

Ендокринна функція скелетних м'язів

С.Н. Вадзюк¹, П.С. Табас¹

¹ Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського;
e-mail: vadzjuk@tdmu.edu.ua

Міокіни є сигнальними молекулами, що виробляються скелетними м'язами у відповідь на фізичні навантаження та проявляють широкий спектр фізіологічних ефектів у різних органах і тканинах. Вони відіграють ключову роль у регуляції метаболічних процесів, модулюванні імунної відповіді та підтримці гомеостазу організму. Взаємозв'язок рівня фізичної активності та продукції міокінів визначає їхній терапевтичний потенціал у збереженні здоров'я серцево-судинної та нервової систем. Дослідження також показують, що певні види фізичної активності можуть активувати різні міокіни, що дає змогу цілеспрямовано впливати на певні аспекти метаболічного здоров'я. Дослідження свідчать про значний потенціал міокінів як терапевтичних маркерів для запобігання хронічним захворюванням, особливо у контексті кардіометаболічних розладів, включаючи гіпертонію, атеросклероз та серцеву недостатність.

Ключові слова: міокіни; ендокринна функція; фізіологія скелетних м'язів; фізична активність; метаболічний гомеостаз; імунні механізми; інсулінорезистентність; інтерлейкіни; регенерація; когнітивні дисфункції; саркопенія.

ВСТУП

Традиційно вважалося, що основна функція скелетних м'язів полягає лише в забезпеченні руху та підтриманні постави, а їх взаємодія з кістками зводиться до механічного навантаження [1]. Скелетні м'язи здатні адаптуватися до різних фізіологічних умов – від гіпокінезії до підвищеної фізичної активності, при цьому маса кісток змінювалася з м'язовою масою за тривалого ліжкового режиму, космічних польотів або регулярних фізичних вправ. Однак за останнє десятиліття накопичено значну кількість доказів того, що скелетні м'язи можуть впливати на метаболізм завдяки вивільненню розчинних факторів, відомих як міокіни [2].

У дослідників фізіології людини усвідомлення існування «фактора фізичних вправ», який здатен опосередковувати зміни в інших органах, серед яких печінка та жирові тканини, внаслідок фізичних навантажень, з'явилося понад 50 років тому. Було зро-

зуміло, що сигнальні шляхи від працюючих скелетних м'язів до інших органів не обмежуються нервовою системою. Наприклад, електрична стимуляція паралізованих м'язів у пацієнтів без еферентних або аферентних нервових імпульсів викликала ті самі фізіологічні зміни, які спостерігалися у здорових людей. Це свідчило про те, що м'язи при скороченні виділяють один або кілька гуморальних чинників у кров. Їх називали «фактором м'язової роботи» або «фактором фізичних вправ» [3]. У 2000 р. було виявлено, що скелетні м'язи виробляють і виділяють інтерлейкін-6 (IL-6) у кров, що стало ключовим відкриттям. Подальші дослідження показали, що IL-6 має численні метаболічні ефекти у різних системах організму, що ідентифікувало його як ендокринний фактор, а скелетні м'язи — як орган із ендокринними функціями [4].

З огляду на численні фізіологічні, метаболічні та імунологічні ефекти фізичних вправ,

стало очевидним, що існує більше ніж один «фактор вправ». У 2003 р. був введений термін «міокіни» для позначення «цитокінів та інших пептидів, які виробляються, експресуються і виділяються м'язовими волокнами і впливають на організм через авто-, пара- або ендокринні механізми» [5].

Деякі міокіни відповідають за забезпечення енергією під час гострих фізичних навантажень. Вони також беруть участь у регенерації, диференціації і проліферації м'язів, незалежно від фізичних вправ. Під час останніх міокіни синтезуються усередині м'язів і забезпечують їх взаємодію з іншими органами, такими як мозок, жирові тканини, кістки, печінка, кишки, підшлункова залоза, судини та шкіра. Крім того, деякі міокіни мають протиракові властивості [6].

Міокіни включають пептиди, фактори росту, цитокіни та невеликі органічні кислоти. Ці молекули можуть як позитивно, так і негативно впливати на функцію м'язів і загальний метаболізм. До них належать: міостатин (MSTN), β -аміноізомасляна кислота (BAIBA), METRNL (meteorine-like), міонектин, різні інтерлейкіни (IL-6, IL-8, IL-7 і IL-15), іризин, фактор росту фібробластів-21 (FGF21), мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), інгібітор лейкемії (LIF) і білок, схожий на фолістатин-1 (FSTL-1) [2].

Скелетні м'язи є найпоширенішою тканиною в організмі здорових людей і становить близько 40% маси тіла [1]. Тому будь-яка ендокринна активність м'язів значно впливає на фізіологію організму. Їх атрофія асоціюється з метаболічними порушеннями, що спостерігаються при різних клінічних станах, зокрема гіподинамії, діабеті, ожирінні, нирковій недостатності, хронічному обструктивному захворюванні легень і онкопатологіях. Наприклад, у людей зі спинномозковою травмою (SCI) через параліч нижче від рівня ураження спостерігається швидка втрата м'язів, зниження базального метаболізму та низька фізична активність, що значно підвищує ризик роз-

витку ожиріння, інсулінорезистентності та цукрового діабету [7].

Зростання інсулінорезистентності у загальній популяції підкреслює необхідність кращого розуміння її патогенезу. Скелетні м'язи є основною мішенню інсуліну, оскільки вони відповідають за понад 60% інсулін-стимульованого виведення глюкози з кровообігу. Варто зазначити, що м'язи є одними з перших тканин, які розвивають інсулінорезистентність, а дія інсуліну значно залежить від фізичної активності. М'язи відповідають на дію інсуліну через транслокації транспортерів глюкози (GLUT4) до саркоплазматичної мембрани. Міокіни так само впливають на метаболізм глюкози та ліпідів у всьому організмі, діючи на жирову тканину, печінку, підшлункову залозу та кишки [8].

Нині ідентифіковано понад 100 міокінів за допомогою протеомних методів і понад 250 потенційних міокінів на основі аналізу геномних асоціацій (GWAS) та транскриптоміки. Останні огляди узагальнили дані щодо найкраще вивчених міокінів. Однією з найцікавіших біологічних властивостей міокінів є їх здатність модулювати дію інсуліну та метаболізм у специфічних клітинах, що, безумовно, має значний біомедичний потенціал. У цьому огляді висвітлюються досягнення у вивченні нових міокінів, які регулюються фізичною активністю та мають потенціал впливати на клітинний метаболізм. Також обговорюється можливість використання міокінів як потенційних прогностичних біомаркерів, які відображають зміни у метаболізмі всього організму, а також як перспективних терапевтичних методів застосування міокінів для лікування м'язових та метаболічних захворювань [9].

