, 2021).

Усі представники родини МСТ мають типову організацію, яка характеризується наявністю 10–12 функціонально пов'язаних між собою α -спіральної трансмембранних доменів, великої петлі між 6 і 7 доменами та внутрішньоклітинною локалізацією N- і C-кінцевих ділянок (**рис. 1**) (Halestrap, 2013; Payen *et al.*, 2020).

Більшість представників цього сімейства у 8-му трансмембранному домені містять залишок аргініну (позитивно заряджена гуанідинова група), який вважається необхідним для взаємодії з негативно зарядженими субстратами (Bosshart *et al.*, 2021). Порівняння амінокислотних послідовностей МСТ1–МСТ4 з'ясувало, що рівень гомології становить менше 50 %, а більшість консервативних амінокислотних залишків міститься у спіральних трансмембранних доменах (Felmlee *et al.*, 2020). N-кінцеві частини виявляють відносно вищу консервативність. Амінокислотні заміни у консервативних положеннях призводять до зниження швидкості транспорту і до зміни субстратної специфічності. Це може спричинити закислення організму та зниження потужності м'язів під час виконання фізичних вправ (Merezhinskaya *et al.*, 2000; Payen *et al.*, 2020).

Дослідження субстратної специфічності і спорідненості до лактату транспортів МСТ1–МСТ4 потребує додаткових експериментів, оскільки результати, опубліковані у різних роботах, суттєво відрізняються. У деяких випадках ці відмінності можна пояснити виділенням препаратів транспортів із різних тканин, відмінностями

у методичних підходах і у складі реакційних буферів (Bosshart *et al.*, 2021). Незважаючи на вказані розбіжності, можна стверджувати, що у транспортуванні лактату, який утворюється у м'язових волокнах під час фізичного навантаження, основна роль належить транспортерам MCT1, MCT2 та MCT4 (Fishbein *et al.*, 2002; Bonen *et al.*, 2006; Matsui *et al.*, 2017).

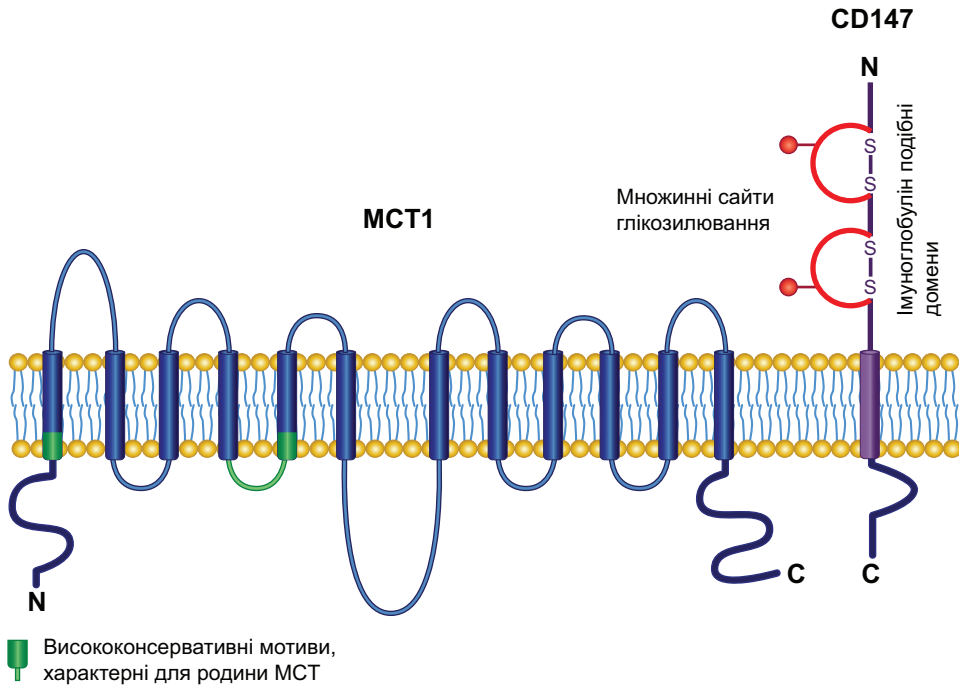


Рис. 1. Схема організації монокарбоксилатних транспортерів MCT1, MCT3 і MCT4 (за Halestrap, 2013)

Fig. 1. Scheme of organization of monocarboxylate transporters MCT1, MCT3 and MCT4 (adapted from: Halestrap, 2013)

У багатьох випадках клітинна локалізація транспортерів MCT1–MCT4 значною мірою залежить від шаперонів базигіну (CD147) та ембігіну (gp70). За допомогою зшивки біфункціональними агентами й імунопреципітації виявлено, що MCT1, MCT3 і MCT4 утворюють мембранно-асоційовані комплекси з глікопротеїном CD147, а MCT2 – з gp70. Встановлено, що у плазматичній мембрані 2 молекули CD147 утворюють димер, який взаємодіє з двома молекулами MCT1 (Kirk *et al.*, 2000; Wilson *et al.*, 2005). Це свідчить, що однією з функцій CD147 є коректне розміщення транспортерів MCT у цитоплазматичній мембрані (Iacono *et al.*, 2007).

