

Вплив міокінів на серцево-судинну систему

С.Н. Вадзюк¹, П.С. Табас¹, Л.І. Горбань¹, І.Я. Папінко¹, І.Г. Бідзюра²

¹Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського;

²КЗВО «Волинський медичний інститут»; e-mail: vadzyuk@tdmi.edu.ua

Міокіни (іризин, міонектин, міостатин, нейротрофічний фактор мозку), що секретуються м'язами у відповідь на фізичні навантаження, істотно впливають на серцево-судинну систему. Іризин запобігає розвитку та прогресуванню серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, саркопенії та інших захворювань завдяки зниженню запалення, покращенню антиоксидантного захисту, попередженню апоптозу кардіоміоцитів і стимуляції ангіогенезу. Міонектин посилює захисні процеси в серці при ішемічному ушкодженні, зменшуючи апоптоз і запальні реакції у міокарді. Міостатин, навпаки, асоціюється з розвитком серцевої недостатності, атеросклерозу та судинного старіння; його надмірна експресія негативно впливає на стан серцево-судинної системи. Нейротрофічний фактор мозку бере участь у регуляції серцевої діяльності й є перспективним біомаркером для прогнозування перебігу серцево-судинних захворювань. Регулярна фізична активність, стимулюючи секрецію кардіопротекторних міокінів, знижує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та супутніх метаболічних порушень. Визначення вмісту міокінів у периферичній крові має потенціал для ранньої діагностики й оцінки ризиків серцево-судинних подій, що відкриває нові можливості для персоналізованої терапії.

Ключові слова: міокіни; серцево-судинна система; гіпертонія; ішемічна хвороба серця; ендокринна система; саркопенія; фізична активність.

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності в усьому світі [1]. Фізичні вправи позитивно впливають на функціонування різних органів та систем [2]. Особливо ефективним у зменшенні факторів ризику захворювань серцево-судинної системи є тренування на витривалість – його вважають важливою складовою здорового способу життя [3]. Таке навантаження сприяє покращенню серцевої функції у пацієнтів із ішемічною хворобою серця [4]. Втім молекулярні механізми, що лежать в основі протекторної дії фізичних вправ, досі вивчені недостатньо. Зростає кількість досліджень, які підтверджують, що скелетні м'язи здатні виробляти низку біологічно активних речовин – так званих міокінів, які впливають на різні органи та системи організму [5].

Міокіни – це невеликі білки (5–20 кДа) та протеоглікани, що синтезуються та виділяються м'язовими волокнами у відповідь на їх скорочення. Вони впливають як на самі м'язи (автокринна та паракринна дія), так і на інші органи, зокрема серцево-судинну систему [6, 7]. Скелетні м'язи вступають у взаємодію з жировою тканиною, печінкою та підшлунковою залозою завдяки секреції факторів, у тому числі міокінів [8]. Міокіни відіграють важливу роль у запобіганні ожиріння і пов'язаними з ним серцевими ускладненнями в наслідок регуляції обміну речовин та термогенної активності жирової тканини [9, 10].

Виявлення нових фізіологічних шляхів та встановлення зв'язку між міокінами і серцево-судинними захворюваннями є ключовим етапом розробки ефективного

та комплексного лікування [11, 12]. До міокінів, що беруть участь у патогенезі серцево-судинних захворювань, належать іризин, міонектин, міостатин, нейротрофічний фактор мозку (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), мітсугумін 53 (MG53), метеориноподібний білок (Metn1), апелін (AP), фолістатиноподібний білок 1 (Follistatin-related protein 1, FSTL1), декорин (DCN) і міогенін. Визначення місту цих міокінів у периферичній крові відкриває нові можливості для вивчення розвитку серцево-судинних захворювань і дає змогу лікарям швидко та точно оцінювати ризики захворювань [13].