Особливості секреції міокінів

Скорочення м'язів викликають численні фізіологічні та метаболічні адаптації в інших органах, які не опосередковуються нервовою системою. Тому вважається, що ці процеси можуть регулюватися міокінами –

факторами, які експресуються, виробляються і секретуються м'язовими волокнами під час фізичних вправ. Хоча міокіни загалом характеризуються як цитокіни, що виділяються міоцитами, слід зазначити, що інші типи м'язових клітин також виявляють постійну експресію цитокінів [10].

Дослідження на культурах клітин, включаючи міобласти C2C12, міобласти L6 та міотрубки, дають змогу виявити міокіни, що можуть бути специфічними для конкретних клітинних типів. Виявлено, що міобласти – мезодермальні попередники міоцитів – відзначаються стійкою експресією інтерлейкінів IL-8, IL-12, IL-15 і трансформуючого фактора росту β (TGF- β). Крім того, рівень експресії міокінів у міобластах був нижчим, ніж у міотрубках. Цікаво, що деякі міокіни демонструють специфічну експресію, залежну від типу м'язових волокон. Наприклад, експресія IL-6 сягала найвищого рівня у волокнах типу II як результат аеробних вправ. З іншого боку, було припущено, що експресія фактора росту ендотелію судин (VEGF) зосереджена переважно в субсарколемному саркоплазмі волокон типів I, IIa і IIb після аеробних вправ [11]we report that muscle-generated brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Молекулярні механізми, які забезпечують виділення міокінів, схожі з молекулярними адаптаціями до фізичних вправ і здебільшого регулюються такими транскрипційними факторами, як γ -коактиватор 1- α рецептора, що активується проліфератором пероксисом (PGC-1 α) і δ -рецептор, що активується проліфератором пероксисом (PPAR- β), а також метаболічними сенсорами, як-от 5'-АМФ-активована кіназа (АМФК). Невдавні дослідження показали, що активність міокінів здебільшого регулюється сигнальними шляхами, пов'язаними з білком PGC-1 α [11]we report that muscle-generated brain-derived neurotrophic factor (BDNF. Його експресія індукується іонами кальцію, що вивільняються під час фізичних вправ, а також

енергією, отриманою з жирової тканини в умовах низьких температур [11]we report that muscle-generated brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Збільшення концентрації PGC-1 α було виявлено як результат силових тренувань у молодих (10 тиж) і середнього віку (50 тиж) щурів. Встановлено, що PGC-1 α індукуює біогенез мітохондрій переважно під час аеробних тренувань у повільно скорочуваних м'язах, тоді як PGC-1 α виділяється під час силових тренувань, що призводить до гіпертрофії м'язів. Збільшення вмісту PGC-1 α у м'язах саме по собі, без додаткових фізичних вправ, не викликало подібних ефектів, що підтверджено дослідженнями на трансгенних мишах із надекспресією PGC-1 α [12]. Крім того, така надекспресія може призводити до інсулінорезистентності та інших метаболічних порушень [13].

Миші з надекспресією PGC-1 α характеризувалися підвищеним вмістом цитохромів C, оксидази цитохрому II та оксидази цитохрому IV і мали покращені функціональні показники, наприклад, збільшення пікового споживання кисню VO_2 і здатність долати довші дистанції з вищою швидкістю під час бігу на біговій доріжці [14].

Миші з специфічним нокаутом PGC-1 α у скелетних м'язах мали знижену витривалість та інші ознаки патологічної гіподинамії. Збільшення експресії генів, що кодують ферменти окисного фосфорилування, було виявлено у литкових м'язах, що свідчило про покращення метаболізму ліпідів. Водночас чутливість до інсуліну та засвоєння глюкози залишалися незмінними у трансгенних мишей порівняно з контрольними [13].

Окрім реакцій, опосередкованих PGC-1 α , важливим компонентом фізичних вправ є виснаження енергетичних запасів і відповідна активація АМФК, яка реагує на концентрації АМФ/АДФ (аденозинмонофосфату/аденозиндифосфату). Біогенез мітохондрій, координований процес, який вимагає транскрипції генів ядерного та мі-

тохондріального геномів, стимулюється зміною метаболічного гомеостазу внаслідок тренувань. Це зрушення активує основні сигнальні шляхи АМФК, МАРК (мітогенактивована протеїнкіназа) та РКА (протеїнкіназа А), а також підвищує вміст Ca^{2+} у цитоплазмі, впливаючи на експресію міокінів [15]. Зміни в окиснювальній здатності мітохондрій разом зі збільшенням їхньої кількості та активності ферментів мітохондрій у відповідь на фізичні вправи вважаються основним чинником адаптації до фізичних навантажень [16].

Іризин

Іризин, один із найважливіших міокінів, був відкритий у 2012 р. Це фрагмент білка, що відщеплюється і секретується, із домену типу III фібронектину (FNDC5), регульованого коактиватором γ -рецептора PGC1- α у м'язах [17]. Амінокислотна послідовність іризину висококонсервативна в більшості видів ссавців (включаючи людей) і експресується майже у всіх тканинах і органах еукаріотів, зокрема у великій кількості в скелетних м'язах. Одне з досліджень показало, що експресія FNDC5 у м'язовій тканині була майже в 200 разів вищою, ніж в адипоцитах [18]. Нещодавно Leger та співавт. [19] виявили, що FNDC5/іризин може експресуватися лише у швидких м'язових волокнах (гомільковий м'яз), а не в повільних м'язових волокнах (камбалоподібний м'яз), але цей механізм потребує подальшого аналізу.

Іризин відіграє важливу регуляторну роль у підтримці здоров'я організму, включаючи інгібування розвитку хронічних захворювань і модулювання функції імунних клітин [20]. Цей міокін є одним із ключових факторів, який виражено індукується фізичними вправами. Помірні за інтенсивністю вправи на біговій доріжці збільшують вміст іризину в гомількових і камбалоподібних м'язах мишей приблизно на 50% [21]. Після 8 тиж плавальних вправ він значно підвищився у скелетних м'язах мишей [22]. У дослідженні Kang та співавт. [23] встановлено, що дієта

з високим вмістом жирів значно знижувала вміст іризину в сироватці крові у щурів лінії SD. Експресія іризину пригнічувалася ожирінням і, ймовірно, була пов'язана із викликаними цим негативними ефектами. Низькоінтенсивні плавальні вправи впродовж 8 тиж підвищували рівень іризину в сироватці на 39,6% порівняно з групою, яка дотримувалася дієти з високим вмістом жирів. Це вказує на позитивну роль іризину у регуляції та попередженні ожиріння за допомогою фізичних вправ.