Окрім цього, встановлено, що у пухлинних клітинах монокарбоксилатні транспортери взаємодіють зі специфічним фрагментом карбоангідрази II (EC 4.2.1.1), який опосередковує обмін протонами та сприяє активному експорту лактату (Noor *et al.*, 2018). Важливість метаболізму лактату і наявність MCT у різних ракових клітинах використовують для розробки ліків від раку (Wang *et al.*, 2021).

MCT1 є найбільш розповсюдженим і вивченим представником монокарбоксилатних транспортерів. Уперше властивості MCT1 досліджено на препаратах

цього транспортера з еритроцитів і ракових клітин (Poole *et al.*, 1996; Halestrap, 2012). Згодом MCT1 було виявлено у багатьох тканинах людського організму та, зокрема, у міоцитах і кардіоміоцитах, де його вміст є найвищим (Fishbein *et al.*, 2002; Bosshart *et al.*, 2021). MCT1 може бути задіяний у транспорті різних монокарбоксильних сполук (лактат, піруват, кетонові тіла). MCT1 виявляє стереоспецифічність: K_M для L-лактату становить 3–5 ммоль/л, а для D-лактату – приблизно у 10 разів більше (Poole & Halestrap, 1994). У серцевому м'язі та червоних м'язових волокнах MCT1 необхідний для того, щоб лактат транспортувався в міоцити, які використовують його як основний дихальний субстрат. Про це свідчить позитивна кореляція між кількістю MCT1 та окисною здатністю м'язових волокон (Halestrap & Wilson, 2012). Водночас (як було зазначено вище) саме MCT1 забезпечує виведення лактату з еритроцитів, де гліколіз є єдиним шляхом енергетичного забезпечення. Наведені факти свідчать, що напрям транспорту лактату, опосередкований транспортером MCT1, може змінюватися залежно від спеціалізації тканини (еритроцити, гепатоцити, нейрони або кардіоміоцити та червоні м'язові волокна) і від конкретних фізіологічних умов (Bosshart *et al.*, 2021).

Відповідно до бази даних ENSEMBL (<https://www.ensembl.org/index.html>) у гені *SLC16A1*, що кодує транспортер MCT1, може бути достатньо велика кількість нуклеотидних замін. Дві з них призводять до амінокислотних замін K204E, G472R, які викликають значне зниження швидкості транспорту лактату (Merezhinskaya *et al.*, 2000). Найбільш досліджена нуклеотидна заміна A1470T (rs1049434) призводить до заміни глутамінової кислоти на аспарагінову (E490D) в амінокислотній послідовності цього транспортера. Частота A1470T алеля становить близько 50 %. Вважається, що заміна E490D може впливати на вихід транспортера MCT1 з ендоплазматичного ретикулуму, хоча ці амінокислотні залишки дуже подібні (Merezhinskaya *et al.*, 2000). Цікаво, що у ряді досліджень алель «Т» асоційований зі спортивною витривалістю, а алель «А» – зі спринтерськими здібностями (Fedotovskaya *et al.*, 2014; Ramírez de la Piscina-Viúdez *et al.*, 2021).

Транспортер MCT2 має вищу, ніж MCT1, афінність до пірувату, ацетоацетату і лактату (Merezhinskaya *et al.*, 2009; Bosshart *et al.*, 2021). Це забезпечує можливість швидкого поглинання цих субстратів за умови їхніх низьких концентрацій.

Проте експресія гена *SLC16A7* (кодує MCT2) обмежується переважно тими тканинами, які поглинають лактат у значних кількостях для використання її як джерела енергії або для глюконеогенезу (паренхіматозні клітини печінки, проксимальні звивисті каналці нирок, кора півкуль головного мозку, гіпокамп, мозочок) (Fishbein *et al.*, 2002; Bosshart *et al.*, 2021). На моделі щурів було з'ясовано, що тривалі виснажливі тренування викликають зростання вмісту MCT2 у нейрональній тканині головного мозку (Matsui *et al.*, 2017).

Транспортер MCT4 (кодується геном *SLC16A3*) є характерним для швидких м'язових волокон типу ІІх та інших клітин із високим рівнем гліколітичного енергозабезпечення, таких як лейкоцити, астроцити (Dimmer *et al.*, 2000; Hertz & Diemel, 2005; Takahashi, 2022). Вважається, що транспортер MCT4 має низьку спорідненість до пірувату, що забезпечує селективний експорт лактату і внутрішньоклітинне утримання пірувату (Manning Fox *et al.*, 2000; Bosshart *et al.*, 2021).