Іризин

Іризин – це міокін, що складається із 112 амінокислот і пов'язаний із коактиватором рецептора, активованого проліфератором пероксисом α (PGC1 α). Іризин утворюється внаслідок протеолітичного розщеплення білка-попередника, що містить домен III типу фібронектину (FNDC5), який секретується скелетними міоцитами та кардіоміоцитами [14]. Під час фізичних вправ або під впливом холоду скелетні м'язи можуть скорочуватися та активувати білок PGC1- α , який опосередковано підвищує експресію білка FNDC5, стимулюючи таким чином утворення та секрецію іризину [15]. Хоча дані численних досліджень підтверджують, що FNDC5 може розщеплюватися з утворенням іризину, однак точний механізм цього досі ще невідомий. FNDC5, як попередник іризину, експресується не лише скелетними м'язами, а й іншими тканинами та органами, особливо серцем та мозком. Незважаючи на значне поширення FNDC5 в організмі, саме скелетні м'язи відповідають за 72% загальної кількості секреції іризину [16]. Після секреції скелетними м'язами останній потрапляє в кровообіг і досягає органів-мішеней, де чинить свій фізіологічний вплив через зв'язування з інтегриновими рецепторами α V/ β 5, що містяться в кістковій тканині та адипоцитах

[17]. Активна форма іризину, ймовірно, має структуру компактного димеру, і глікозилювання не впливає на її стабільність [18].

Велику кількість досліджень присвячено впливу фізичних вправ на секрецію іризину скелетними м'язами. Встановлено, що його вміст залежить від типу, інтенсивності, частоти та тривалості фізичного навантаження [19]. Так, в одному з досліджень, яке проводили після одноразового фізичного навантаження у людей, було показано, що як аеробні, так і силові вправи сприяють підвищенню вмісту іризину в крові, причому силові вправи викликають більш виражені зміни, ніж вправи на витривалість [20]. Як вправи низької, так і високої інтенсивності можуть стимулювати секрецію іризину, однак вправи високої інтенсивності спричиняють його значно більший приріст [21].

Фізичні вправи активують секрецію іризину скелетними м'язами, який далі стимулює сигнальний шлях AMPK–PINK1/Parkin–LC3/P62. Цей шлях активує мітофагію (очищення клітини від пошкоджених мітохондрій) і пригнічує оксидативний стрес у тканині міокарда [22]. Крім того, дані експериментів продемонстрували, що іризин безпосередньо зв'язується з інтегриновим рецептором α V/ β 5 на поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до фосфорилування AMPK (АМФ-активованої протеїнкінази) та активації білка PGC-1 α , який ініціює біогенез мітохондрій, а також транскрипційного фактора А мітохондрій (TFAM) – ключового активатора транскрипції мітохондріального геному і його реплікації [23]. Додавання іризину до кардіоміоцитів, оброблених ангіотензином II, суттєво підвищувало рівень експресії білка LC3II, знижувало вміст білка P62 та активувало фосфорилування AMPK і ULK1 (Unc-51-подібна кіназа, що активує аутофагію 1). Це так само зменшувало апоптоз кардіоміоцитів. Захисний ефект іризину зникав під впливом інгібіторів аутофагії, таких як 3-метиладенін, siRNA до гена ATG5 та хлорохін [24].

У новітніх дослідженнях було підкреслено потенціал іризину як біомаркера для діагностики серцево-судинних захворювань [25]. Іризин, що виробляється як скелетними, так і серцевими м'язами, істотно впливає на різні функції серцево-судинної системи. Наприклад, на ранніх стадіях гострого інфаркту міокарда підвищення його вмісту може пригнічувати запальні процеси, знижувати оксидативний стрес і ураження ендотелію. Водночас високий вміст цього міокіну на пізніших етапах інфаркту пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень [26].