Вплив фізичних вправ на секрецію іризину також залежить від їх типу. Аеробні, силові, вібраційні вправи, а також електростимуляція скелетних м'язів підвищують експресію іризину в міокарді, причому найбільш виражений ефект спостерігається від силових вправ. Секреція іризину, викликана фізичними вправами, також була описана у численних клінічних дослідженнях. Boström та співавт. [24] помітили, що вміст іризину в плазмі крові підвищувався після 10 тиж регулярних фізичних вправ. В іншому дослідженні показано, що 12 тиж помірних силових вправ значно підвищували вміст іризину в сироватці крові у літніх жінок порівняно з тими, хто не займався фізичними вправами, а також що періодичні тренування покращували м'язову функцію [25].

Вміст іризину регулюються не лише тривалими тренуваннями. Дослідження показали, що у м'язах і системі кровообігу він збільшується відразу після гострих фізичних вправ. Вміст іризину в сироватці підвищувалися у 1,2 раза після гострих вправ як у здорових осіб, що не займалися спортом, так і у тренуваних осіб із переддіабетом [26].

Температура навколишнього середовища під час фізичних вправ також впливає на секрецію іризину. постерігалася більш виражене підвищення вмісту іризину в сироватці після 3 год вправ помірної інтенсивності при 32°C порівняно з 16°C [27]. Цікаво, що при дуже низьких температурах, наприклад під час зимового плавання,

вміст іризину в сироватці плавців значно знижувалися після вправ [28]. Хоча було показано, що експресія іризину зростає у відповідь на ізольоване холодове стимулювання, вищі температури можуть бути сприятливішими для експресії іризину в умовах фізичних вправ. Це, ймовірно, пов'язано з різницею у тканинній специфічності джерела іризину та механізмом індукції [27].

Регуляторний ефект іризину в організмі пов'язаний із активацією імунних механізмів. Зниження вмісту іризину спостерігається при різноманітних захворюваннях, зокрема ожирінні, раку, атеросклерозі та діабеті [23]. Прогресування цих захворювань тісно пов'язане із запальними та імунними реакціями. Наразі вважається, що іризин, індукований фізичними вправами, активно регулює функцію макрофагів, впливаючи на запальні та імунні відповіді [29].

Іризин впливає на функцію макрофагів через регуляцію клітинної активності, фагоцитозу, антиоксидантної здатності, поляризації та апоптозу. Більшість експериментів щодо вивчення дії іризину проводилися в умовах *in vitro*. Надмірне накопичення активних форм кисню (АФК) спричиняє окиснювальне пошкодження макромолекул клітини, що призводить до некрозу клітин. Було встановлено, що іризин знижує вміст АФК і стимулює проліферацію макрофагів дозозалежним чином, підвищуючи їх фагоцитарну активність. Макрофаги, стимульовані ліпополісахаридами, обробляли іризином. Останній пригнічував індуковане ліпополісахаридом підвищення вмісту мітохондріальних АФК, ефективно зменшував вироблення вільних радикалів у макрофагах і значно знижував вміст шкідливого H_2O_2 [30].

АФК можуть інгібувати ядерну транслокацію фактора Nrf2 (ядерний р45-пов'язаний еритроїдний фактор фактор 2), руйнуючи редокс-гомеостаз у макрофагах і сприяючи прозапальній відповіді макрофагів M1 [31]. Індукція іризину сприяла підвищенню експресії внутрішньоклітинних антиокси-

дантних і протизапальних факторів Nrf2 і гемоксигенази-1 (HO-1). Одночасно було значно знижено експресію та секрецію білка HMGB1 (високомобільний білок 1-ї групи), який є ядерним ДНК-зв'язуючим білком, що регулює транскрипцію генів та сприяє репрограмуванню макрофагів до прозапального фенотипу M1 [32]. Іризин регулює експресію ключових факторів антиоксидантного сигнального шляху Nrf2/HO-1/HMGB1, інгібує диференціацію макрофагів до прозапального фенотипу M1 і посилює антиоксидантний механізм активованих макрофагів [33].

Також було підтверджено, що іризин модулює експресію фенотипових маркерів у макрофагах і сприяє їхній диференціації. Він знижує вміст маркера макрофагів M1 CD86 у макрофагах, стимульованих ліпополісахаридами, одночасно підвищуючи вміст маркерів макрофагів M2 CD163 і CD206. Це стимулює поляризацію макрофагів із M1 до M2 і спричиняє протизапальний ефект [34]. Інші дослідження показали, що іризин сприяє диференціації макрофагів M0 і M1 до фенотипу M2 через шлях активації АМФК (АМФ-активована протеїнкіназа) [35]. Використання малоінтерферуючої РНК для АМФК-а блокувало активацію АМФК. siRNA для АМФК-а значно пригнічувала індуковану іризином зміну фенотипу макрофагів до M2, підтверджуючи, що поляризація M2, індукована іризином, пов'язана з активацією АМФК [35].

Крім того, іризин здатний інгібувати апоптоз макрофагів. Встановлено, що він пригнічує індуковану окисненими ліпопротеїдами низької щільності (ox-LDL) ядерну транслокацію фактора транскрипції 6 (ATF6) і зворотно регулював підвищення вмісту білка CHOP (C/EBP гомологічний білок), фосфорилування кінази PERK (R-протеїнкіназоподібна кіназа ендоплазматичного ретикулума) і фосфорилування фактора ініціації трансляції eIF2 α (еукаріотний фактор ініціації 2). Також було підвищено експресію інгібітора апоптозу

BCL-2 (В-клітинна лімфома 2), що знижувало апоптоз макрофагів у *in vitro* [36].

Іризин сприяє інфільтрації тканин макрофагами. У мишей з модельованим нікотиніндукованим атеросклерозом, викликаний ніотином у мишей, підвищувалася інфільтрація тканин макрофагами і прогресувало захворювання. Натомість, після лікування іризином було виявлено, що він інгібує інфільтрацію макрофагів активацією PTEN (гомолог фосфатази і тензину) через рецептор інтегрину $\alpha V\beta 5$, пригнічуючи PI3K (фосфоінозитид 3-кінази) і сприяючи підвищенню регуляції інгібітора P27. Це значно зменшувало нікотиніндуковану інфільтрацію тканин макрофагами і пригнічувало прогресування атеросклерозу через шлях $\alpha V\beta 5$ /PI3K/P27 [37]. Іризин може посилювати функцію імунних клітин, особливо макрофагів, що є корисним для відновлення при багатьох хронічних захворюваннях.