Делеція гена транспортера MCT4 у мишей викликає зниження здатності до виконання інтенсивних фізичних навантажень, яке прогресує з віком. Водночас препарати м'язів, приготовані з MCT4^{-/-} та MCT4^{+/-} мишей, не відрізнялися за

силою ізометричного скорочення, силою тетануса та втомлюваністю (Bisetto *et al.*, 2019). Брак базигіну (призводить до відсутності МСТ1 і МСТ4 у сарколемі м'язових волокон) не призводив до зниження толерантності до фізичного навантаження. Це протиріччя свідчить про те, що відсутність транспортера МСТ4 не має суттєвих шкідливих наслідків для функціонування самих м'язових волокон, а погіршує функціонування мотонейронів (Bisetto *et al.*, 2019). Отже, роль транспортерів МСТ4 та базигіну (CD147), а, можливо, і карбоангідрази (ЕС 4.2.1.1), в експорті лактату з гліколітичних м'язових волокон і у функціонуванні нервово-м'язового контакту потребує більш детальних досліджень.

ПЕРЕНЕСЕННЯ ЛАКТАТУ МІЖ ТКАНИНАМИ ОРГАНІЗМУ ТА ЙОГО УЧАСТЬ У РЕГУЛЯЦІЇ ЖИТТЄВО ВАЖЛИВИХ ПРОЦЕСІВ

Різні тканини людського організму суттєво відрізняються за вмістом монокарбоксилатних транспортерів.

На клітинних мембранах поперечнопозмугованих м'язових волокон ссавців і людини, у яких домінуючим механізмом ресинтезу АТФ є гліколіз (тип II), ідентифікуються, головню, МСТ1 і МСТ4. М'язові волокна, у яких основним механізмом ресинтезу АТФ є окисне фосфорилування (тип I), експресують велику кількість МСТ1 (Fishbein *et al.*, 2002; Bonen *et al.*, 2006). Мембрани лейкоцитів містять велику кількість МСТ4, а в кардіоміоцитах виявлено високий вміст МСТ1 і МСТ2 та незначні кількості транспортерів 6 і 8 типу (Bonen *et al.*, 2006). Найбільшу кількість транспортерів МСТ2 виявлено на мембранах гепатоцитів, що обумовлює споживання ними основної частки лактату з крові (Fishbein *et al.*, 2002).

Встановлено, що на мембранах астроцитів є МСТ1 і МСТ4, які відповідальні за експорт лактату. Водночас у нейронах активно експресується транспортер МСТ2, що здійснює транспорт лактату тільки всередину клітин. Тому в період відпочинку після інтенсивного фізичного навантаження нейрони здатні засвоювати лактат, який утворився в астроцитах і який надходить із загального кровотоку (Hertz & Diemel, 2005; Takahashi, 2022). Отже, транспортери МСТ1, МСТ2, МСТ4 наявні у клітинах багатьох органів людини (Fishbein *et al.*, 2002; Bonen *et al.*, 2006; Bosshart *et al.*, 2021). Співвідношення кількості різних типів транспортерів лактату, які відрізняються за своїми кінетичними властивостями, є чинником, що забезпечує перерозподіл (взаємобмін) цього важливого метаболіту в цілому організмі й суттєво впливає на напрям та інтенсивність метаболізму лактату відповідно до фізіологічних потреб, які можуть швидко змінюватись (Brooks, 2020).

Ефективне перенесення та перерозподіл лактату між різними тканинами організму є дуже важливим, беручи до уваги участь лактату в низці регуляторних механізмів як ефектора (**рис. 2**) (Li *et al.*, 2022).

Наприклад, лактат зв'язується рецептором клітин головного мозку GPR81 (відомий як HCAR1 – hydroxycarboxylic acid receptor), задіяним у регуляції рівня цАМФ (Bergersen, 2015). Результати досліджень впливу лактату на культури міобластів вказують на збільшення експресії фактора транскрипції PGC1- α , задіяного у регуляції генів, пов'язаних з метаболічними змінами скелетної мускулатури у відповідь на фізичні навантаження (зокрема, біогенезу мітохондрій) (Nalbandian *et al.*, 2019). Лактат, який секретується ендотеліальними клітинами судин, поглинається макрофагами за допомогою транспортера МСТ1 і регулює їхню поляризацію. Макрофаги є ключовими регуляторами регенерації м'язів і ангіогенезу.