Іризин відіграє роль міогенного фактора, а його вміст у сироватці крові значно підвищується після фізичних навантажень. За даними доклінічних досліджень, він позитивно впливає на серце: сприяє перебудові серцевої тканини, підвищує життєздатність кардіоміоцитів і покращує транспортування кальцію, а також зменшує вміст запальних медіаторів. Завдяки цьому він забезпечує кардіопротекторний ефект. Таким чином, іризин має велике значення у прогнозуванні перебігу серцевої недостатності [27].

Іризин є міокіном, який має істотний зв'язок із різними захворюваннями, пов'язаними зі старінням, включно із саркопенією та серцево-судинною недостатністю. Фізичні вправи та вплив холоду стимулюють його утворення та секрецію зі скелетних м'язів, що сприяє міогенезу, запобігає атрофії, покращує енергетичний обмін, підтримує клітинний гомеостаз і підвищує якість мітохондрій [28]. Вміст іризину в сироватці може використовуватися як біомаркер м'язової дисфункції. Систематичне фізичне тренування протягом 12 тиж підвищувало цей показник та покращувало м'язову силу, що може бути ефективною стратегією для протидії віковому зниженню м'язових функцій [29].

Міонектин

Міонектин, також відомий як C1q/TNF-подібний білок 15 або еритроферон, є пред-

ставником родини CTRPs (C1q/TNF-related proteins) – еволюційно збережених паралогів адипонектину, що містять колагеноподібні та глобулярні C1q-подібні домени [30]. Хоча більшість білків цієї родини експресуються переважно в жировій тканині, міонектин був ідентифікований як міокін, що активно синтезується в скелетних м'язах, зокрема у волокнах типу I. Рівень експресії міонектину у м'язовій тканині та крові підвищується внаслідок фізичних навантажень [31]. Дослідження свідчать, що міонектин посилює поглинання жирних кислот адипоцитами та гепатоцитами і знижує концентрацію вільних жирних кислот у плазмі крові [32]. Крім того, міонектин відіграє роль еритроїдного модулятора, регулюючи обмін заліза та синтез гемоглобіну [33].

Міонектин виконує функцію міокіну, індукованого аеробними фізичними навантаженнями, та має кардіопротекторні властивості. Встановлено, що як у скелетних м'язах, так і в крові вміст міонектину зростає під впливом регулярних фізичних навантажень та асоціюється зі зменшенням обсягу гострого ішемічного ушкодження міокарда. Водночас дефіцит міонектину призводить до поглиблення інфаркту міокарда, порушення скоротливої функції серця, підвищення рівня апоптозу та запалення після ішемічного ураження. На противагу цьому, надекспресія міонектину в скелетних м'язах значно знижує ступінь ішемічного ушкодження серця [34].

Захисна дія міонектину щодо міокарда при ішемічному ушкодженні, ймовірно, зумовлена його здатністю стимулювати сигнальний шлях, залежний від протеїнкінази Akt серця. Відомо, що Akt забезпечує захист серцевого м'яза від ішемічних ушкоджень [35]. Крім того, цей білок знижує рівень апоптозу кардіоміоцитів і запальні реакції зумовлені дією макрофагів [36]. Дослідження останніх років показали, що міонектин активує шлях Akt як у культивованих кардіоміоцитах і макрофагах, так і в ішемізованому серці мишей [34]. Блокування активності Akt

нівелювало протизапальні й антиапоптотичні ефекти міонектину, що свідчить про ключову роль цього шляху в механізмі дії міонектину. Отже, міонектин може зменшувати апоптоз кардіоміоцитів і запальну реакцію макрофагів, принаймні частково, через активацію Akt, що сприяє зменшенню серцевих ушкоджень.

Фізична терапія, зокрема тренування на витривалість і силові навантаження, вважається ефективною для покращення якості життя, функціонального стану серцево-судинної системи та метаболізму, а також покращує прогноз у пацієнтів із різними її захворюваннями, зокрема ішемічною хворобою серця [37]. Порівняно з іншими міокінами міонектин є унікальним, індукованим саме тренуванням на витривалість, і чинить захисну дію при ішемії серця. Таким чином, можна припустити, що підходи, спрямовані на підвищення вмісту циркулюючого міонектину, можуть імітувати кардіопротекторні ефекти фізичних навантажень [38].