Вміст циркулюючого іризину зменшується з віком, водночас у крові він пов'язаний зі співвідношенням м'язової маси до загальної маси тіла та сили м'язів у представників обох статей. Крім того, у групі пацієнтів із саркопенією вміст циркулюючого іризину нижчий, ніж у осіб без цього стану. Отже, вміст іризину в сироватці крові може бути використаний як біологічний маркер м'язової дисфункції для незалежного прогнозування розвитку саркопенії [38].

Інтерлейкіни

Члени родини інтерлейкінів є білками або глікопротеїнами з низькою молекулярною масою. Встановлено, що IL-6 і фактор, що інгібує лейкемію (LIF), які належать до родини IL-6, а також два інших інтерлейкіни, IL-10 і IL-15, що виділяються м'язами, здійснюють протизапальну функцію та позитивно впливають на організм [39].

Показано, що їх секреція регулюється різними видами фізичних вправ. IL-6 може виділятися зі скелетних м'язів і жирової тка-

нини в кров та проявляти ендокринний ефект. Він також відомий як ліпоміокін [40] і має метаболічні та протизапальні властивості. Northoff і співавт. [41] відзначили, що IL-6 може бути основним системним цитокином, що виділяється після інтенсивного фізичного навантаження, та асоціюється з реакцією гострої фази метаболізму гепатоцитів після фізичних вправ. Дослідження сироватки крові у 17 марафонців до та після тренування показало, що вміст IL-6 був значно підвищеним після вправ. Дослідники на той час дійшли висновку, що IL-6 має більш прорегенеративний вплив, ніж класичний прозапальний ефект. Подальші дослідження показують, що збільшення вмісту IL-6 після фізичних вправ головним чином пов'язане з секрецією скелетними м'язами [42]. Вважається, що IL-6 запускає протизапальний каскад, індукуючи продукцію протизапальних цитокінів IL-10 і IL-1ra (антагоніст рецепторів IL-1), та інгібуючи продукцію прозапальних цитокінів IL- β і фактора некрозу пухлини α (TNF- α) [43]. Крім того, IL-6 відіграє позитивну роль у регуляції росту і розвитку м'язів. Інтенсивне скорочення м'язів індукує вивільнення IL-6 зі скелетних м'язів і його вивільнення в кровообіг. Підвищення вмісту IL-6 корелює з типом, тривалістю, інтенсивністю та кількістю м'язів, задіяних у фізичних навантаженнях. [44].

Подібно до іризину, IL-6, що виробляється скелетними м'язами, впливає на перебіг хронічних захворювань. Ожиріння, викликане дієтою з високим вмістом жирів, інгібує експресію IL-6 у скелетних м'язах. Експресія IL-6 значно підвищилася у скелетних м'язах щурів, які перебували на дієті з високим вмістом жирів, але які виконували вправи з опором (підйом по сходах) та аеробні вправи на біговій доріжці протягом 12 тиж [45].

Крім того, було доведено, що LIF, як член родини IL-6, виділяється під час силових і витривалих тренувань [46]. Показано, що 8 тиж інтервального тренування значно підвищили вміст білка LIF у м'язах литкового м'яза

мишей [47] і відновили атрофію литкового м'яза. Інші дослідники виявили, що вміст LIF у м'язах значно підвищується після одного циклу тренувань із високим опором для квадрицепсів. Проте експресія LIF, індукована фізичними вправами, зростає лише у скелетних м'язах, але не в плазмі [48]. Це свідчить про те, що LIF виділяється авток- та паракринно міофібробластами. LIF, що виділяється зі скелетних м'язів у відповідь на фізичні вправи, сприяє проліферації міобластів через авток- та паракринну секрецію, що позитивно впливає на збільшення м'язової маси.

Подібно до IL-6 і LIF, експресія IL-10 і IL-15 із родини інтерлейкінів індукується фізичними вправами та відіграє важливу роль у організмі. IL-10 має кілька протизапальних властивостей. Експериментально встановлено, що вміст IL-10 у сироватці крові діабетичних щурів з діабетом підвищився після тренувань, що інгібувало експресію прозапальних факторів TNF- α і TGF (трансформуючий фактор росту), у тканинах нирок та покращувало стан патологічно уражених тканин нирок у хворих щурів [49].

Також у клінічних випробуваннях було помічено, що фізичні вправи підвищують вміст IL-10. Після 12 тиж фізичних вправ помірної інтенсивності було відзначено втрату маси та підвищення вмісту IL-10 у сироватці крові у людей із ожирінням. Підвищені концентрації значно корелювали з експресією ліпокаліну, а також зі зменшенням вмісту прозапального фактора TNF- α [50].

Було встановлено, що концентрація IL-15 у сироватці крові жінок, що не займалися спортом, знизилася нижче від базового рівня після першого тренування з високоінтенсивним круговим навантаженням. Після 15 тренувань вона підвищилася, а резистентність до інсуліну зменшилася. Раптово надмірна інтенсивність викликала зниження вмісту IL-15, проте він підвищувався після адаптації та демонстрував значний позитивний вплив на організм [51].

Вміст IL-15 зростає разом із фізичною

підготовкою та залежить від інтенсивності вправ. Він також пов'язаний зі вмістом жіночих статевих гормонів. Порівняно з жінками з ожирінням у постменопаузі, 12 тиж регулярних вправ із опором підвищили вміст IL-15 та знизили жирову масу у жінок із ожирінням у пременопаузі [52].

Нейротрофічний фактор мозку

Нейротрофічний фактор мозку (Brain derived neurotrophic factor, BDNF) — це білок, що кодується геном BDNF. BDNF складається переважно з β -складчастої структури, вторинної структури, містить три дисульфідні зв'язки. Синтезується він у вигляді попередника нейротрофічного фактора мозку (pro-BDNF) [53].

Pro-BDNF розщеплюється внутрішньо- і позаклітинно до зрілого BDNF (mBDNF, або BDNF). mBDNF вибірково активує рецептор тропоміозин-кінази B (TrkB) [54] що призводить до підвищеної фосфорилляції TrkB. TrkB переважно знаходиться в мозку, але в меншій кількості також є у скелетних м'язах, де фосфорилляція активує шлях Ras-MAPK і, зрештою, CREB (зв'язуючий елемент відповіді cAMP) [55]. CREB сприяє виживанню нейрональних клітин, підсилює синаптичну пластичність та нейрогенез підвищенням експресії генів BDNF і антиапоптотичного білка BCL-2 [56].