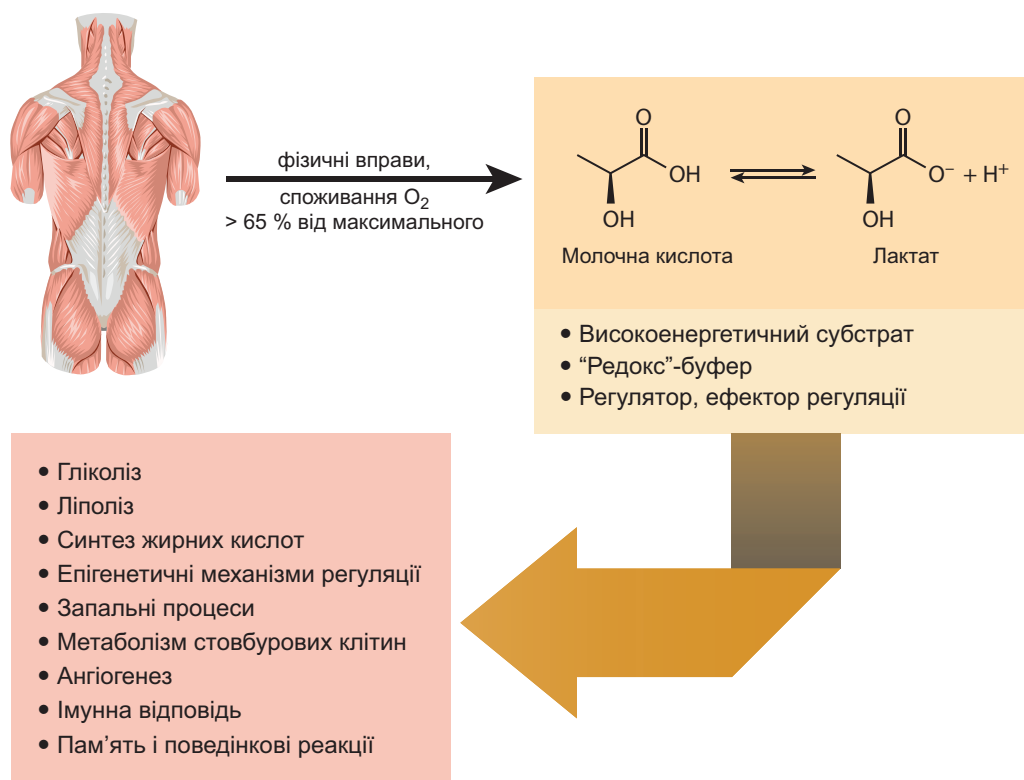


Рис. 2. Фізичні вправи субмаксимальної інтенсивності зумовлюють підвищений синтез лактату, який є високоенергетичним субстратом і задіяний у регуляції багатьох процесів в організмі людини

Fig. 2. Physical exercises of submaximal intensity cause an increased formation of lactate, a high-energy substrate that is involved in the regulation of many processes in the human body

Спочатку вони мають прозапальний M1-подібний фенотип, який пов'язаний з експресією прозапальних цитокінів, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α та ін. Поляризовані лактатом (наприклад, після пошкодження м'язів під час фізичних навантажень та за ішемії) M1-макрофаги змінюють свій фенотип на протизапальний, проангіогенний і прорегенеративний M2-фенотип і починають продукувати протизапальні цитокіни (IL-4, IL-10, IL-13), інгібітори протеїназ, фібронектин, антиоксиданти, антифосфоліпази, фактори росту та ін. (Zhang *et al.*, 2020). Саме M2-макрофаги стимулюють процеси диференціації та злиття стовбурових клітин м'язової тканини (Zhang *et al.*, 2020; Hnashchyshyn *et al.*, 2022). Лактат-поляризовані M2-макрофаги посилюють експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF), стимулюючи таким чином ангіогенез, що поліпшує транспорт кисню та поживних речовин до м'язової тканини, яка регенерує. У такий спосіб (за участі лактату як ефектора) реалізується регуляторний механізм, що забезпечує оптимальний рівень ревазуляризації та регенерації скелетної мускулатури (Zhang *et al.*, 2020). Окрім цього, доведено участь лактату в регуляції диференціації та проліферації стовбурових клітин інших тканин (Flores *et al.*, 2017) і злоякісно трансформованих клітин (Wang *et al.*, 2016).

ВИСНОВОК

Вміст лактату в м'язовій тканині та крові різко зростає за виконання субмаксимальних фізичних навантажень. Порушення лактат-піруватного балансу є одним із основних біомаркерів розвитку гіпертрофії міокарда та серцевої недостатності. Надлишок лактату швидко виводиться з інтенсивно працюючого м'яза та метаболізується або виводиться з організму завдяки системі специфічних транспортерів, наявних у більшості клітин людського організму. Лактат є ефектором регуляції таких життєво важливих процесів як диференціація міосателітоцитів і регенерація м'язових волокон, ангіогенез, поляризація макрофагів і перебіг запальних процесів, епігенетичні механізми регуляції обміну м'язової тканини.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the National Research Foundation of Ukraine for the financial support of the project 2020.02/0100 in the frame of the Program “Supporting Research of Leading and Young scientists”.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Human Rights: This article does not contain any studies with human subjects performed by any of the authors.