BDNF бере участь у регуляції функцій мозку та скелетних м'язів. Він широко розповсюджений у центральній та периферичній нервовій та ендокринній системах, а також у тканинах кісток і хрящів. Експресується BDNF у ненейрогенних тканинах, включаючи скелетні м'язи, і може транспортуватися із периферії до мозку через гематоенцефалічний бар'єр. Водночас BDNF, секретований мозком, також може потрапляти в периферичну кров через гематоенцефалічний бар'єр, що корелює зі змінами його вмісту у сироватці [57].

Доведено, що фізичні вправи сприяють індукції BDNF, що допомагає зрозуміти, як

вправи сприяють нейророзвитку. У нещодавно опублікованому дослідженні встановлено, що вміст pro-BDNF і mBDNF у плазмі значно підвищувався після аеробних вправ. Експресія pro-BDNF була вищою у м'язах, особливо в м'язових волокнах типу I, тоді як експресію mBDNF у м'язах не виявлено. Припускається, що збільшення циркулюючого mBDNF після вправ може частково бути результатом розщеплення pro-BDNF, який вивільняється скелетними м'язами, а частково — через нерви та інші тканини [58].

Встановлено зв'язок між когнітивними функціями та функціями скелетних м'язів. У пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, спостерігається кореляція між зниженням когнітивних функцій та втратою м'язової маси, причому BDNF у м'язах відіграє важливу роль [59]. Фізичні вправи підвищують вміст BDNF у скелетних м'язах, плазмі та мозку, що значно покращує функцію мозку. У доклінічних випробуваннях фізичне тренування підвищувало вміст BDNF у корі головного мозку, смугастому тілі та гіпокампі мишей, пригнічувало нейроапоптозні шляхи в корі великого мозку, стимулювало вивільнення дофаміну та покращувало когнітивні функції [60].

У клінічному дослідженні Näkansson та співавт. [61] спостерігали значне підвищення вмісту BDNF у сироватці крові та поліпшення когнітивних функцій у здорових літніх людей після 35 хв фізичної активності. Таке підвищення позитивно впливало лише на здорових літніх людей, але й на пацієнтів із хворобою Паркінсона. Відомо, що вміст BDNF знижується у таких пацієнтів, а прогресування симптомів корелює з цим показником. У пацієнтів із хворобою Паркінсона після гострих аеробних вправ вміст mBDNF підвищувався на 12%, що посилювало нейропластичність і покращувало фізичну працездатність [62].

Цікаво, що дані останніх досліджень показали, що м'язовий міокін іризин може

модулювати вміст BDNF. Циркулюючий іризин та вміст BDNF у гіпокампі змінюються залежно від інтенсивності фізичних вправ, сягаючи піку при помірному навантаженні, що позитивно впливає на функцію мозку. Іризин, секретований скелетними м'язами у кров індукував експресію BDNF у гіпокампі [63].

Аеробні вправи помірної інтенсивності індукують підвищення вмісту BDNF, покращують когнітивні функції та відіграють захисну роль для нервів мозку. Однак надмірне фізичне навантаження може мати зворотний ефект. У шеститижневому тесті поступового максимального навантаження значно знизився вміст BDNF у сироватці крові та об'єм правої ділянки гіпокампа [64].

Вплив BDNF залежить від режиму та інтенсивності фізичних вправ. Відомо, що він бере участь у регуляції імунних відповідей, головним чином сприяючи поляризації макрофагів [65]. Після обробки макрофагів мишей рекомбінантним BDNF BDNF стимулював експресію фосфорильованого Rac1, що впливає на деполімеризацію актину та підвищує міграцію клітин, що посилює фагоцитоз і зменшує запальні стимули в макрофагах [66].

BDNF проявляє протизапальні ефекти, посилюючи фагоцитарну активність макрофагів через сигнальний шлях Rac1. Крім того, він може сприяти переходу макрофагів від фенотипу M1 до M2. В одному дослідженні вектор BDNF вводили дорослим мишам лінії C57 із травмою спинного мозку на рівні десятого грудного хребця. У цих тварин спостерігали вищу частку макрофагів фенотипу M2 порівняно з контролем. Це покращувало запальне мікросередовище, посилювало нейропротекторний ефект і сприяло відновленню рухових функцій після травми [65].

Бі та співавт. спостерігали підвищення вмісту BDNF у сироватці та зниження вмісту білка STAT3 і його фосфорилляції у мишей із діабетіндукованим атеросклерозом (DMAS).

Перевищення експресії BDNF зменшувало експресію маркерів макрофагів M1 та підвищувало таку маркерів M2 [67]. BDNF індукує диференціацію макрофагів мишей до типу M2 інгібуванням шляху STAT3, зменшуючи таким чином DMAS. BDNF може регулювати імунну відповідь, посилюючи фагоцитарну активність макрофагів і сприяючи їхній диференціації до фенотипу M2.

Фібробластні фактори росту

Фібробластні фактори росту (Fibroblast growth factors, FGFs) є структурно спорідненою сім'єю з 22 молекул. Вони зв'язуються з чотирма високоафінними, лігандозалежними рецепторами тирозинкінази FGF (FGFR1-4). Активація FGFR стимулює диференціацію, міграцію та виживання клітин [68] acting through binding to transmembrane tyrosine kinase receptors (FGFRs. FGF2 та FGF21, які є членами сім'ї FGFs, експресуються у скелетних м'язах і можуть секретуватися для впливу на інші тканини, відіграючи роль міокінів.

FGF2 у великій кількості наявний у гомогенатах м'язової тканини та може секретуватися міотрубками, які культивуються *in vitro* [69]. Повідомляється, що м'язова тканина вивільняє FGF2 після травм і інтенсивних фізичних навантажень. Тривалі аеробні тренування стимулюють експресію FGF2 більше, ніж інші види вправ. У доклінічному дослідженні 6-тижневі безперервні аеробні тренування призвели до значно вищої експресії гена FGF2 та зменшення міокардіального фіброзу у старих щурів порівняно з високоінтенсивними інтервальними тренуваннями [70]. Натомість у річному рандомізованому дослідженні жінкам у постменопаузі, які зазвичай були фізично неактивними, але залишалися здоровими до 50–74 років, пропонувалося виконувати 150 або 300 хв аеробних вправ на тиждень. Результати показали, що 300 хв інтенсивних аеробних вправ на тиждень сприяли більш вираженому збільшенню експресії FGF2 у

сироватці крові [71]. Експресія FGF2 явно регулюється часом і типом вправ.