Animal Rights: This article does not contain any studies with animal subjects performed by the any of the authors.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization, [B.Yu.R.; H.I.Z.; G.M.V.]; methodology, [G.G.Z.; H.I.Z.]; formal analysis, [H.V.R.; G.G.Z.]; investigation, [H.V.R.; T-V.R.I.]; resources, [P.N.M.; T-V.R.I.; V.I.V.]; data curation, [Sh.Kh.E.; P.N.M.]; writing – original draft preparation, [S.M.V.; V.I.V.; I.V.A.]; writing – review and editing, [H.I.Z.; H.V.R.; B.Yu.R.]; visualization, [Sh.Kh.E.; S.M.V.; I.V.A.]; supervision, [B.Yu.R.; G.M.V.].

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

REFERENCES

Bendahan, D., Chatel, B., & Jue, T. (2017). Comparative NMR and NIRS analysis of oxygen-dependent metabolism in exercising finger flexor muscles. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 313(6), R740–R753. doi:10.1152/ajpregu.00203.2017

[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)

Bergersen, L. H. (2015). Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body–brain Interaction. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(2), 176–185. doi:10.1038/jcbfm.2014.206

[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)

Bisetto, S., Wright, M. C., Nowak, R. A., Lepore, A. C., Khurana, T. S., Loro, E., & Philp, N. J. (2019). New insights into the lactate shuttle: role of MCT4 in the modulation of the exercise capacity. *iScience*, 22, 507–518. doi:10.1016/j.isci.2019.11.041

[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)

- Bonen, A., Heynen, M., & Hatta, H. (2006). Distribution of monocarboxylate transporters MCT1-MCT8 in rat tissues and human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 31(1), 31–39. doi:10.1139/h05-002
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Bosshart, P. D., Charles, R.-P., Garibsingh, R.-A. A., Schlessinger, A., & Fotiadis, D. (2021). SLC16 family: from atomic structure to human disease. *Trends in Biochemical Sciences*, 46(1), 28–40. doi:10.1016/j.tibs.2020.07.005
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Bricker, D. K., Taylor, E. B., Schell, J. C., Orsak, T., Boutron, A., Chen, Y.-C., Cox, J. E., Cardon, C. M., Van Vranken, J. G., Dephoure, N., Redin, C., Boudina, S., Gygi, S. P., Brivet, M., Thummel, C. S., & Rutter, J. (2012). A mitochondrial pyruvate carrier required for pyruvate uptake in yeast, *Drosophila*, and humans. *Science*, 337(6090), 96–100. doi:10.1126/science.1218099
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Brooks, G. A. (2020). Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biology*, 35, 101454. doi:10.1016/j.redox.2020.101454
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Cluntun, A. A., Badolia, R., Lettlova, S., Parnell, K. M., Shankar, T. S., Diakos, N. A., Olson, K. A., Taleb, I., Tatum, S. M., Berg, J. A., Cunningham, C. N., Van Ry, T., Bott, A. J., Krokidi, A. T., Fogarty, S., Skedros, S., Swiatek, W. I., Yu, X., Luo, B., ... & Drakos, S. G. (2021). The pyruvate-lactate axis modulates cardiac hypertrophy and heart failure. *Cell Metabolism*, 33(3), 629–648.e10. doi:10.1016/j.cmet.2020.12.003
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Costa Leite, T., Da Silva, D., Guimarães Coelho, R., Zancan, P., & Sola-Penna, M. (2007). Lactate favours the dissociation of skeletal muscle 6-phosphofructo-1-kinase tetramers down-regulating the enzyme and muscle glycolysis. *Biochemical Journal*, 408(1), 123–130. doi:10.1042/bj20070687
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Dimmer, K. S., Friedrich, B., Lang, F., Deitmer, J. W., & Bröer, S. (2000). The low-affinity monocarboxylate transporter MCT4 is adapted to the export of lactate in highly glycolytic cells. *Biochemical Journal*, 350(1), 219–227. doi:10.1042/bj3500219
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Divakaruni, A. S., & Murphy, A. N. (2012). A mitochondrial mystery, solved. *Science*, 337(6090), 41–43. doi:10.1126/science.1225601
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Fedotovskaya, O. N., Mustafina, L. J., Popov, D. V., Vinogradova, O. L., & Ahmetov, I. I. (2014). A common polymorphism of the *MCT1* gene and athletic performance. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 9(1), 173–180. doi:10.1123/ijsp.2013-0026
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Felmler, M. A., Jones, R. S., Rodriguez-Cruz, V., Follman, K. E., & Morris, M. E. (2020). Monocarboxylate transporters (SLC16): function, regulation, and role in health and disease. *Pharmacological Reviews*, 72(2), 466–485. doi:10.1124/pr.119.018762
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Fernández-Ruiz, I. (2021). Rebalancing the pyruvate-lactate axis to treat heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 18(3), 150–151. doi:10.1038/s41569-021-00513-8
[Crossref](#) • [Google Scholar](#)
- Fishbein, W. N., Merezhinskaya, N., & Foellmer, J. W. (2002). Relative distribution of three major lactate transporters in frozen human tissues and their localization in unfixed skeletal muscle. *Muscle & Nerve*, 26(1), 101–112. doi:10.1002/mus.10168
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)

- Flores, A., Schell, J., Krall, A. S., Jelinek, D., Miranda, M., Grigorian, M., Braas, D., White, A. C., Zhou, J. L., Graham, N. A., Graeber, T., Seth, P., Evseenko, D., Collier, H. A., Rutter, J., Christofk, H. R., & Lowry, W. E. (2017). Lactate dehydrogenase activity drives hair follicle stem cell activation. *Nature Cell Biology*, 19(9), 1017–1026. doi:10.1038/ncb3575
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Franco-Martínez, L., Tvarijonavičiute, A., Martínez-Subiela, S., Márquez, G., Martínez Díaz, N., Cugat, R., Cerón, J. J., & Jiménez-Reyes, P. (2019). Changes in lactate, ferritin, and uric acid in saliva after repeated explosive effort sequences. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 59(6). doi:10.23736/s0022-4707.18.08792-3
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Gladden, L. B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of Physiology*, 558(1), 5–30. doi:10.1113/jphysiol.2003.058701
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Gray, L. R., Sultana, M. R., Rauckhorst, A. J., Oonthonpan, L., Tompkins, S. C., Sharma, A., ... & Taylor, E. B. (2015). Hepatic mitochondrial pyruvate carrier 1 is required for efficient regulation of gluconeogenesis and whole-body glucose homeostasis. *Cell Metabolism*, 22(4), 669–681. doi:10.1016/j.cmet.2015.07.027
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Haas, S. A., Lange, T., Saugel, B., Petzoldt, M., Fuhrmann, V., Metschke, M., & Kluge, S. (2015). Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 42(2), 202–210. doi:10.1007/s00134-015-4127-0
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Halestrap, A. P. (2011). The monocarboxylate transporter family – structure and functional characterization. *IUBMB Life*, 64(1), 1–9. doi:10.1002/iub.573
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Halestrap, A. P. (2013). Monocarboxylic acid transport. *Comprehensive Physiology*, 3(4), 1611–1643. doi:10.1002/cphy.c130008
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Halestrap, A. P., & Wilson, M. C. (2011). The monocarboxylate transporter family – role and regulation. *IUBMB Life*, 64(2), 109–119. doi:10.1002/iub.572
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Hargreaves, M., & Spriet, L. L. (2020). Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature Metabolism*, 2(9), 817–828. doi:10.1038/s42255-020-0251-4
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Hashchyshyn, V., Tymochko-Voloshyn, R., Paraniak, N., Vovkanych, L., Hlozhyk, I., Trach, V., Muzyka, F., Serafyn, Y., Prystupa, E., & Boretsky, Y. (2022). Regeneration of skeletal muscle fibers and regulation of myosatellitocytes metabolism. *Cytology and Genetics*, 56(3), 253–260. doi:10.3103/s0095452722030033
[Crossref](#) • [Google Scholar](#)
- Hertz, L., & Diemel, G. A. (2004). Lactate transport and transporters: general principles and functional roles in brain cells. *Journal of Neuroscience Research*, 79(1–2), 11–18. doi:10.1002/jnr.20294
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Iacono, K. T., Brown, A. L., Greene, M. I., & Saouaf, S. J. (2007). CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology. *Experimental and Molecular Pathology*, 83(3), 283–295. doi:10.1016/j.yexmp.2007.08.014
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Kang, K. P., Lee, S., & Kang, S. K. (2006). D-lactic acidosis in humans: review of update. *Electrolyte & Blood Pressure*, 4(1), 53–56. doi:10.5049/ebp.2006.4.1.53
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)