FGF21, на відміну від FGF2, експресується на дуже низькому рівні у скелетних м'язах за нормальних умов. Фізичні вправи стимулюють м'язи до вироблення FGF21, який вивільняється в кровотік, збільшуючи вміст FGF21 у сироватці [72]. Вивільнення FGF21 регулюється різними типами фізичних навантажень. Після 8 тиж поступового тренування з опором вміст FGF21 у камбалоподібних м'язах у мишей з ожирінням значно зріс, що покращило м'язову силу [73]. Вміст FGF21 істотно підвищився у сироватці крові людини, а також у плазмі та м'язах мишей після одноразового гострого фізичного навантаження [74]. Метааналіз 2020 р. показав, що циркулюючий вміст FGF21 досягає піку через годину після гострого фізичного навантаження у суб'єктів, які виконували вправи на витривалість, опір, комбіновані вправи та інтервальні тренування [75].

FGF активують різні сигнальні шляхи, зокрема AMPK, NF- κ B та інші. Серед них FGF2 і FGF21 секретуються скелетними м'язами та відіграють роль міокінів. Вони переважно впливають на поляризацію макрофагів і мають імуномодулююче значення у різних захворюваннях, серед яких пухлини та хронічний панкреатит [76].

FGF21 є важливим регулятором росту м'язів, запалення, системного метаболізму та передчасного старіння. Було виявлено, що він покращує протизапальну активність [78]. В одному з досліджень рекомбінантний людський фібробластний фактор росту 21 (rhFGF21) використовували для лікування мишей із оклюзією середньої мозкової артерії. Порівняно з контрольною групою кількість CD68⁺ та CD86⁺-макрофагів у групі із терапією rhFGF21 була значно знижена, а rhFGF21 інгібував трансформацію макрофагів у фенотип M1 та відігравав протизапальну роль. Це сприяє функціональному відновленню організму після інсульту [79]. FGF21 регулює

поляризацію макрофагів через сигнальний шлях m-TOR. Спостерігали також значне зниження експресії як маркера M1 iNOS, так і маркера M2 CD206 у макрофагах мишей з хронічним панкреатитом, які отримували лікування FGF21. Цей процес можна заблокувати інгібіторами m-TOR.

FGF21 покращує стан підшлункової залози при хронічному панкреатиті, зменшуючи кількість макрофагів типу M1 і M2 через сигнальний шлях m-TOR. FGF21 також сприяє поляризації макрофагів через шляхи АМФК та NF-κB (підсилювач легкого ланцюга ядерного фактора κ-активованих В-клітин). Було виявлено, що FGF21 активує гепатичний АМФК і знижує рівень фосфорилування NF-κB у тканині печінки старіючих мишей. Додаткові дослідження за допомогою експериментів *in vitro* показали, що FGF21 індукував фосфорилування АМФК, спричинене ендотоксинами, і пригнічував вміст p-NF-κB/NF-κB у макрофагах, сприяючи поляризації з M1 до M2 [80].

FGF21 збільшує експресію макрофагів M2, але знижує M1, та має протизапальний ефект, зменшуючи ушкодження печінки внаслідок старіння. FGF21 сприяє поляризації макрофагів типу M2 через різні сигнальні шляхи та відіграє важливу регуляторну роль при різних хронічних захворюваннях.

ВИСНОВКИ

1. Скелетними м'язами виділяється понад 100 різних міокінів, що проявляють широкий спектр фізіологічних ефектів.

2. Міокіни, що виробляються під впливом фізичних вправ, беруть участь у підтриманні гомеостазу, впливаючи на адаптивні процеси організму.

3. Дослідження впливу міокінів на функції організму за різних рухових режимів та інтенсивності вправ створює підґрунтя для оптимізації програм відновлення здоров'я.

The authors of this study confirm that the research

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

S.N. Vadzyuk, P.S. Tabas

ENDOCRINE FUNCTION OF SKELETAL MUSCLES

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University;
e-mail: vadzyuk@tdmu.edu.ua*

Myokines are signaling molecules produced by skeletal muscle in response to exercise and exert a wide range of physiological effects in various organs and tissues. They play a key role in regulating metabolic processes, modulating the immune response, and maintaining homeostasis of the body. The relationship between the level of physical activity and the production of myokines determines their therapeutic potential in maintaining cardiovascular and nervous system health. Studies also show that certain types of physical activity can activate different myokines, which allows for targeted effects on certain aspects of metabolic health. Studies indicate significant potential for myokines as therapeutic targets for improving health and preventing chronic diseases, especially in the context of cardiometabolic disorders, including hypertension, atherosclerosis, and heart failure.

Key words: myokines; endocrine function; skeletal muscle physiology; physical activity; metabolic homeostasis; immune mechanisms; insulin resistance; interleukins; regeneration; cognitive dysfunctions; sarcopenia.

REFERENCE

1. Cardozo CP, Graham ZA. Muscle-bone interactions: movement in the field of mechano-humoral coupling of muscle and bone. *Ann New York Acad Sci.* 2017;1402(1):10-7.
2. Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch Pharm Res.* 2018;41(1):14-29.
3. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24(2-3):113-9.
4. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379-406.
5. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(8):457-65.
6. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(7):383-92.
7. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: A brief review of