- Kirk, P., Wilson, M. C., Heddle, C., Brown, M. H., Barclay, A. N., & Halestrap, A. P. (2000). CD147 is tightly associated with lactate transporters MCT1 and MCT4 and facilitates their cell surface expression. *The EMBO Journal*, 19(15), 3896–3904. doi:10.1093/emboj/19.15.3896
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Levy, B. (2006). Lactate and shock state: the metabolic view. *Current Opinion in Critical Care*, 12(4), 315–321. doi:10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Li, X., Yang, Y., Zhang, B., Lin, X., Fu, X., An, Y., Zou, Y., Wang, J.-X., Wang, Z., & Yu, T. (2022). Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 305. doi:10.1038/s41392-022-01151-3
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Manning Fox, J. E., Meredith, D., & Halestrap, A. P. (2000). Characterisation of human monocarboxylate transporter 4 substantiates its role in lactic acid efflux from skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 529(2), 285–293. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00285.x
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Martín, A., Kim, J., Kurniawan, J. F., Sempionatto, J. R., Moreto, J. R., Tang, G., Campbell, A. S., Shin, A., Lee, M. Y., Liu, X., & Wang, J. (2017). Epidermal microfluidic electrochemical detection system: enhanced sweat sampling and metabolite detection. *ACS Sensors*, 2(12), 1860–1868. doi:10.1021/acssensors.7b00729
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Matsui, T., Omuro, H., Liu, Y.-F., Soya, M., Shima, T., McEwen, B. S., & Soya, H. (2017). Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(24), 6358–6363. doi:10.1073/pnas.1702739114
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- McCommis, K. S., & Finck, B. N. (2015). Mitochondrial pyruvate transport: a historical perspective and future research directions. *Biochemical Journal*, 466(3), 443–454. doi:10.1042/bj20141171
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Merezhinskaya, N., Fishbein, W. N., Davis, J. I., & Foellmer, J. W. (2000). Mutations in MCT1 cDNA in patients with symptomatic deficiency in lactate transport. *Muscle & Nerve*, 23(1), 90–97. doi:10.1002/(SICI)1097-4598(200001)23:1<90::AID-MUS12>3.0.CO;2-M
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Merezhinskaya, N., & Fishbein, W. N. (2009). Monocarboxylate transporters: past, present, and future. *Histology and Histopathology*, 24(2), 243–264. doi:10.14670/HH-24.243
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Mintun, M. A., Vlassenko, A. G., Rundle, M. M., & Raichle, M. E. (2004). Increased lactate/pyruvate ratio augments blood flow in physiologically activated human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(2), 659–664. doi:10.1073/pnas.0307457100
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Nagampalli, R. S. K., Quesñay, J. E. N., Adamoski, D., Islam, Z., Birch, J., Sebinelli, H. G., ... & Ambrosio, A. L. B. (2018). Human mitochondrial pyruvate carrier 2 as an autonomous membrane transporter. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-018-21740-z
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Nalbandian, M., Radak, Z., & Takeda, M. (2019). N-acetyl-L-cysteine prevents lactate-mediated PGC1-alpha expression in C2C12 myotubes. *Biology*, 8(2), 44. doi:10.3390/biology8020044
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Noor, S. I., Jamali, S., Ames, S., Langer, S., Deitmer, J. W., & Becker, H. M. (2018). A surface proton antenna in carbonic anhydrase II supports lactate transport in cancer cells. *eLife*, 7, e35176. doi:10.7554/elife.35176
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)

- Okano, S., Nishizawa, H., Yui, J., & Nakamura, A. (2022). Impact of body fat, body water content, and skeletal muscle mass index on peak salivary lactate levels after squat jump exercise in healthy non-athlete adult males. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 14(1), 91. doi:10.1186/s13102-022-00482-6
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Okorie, O. N., & Dellinger, P. (2011). Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Critical Care Clinics*, 27(2), 299–326. doi:10.1016/j.ccc.2010.12.013
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Payen, V. L., Mina, E., Van Hée, V. F., Porporato, P. E., & Sonveaux, P. (2020). Monocarboxylate transporters in cancer. *Molecular Metabolism*, 33, 48–66. doi:10.1016/j.molmet.2019.07.006
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Poole, R. C., & Halestrap, A. P. (1994). N-terminal protein sequence analysis of the rabbit erythrocyte lactate transporter suggests identity with the cloned monocarboxylate transport protein MCT1. *Biochemical Journal*, 303(3), 755–759. doi:10.1042/bj3030755
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Poole, R. C., Sansom, C. E., & Halestrap, A. P. (1996). Studies of the membrane topology of the rat erythrocyte H⁺/lactate cotransporter (MCT1). *Biochemical Journal*, 320(3), 817–824. doi:10.1042/bj3200817
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Quesñay, J. E. N., Pollock, N. L., Nagampalli, R. S. K., Lee, S. C., Balakrishnan, V., Dias, S. M. G., Moraes, I., Dafforn, T. R., & Ambrosio, A. L. B. (2020). Insights on the quest for the structure–function relationship of the mitochondrial pyruvate carrier. *Biology*, 9(11), 407. doi:10.3390/biology9110407
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Ramírez de la Piscina-Viúdez, X., Álvarez-Herms, J., Bonilla, D. A., Castañeda-Babarro, A., Larruskain, J., Díaz-Ramírez, J., Ahmetov, I. I., Martínez-Ascensión, A., Kreider, R. B., & Odriozola-Martínez, A. (2021). Putative role of *MCT1* rs1049434 polymorphism in high-intensity endurance performance: concept and basis to understand possible individualization stimulus. *Sports*, 9(10), 143. doi:10.3390/sports9100143
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Ren, T., Jones, R. S., & Morris, M. E. (2022). Untargeted metabolomics identifies the potential role of monocarboxylate transporter 6 (*MCT6/SLC16A5*) in lipid and amino acid metabolism pathways. *Pharmacology Research & Perspectives*, 10(3), e00944. doi:10.1002/prp2.944
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Sheeran, F. L., Angerosa, J., Liaw, N. Y., Cheung, M. M., & Pepe, S. (2019). Adaptations in protein expression and regulated activity of pyruvate dehydrogenase multienzyme complex in human systolic heart failure. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–11. doi:10.1155/2019/4532592
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Smutok, O., Gayda, G., Gonchar, M., & Schuhmann, W. (2005). A novel L-lactate-selective biosensor based on flavocytochrome *b₂* from methylotrophic yeast *Hansenula polymorpha*. *Biosensors and Bioelectronics*, 20(7), 1285–1290. doi:10.1016/j.bios.2004.04.020
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Takahashi, S. (2022). Metabolic contribution and cerebral blood flow regulation by astrocytes in the neurovascular unit. *Cells*, 11(5), 813. doi:10.3390/cells11050813
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)
- Wang, L., Xu, M., Qin, J., Lin, S.-C., Lee, H.-J., Tsai, S. Y., & Tsai, M.-J. (2016). MPC1, a key gene in cancer metabolism, is regulated by COUPTFII in human prostate cancer. *Oncotarget*, 7(12), 14673–14683. doi:10.18632/oncotarget.7405
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)