- structure and function. *Calcif Tissue Int.* 2015;96(3):183-95.
8. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev.* 2013;93(3):993-1017.
9. Leal LG, Lopes MA, Batista ML. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: A review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. *Front Physiol.* 2018;9:1307.
10. Chen W, Wang L, You W, Shan T. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2393-412.
11. Chan WS, Ng CF, Pang BPS, Hang M, Tse MCL, Iu EY, et al. Exercise-induced BDNF promotes PPAR δ -dependent reprogramming of lipid metabolism in skeletal muscle during exercise recovery. *Sci Sign.* 2024;17(828):eadh2783.
12. Karlsson L, González-Alvarado MN, Motalleb R, Blomgren K, Börjesson M, Kuhn HG. Constitutive PGC-1 α overexpression in skeletal muscle does not protect from age-dependent decline in neurogenesis. *Sci Rep.* 2019;9(1):12320.
13. Rai M, Demontis F. Muscle-to-brain signaling via myokines and myometabolites. *Brain Plast.* 2022;8(1):43-63.
14. Mirebeau-Prunier D, Le Pennec S, Jacques C, Gueguen N, Poirier J, Malthiery Y, et al. Estrogen-related receptor α and PGC-1-related coactivator constitute a novel complex mediating the biogenesis of functional mitochondria. *FEBS J.* 2010;277(3):713-25.
15. Reisman EG, Hawley JA, Hoffman NJ. Exercise-regulated mitochondrial and nuclear signalling networks in skeletal muscle. *Sport Med.* 2024;54(5):1097-119.
16. Laurens C, Bergouignan A, Moro C. Exercise-released myokines in the control of energy metabolism. *Front Physiol.* 2020;11:91.
17. Ning K, Wang Z, Zhang X. Exercise-induced modulation of myokine irisin in bone and cartilage tissue—Positive effects on osteoarthritis: A narrative review. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:934406.
18. Guo A, Li K, Xiao Q. Sarcopenic obesity: Myokines as potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets? *Exp Gerontol.* 2020;139:111022.
19. Leger C, Quirié A, Méloux A, Fontanier E, Chaney R, Basset C, et al. Impact of exercise intensity on cerebral BDNF levels: Role of FNDC5/irisin. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1213.
20. Tsourdi E, Anastasilakis AD, Hofbauer LC, Rauner M, Lademann F. Irisin and bone in sickness and in health: A narrative review of the literature. *J Clin Med.* 2022;11(22):6863.
21. Kawao N, Iemura S, Kawaguchi M, Mizukami Y, Takafuji Y, Kaji H. Role of irisin in effects of chronic exercise on muscle and bone in ovariectomized mice. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(4):547-57.
22. Arkan S, Alaca N, Özbeyli D, Elmas MA, Arbak S, Suyen G. Effects of moderate aerobic exercise, low-level laser therapy, or their combination on muscles pathology, oxidative stress and irisin levels in the Mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Laser Med Sci.* 2022;37(7):2925-36.
23. Kang YS, Kim JC, Kim JS, Kim SH. Effects of swimming exercise on serum irisin and bone FNDC5 in rat models of high-fat diet-induced osteoporosis. *J Sport Sci Med.* 2019;18(4):596.
24. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.
25. Li H, Qin S, Liang Q, Xi Y, Bo W, Cai M, et al. Exercise training enhances myocardial mitophagy and improves cardiac function via Irisin/FNDC5-PINK1/Parkin pathway in MI mice. *Biomedicines.* 2021;9(6):701.
26. Norheim F, Langley TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J.* 2014;281(3):739-49.
27. McCormick JJ, King KE, Notley SR, Fujii N, Boulay P, Sigal RJ, et al. Exercise in the heat induces similar elevations in serum irisin in young and older men despite lower resting irisin concentrations in older adults. *J Therm Biol.* 2022;104:103189.
28. Mu S, Ding D, Ji C, Wu Q, Xia Y, Zhou L, et al. Relationships between circulating irisin response to ice swimming and body composition in people with regular exercise experience. *Front Physiol.* 2021;11:596896.
29. Lu Z, Wang Z, Zhang XA, Ning K. Myokines May be the answer to the beneficial immunomodulation of tailored exercise—a narrative review. *Biomolecules.* 2024;14(10):1205.
30. Mazur-Bialy AI. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. *Life Sci.* 2017;176:21-5.
31. Borgia F, Li Pomi F, Vaccaro M, Alessandrello C, Papa V, Gangemi S. Oxidative stress and phototherapy in atopic dermatitis: Mechanisms, role, and future perspectives. *Biomolecules.* 2022;12(12):1904.
32. Mazur-Bialy A, Kozłowska K, Pocheć E, Bilski J, Brzozowski T. Myokine irisin-induced protection against oxidative stress in vitro. Involvement of heme oxygenase-1 and antioxidant enzymes superoxide dismutase-2 and glutathione peroxidase. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69(1):117-25.
33. Mazur-Bialy AI, Pocheć E. The time-course of antioxidant irisin activity: Role of the Nrf2/HO-1/HMGB1 axis. *Antioxidants.* 2021;10(1):88.
34. Dong J, Dong Y, Dong Y, Chen F, Mitch WE, Zhang L. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *Int J Obes.* 2016;40(3):434-42.
35. Ye W, Wang J, Lin D, Ding Z. The immunomodulatory role of irisin on osteogenesis via AMPK-mediated macrophage polarization. *Int J Biol Macromol.* 2020;146:25-35.
36. Zheng G, Li H, Zhang T, Yang L, Yao S, Chen S, et al. Irisin protects macrophages from oxidized low density lipoprotein-induced apoptosis by inhibiting the endoplasmic reticulum stress pathway. *Saudi J Biol Sci.*

- 2018;25(5):849-57.
37. Li K, Chen J, Wang C, Shao J, Lai Z, Yu X, et al. Irisin ameliorates nicotine-mediated atherosclerosis via inhibition of the PI3K pathway. *Ann Transl Med*. 2021;9(9):805.
38. Guo A, Li K, Xiao Q. Sarcopenic obesity: Myokines as potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets? *Exp Gerontol*. 2020;139:111022.
39. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and fat crosstalk: the biological role of myokines, osteokines, and adipokines. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(4):388-400.
40. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: Two sides of the same coin—mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediat Inflamm*. 2013;2013:1-16.
41. Northoff H, Berg A. Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sport Med*. 1991;12:S9-15.
42. Mathers JL, Farnfield MM, Garnham AP, Caldow MK, Cameron-Smith D, Peake JM. Early inflammatory and myogenic responses to resistance exercise in the elderly. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):407-12.
43. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark S, Dinarello C. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*. 1990;75(1):40-7.
44. Willoughby DS, McFarlin B, Bois C. Interleukin-6 expression after repeated bouts of eccentric exercise. *Int J Sports Med*. 2003;24(1):15-21.
45. Ahn N, Kim K. Effects of aerobic and resistance exercise on myokines in high fat diet-induced middle-aged obese rats. *Int J Environ Res Publ Health*. 2020;17(8):2685.
46. Alizadeh Pahlavani H. Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: myokines and adipokines as effective actors. *Front Endocrinol*. 2022;13:811751.
47. Jia D, Cai M, Xi Y, Du S, Zhenjun Tian. Interval exercise training increases LIF expression and prevents myocardial infarction-induced skeletal muscle atrophy in rats. *Life Sci*. 2018;193:77-86.
48. Broholm C, Laye MJ, Brandt C, Vadalasetty R, Pilegaard H, Pedersen BK, et al. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. *J Appl Physiol*. 2011;111(1):251-9.
49. Saberi S, Askaripour M, Khaksari M, Amin Rajizadeh M, Abbas Bejeshk M, Akhbari M, et al. Exercise training improves diabetic renal injury by reducing fetuin-A, oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic rats. *Heliyon*. 2024;10(6):e27749.
50. Jung SH, Park HS, Kim KS, Choi WH, Ahn CW, Kim BT, et al. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *J Nutr Biochem*. 2008;19(6):371-5.
51. Micielska K, Gmiat A, Zychowska M, Kozłowska M, Walentukiewicz A, Lysak-Radomska A, et al. The beneficial effects of 15 units of high-intensity circuit training in women is modified by age, baseline insulin resistance and physical capacity. *Diabet Res Clin Pract*. 2019;152:156-65.
52. Park KM, Park SC, Kang S. Effects of resistance exercise on adipokine factors and body composition in pre- and post-menopausal women. *J Exe Rehabil*. 2019;15(5):676-82.
53. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors Chur Switz*. 2004;22(3):123.
54. Tsimopolis A, Kalafatakis K, Charalampopoulos I. Recent advances in the crosstalk between the brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids. *Front Endocrinol*. 2024;15:1362573.
55. Li C, Wang X, Yan J, Cheng F, Ma X, Chen C, et al. cholic acid protects in vitro neurovascular units against oxygen and glucose deprivation-induced injury through the BDNF-TrkB signaling Pathway. *Oxid Med Cell Long*. 2020;2020:1-14.
56. Kumari S, Dhapola R, Reddy DH. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. *Apoptosis*. 2023;28(7-8):943-57.
57. Amidfar M, De Oliveira J, Kucharska E, Budni J, Kim YK. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sci*. 2020;257:118020.
58. Edman S, Horwath O, Van der Stede T, Blackwood SJ, Moberg I, Strömlind H, et al. Pro-brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not mature BDNF, is expressed in human skeletal muscle: Implications for exercise-induced neuroplasticity. *Function*. 2024;5(3):zqae005.
59. Wang L, Bian X, Liu L, He Q, Xu J, Chen X, et al. Association between cognitive function and skeletal muscle in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Front Endocrinol*. 2024;15:1324867.
60. Bastioli G, Arnold JC, Mancini M, Mar AC, Gamallo-Lana B, Saadipour K, et al. Voluntary exercise boosts striatal dopamine release: Evidence for the necessary and sufficient role of BDNF. *J Neurosci*. 2022;42(23):4725-36.
61. Håkansson K, Ledreux A, Daffner K, Terjestam Y, Bergman P, Carlsson R, et al. BDNF responses in healthy older persons to 35 minutes of physical exercise, cognitive training, and mindfulness: Associations with working memory function. *J Alzheimers Dis*. 2016;55(2):645-57.
62. Azevedo LVDS, Pereira JR, Silva Santos RM, Rocha NP, Teixeira AL, Christo PP, et al. Acute exercise increases BDNF serum levels in patients with Parkinson's disease regardless of depression or fatigue. *Eur J Sport Sci*. 2022;22(8):1296-303.
63. Leger C, Quirié A, Méloux A, Fontanier E, Chaney R, Basset C, et al. Impact of exercise intensity on cerebral BDNF levels: Role of FNDC5/irisin. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1213.
64. Rahmani F, Saghaazadeh A, Rahmani M, Teixeira AL, Rezaei N, Aghamollaii V, et al. Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Res*. 2019;1704:127-36.
65. Bi C, Fu Y, Li B. Brain-derived neurotrophic factor alleviates diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis by promoting M2 polarization of macrophages through re-

- pressing the STAT3 pathway. *Cell Sign.* 2020;70:109569.
66. Sasaki S, Takeda K, Ouhara K, Shirawachi S, Kajiya M, Matsuda S, et al. Involvement of Rac1 in macrophage activation by brain-derived neurotrophic factor. *Mol Biol Rep.* 2021;48(6):5249-57.
67. Bi C, Fu Y, Zhang Z, Li B. Prostaglandin E2 confers protection against diabetic coronary atherosclerosis by stimulating M2 macrophage polarization via the activation of the CREB/BDNF/TrkB signaling pathway. *FASEB J.* 2020;34(6):7360-71.
68. Oulion S, Bertrand S, Escriva H. Evolution of the FGF gene family. *Int J Evolut Biol.* 2012;2012:1-12.
69. Hamrick MW, McNeil PL, Patterson SL. Role of muscle-derived growth factors in bone formation. *J Musculoskelet Neuron Interact.* 2010;10(1):64-70.
70. Soori R, Amini AA, Choobineh S, Eskandari A, Behjat A, Ghram A, et al. Exercise attenuates myocardial fibrosis and increases angiogenesis-related molecules in the myocardium of aged rats. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(1):1-6.
71. Brenner DR, Ruan Y, Adams SC, Courneya KS, Friedenreich CM. The impact of exercise on growth factors (VEGF and FGF2): results from a 12-month randomized intervention trial. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2019;16(1):8.
72. Gao Y, Zhang W, Zeng LQ, Bai H, Li J, Zhou J, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol.* 2020;36:101635.
73. Kim H jae, Song W. Resistance training increases fibroblast growth factor-21 and irisin levels in the skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *J Exe Nutr Biochem.* 2017;21(3):50-4.
74. Ji M, Cho C, Lee S. Acute effect of exercise intensity on circulating FGF-21, FSTL-1, cathepsin B, and BDNF in young men. *J Exe Sci Fit.* 2024;22(1):51-8.
75. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: systematic review and meta-analysis. *Hormones.* 2021;20(1):23-33.
76. Ruan R, Li L, Li X, Huang C, Zhang Z, Zhong H, et al. Unleashing the potential of combining FGFR inhibitor and immune checkpoint blockade for FGF/FGFR signaling in tumor microenvironment. *Mol Cancer.* 2023;22(1):60.
77. Im JH, Buzzelli JN, Jones K, Franchini F, Gordon-Weeks A, Markelc B, et al. FGF2 alters macrophage polarization, tumor immunity and growth and can be targeted during radiotherapy. *Nat Commun.* 2020;11(1):4064.
78. Yu Y, He J, Li S, Song L, Guo X, Yao W, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) inhibits macrophage-mediated inflammation by activating Nrf2 and suppressing the NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmac.* 2016;38:144-52.
79. Wang D, Liu F, Zhu L, Lin P, Han F, Wang X, et al. FGF21 alleviates neuroinflammation following ischemic stroke by modulating the temporal and spatial dynamics of microglia/macrophages. *J Neuroinflammat.* 2020;17(1):257.
80. Kang K, Xia A, Meng F, Chunyu J, Sun X, Ren G, et al. FGF21 alleviates chronic inflammatory injury in the aging process through modulating polarization of macrophages. *Int Immunopharmac.* 2021;96:107634.

Received 18.03.2025