- Wang, N., Jiang, X., Zhang, S., Zhu, A., Yuan, Y., Xu, H., Lei, J., & Yan, C. (2021). Structural basis of human monocarboxylate transporter 1 inhibition by anti-cancer drug candidates. *Cell*, 184(2), 370-383.e13. doi:10.1016/j.cell.2020.11.043
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Wilson, M. C., Meredith, D., Fox, J. E. M., Manoharan, C., Davies, A. J., & Halestrap, A. P. (2005). Basigin (CD147) is the target for organomercurial inhibition of monocarboxylate transporter isoforms 1 and 4: the ancillary protein for the insensitive MCT2 is embigin (gp70). *Journal of Biological Chemistry*, 280(29), 27213–27221. doi:10.1074/jbc.m411950200
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [Google Scholar](#)
- Zhang, J., Muri, J., Fitzgerald, G., Gorski, T., Gianni-Barrera, R., Masschelein, E., ... & De Bock, K. (2020). Endothelial lactate controls muscle regeneration from ischemia by inducing M2-like macrophage polarization. *Cell Metabolism*, 31(6), 1136–1153.e7. doi:10.1016/j.cmet.2020.05.004
[Crossref](#) • [PubMed](#) • [PMC](#) • [Google Scholar](#)

LACTIC ACID AS A SYSTEMIC PRODUCT AND BIOMARKER OF PHYSICAL LOAD

**Yu. R. Boretsky¹, I. Z. Hlozhyk¹, V. R. Hashchyshyn¹,
R. I. Tymochko-Voloshyn¹, N. M. Paraniak¹, Kh. E. Shavel¹,
M. V. Stefanyshyn¹, I. V. Verbin¹, V. A. Ivashchenko²,
G. Z. Gayda³, M. V. Gonchar³**

¹ Ivan Boberskyi Lviv State University of Physical Culture
11 Kostiushko St., Lviv 79000, Ukraine

² First Territorial Medical Union of Lviv, Hospital of St. Panteleimon
9 I. Mykolaychuk St., Lviv 79000, Ukraine

³ Institute of Cell Biology, NAS of Ukraine, 14/16 Drahomanov St., Lviv 79005, Ukraine

This paper presents an up-to-date review of research data on the specific features of lactic acid metabolism and its role as an effector of vital regulatory mechanisms. Lactic acid is an alpha-hydroxy monocarboxylic acid. Physical loads of submaximal intensity and some diseases can cause dramatic increase of lactic acid content in the body fluids. The excessive lactate is removed from the working muscle and either metabolized by other tissues or excreted from the human body. Alteration of the lactate-pyruvate balance is one of the main markers of the development of cardiac hypertrophy and failure. The redistribution of lactate between the cells producing it and the cells that metabolize it is vital to maintain a stable pH level in tissues and hold lactate in the body since this compound is an important energy source as well as an effector of important regulatory mechanisms. The quantification of lactate is used to assess general physical capabilities of the human body, the intensity of physical load and the rate of recovery in physical rehabilitation.

Specialized proteins, which refer to the group of monocarboxylate transporters, are involved in lactate excretion and absorption by cells. The presence of various types of transporters in cell membranes that differ in affinity to lactate and the direction of transport ensures a rapid redistribution of lactic acid throughout the body and regulates the intensity and direction of its metabolism according to the physiological needs.

Efficient transfer and redistribution of lactate between different tissues of the body is essential, given the participation of lactate in several important regulatory mechanisms.

As an effector, lactate is involved in the regulation of angiogenesis, differentiation of myosatellitocytes, regeneration of muscle fibers, polarization of macrophages and the course of inflammatory processes. Besides, lactate participates in epigenetic mechanisms of muscle tissue metabolism regulation. Therefore, lactate is one of the key metabolites in the human body.

Keywords: lactate, skeletal muscles, lactate transport, monocarboxylate transporters, metabolism regulation

Received / Одержано
10 January, 2023

Revision / Доопрацьовано
03 February, 2023

Accepted / Прийнято
22 March, 2023

Published / Опубліковано
29 March, 2023