Міостатин

Міостатин, також відомий як фактор диференціації росту 8 (Growth differentiation factor 8 – GDF-8), належить до суперсімейства факторів росту трансформуючого типу β (Transforming growth factor beta, TGF- β). Він є ключовим регулятором контролю міогенезу через ауто- та паракринні сигнальні механізми [39]. Міостатин переважно експресується та секретується скелетними м'язами, виконуючи функцію негативного регулятора росту м'язової тканини. Він впливає на м'язову масу через геномні та негеномні сигнальні шляхи: зокрема, підвищує експресію протекторних генів і знижує м'язоспецифічних транскрипційних факторів і структурних генів, а також пригнічує анаболічні сигнали (наприклад, шлях mTORC1) у міофібрилах [40].

Цей секреторний поліпептид бере участь у міжклітинній комунікації. Ген міостатину відіграє важливу роль у постнатальному зменшенні розміру та кількості м'язових

волокон. У мишей з видаленим геном міостатину збільшується розмір м'язових волокон, маса м'язів і сила стискання лап порівняно з гетерозиготними та дикими особинами [41]. З'являється все більше досліджень, які свідчать, що збільшений вміст міостатину в крові корелює із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [12].

Зниження експресії міостатину інгібуванням рецептора активіну II типу (ACTRII) запобігає патологічному ремоделюванню серця в ішемізованих кардіоміоцитах [42]. Крім того, експресія міостатину в клітинах судинної гладкої мускулатури (VSMCs) здатна пригнічувати функцію мікроРНК 14q32, що так само стримує проліферацію VSMCs та локальне запалення. Сироватковий вміст міостатину також виявився інформативним показником ступеня ураження міокарда при гострому інфаркті міокарду, подібно до широко використовуваного тропоніну I, що відображає його розміри [43]. У проспективному обсерваційному дослідженні було виявлено кореляцію між нижчим вмістом міостатину в сироватці крові та вищою смертністю серед пацієнтів, госпіталізованих з інфарктом міокарда [44]. У цьому самому дослідженні концентрація міостатину позитивно корелювала з м'язовою масою та силою у пацієнтів з інфарктом міокарда із підйомом сегмента ST (STEMI) [45]. Це свідчить про участь міостатину у розвитку кахексії, пов'язаної з інфарктом міокарда, і про його зростання при цьому, що вказує на потенційну цінність цього білка як клінічного маркера.

Вміст сироваткового міостатину регулює ріст скелетних м'язів і утворення позаклітинного матриксу. Встановлено, що він незалежно асоційований зі зростанням жорсткості стінок аорти в підлітків. Ці дані вказують на те, що м'язові чинники можуть сприяти ранньому розвитку системної гіпертензії та старіння судин [46]. Міостатин у стінці судин відіграє важливу роль в старінні артерій та прогресуванні атеросклерозу аорти. Експресія міостатину спостерігається в

неоінтимі, новоутворених судинах і клітинах, що інфільтрують місця атеросклеротичних уражень, причому вміст міостатину зростає з поглибленням судинного ушкодження [47]. Таким чином, можна припустити, що міостатин може брати участь у базових механізмах, які сприяють судинному старінню та пов'язаним із ним захворюванням. Це створює теоретичне підґрунтя для розробки терапевтичних підходів, спрямованих на лікування атеросклерозу та судинної кальцифікації [48].

Нейротрофічний фактор мозку

Нейротрофічний фактор мозку (Brain-derived neurotrophic factor – BDNF), який широко експресується в мозку дорослих людей, має важливе значення у нейрогенезі та нейропластичності. BDNF, що продукується скелетними м'язами, ремоделює нервово-м'язовий синапс – нейрональні з'єднання між мотонейронами та м'язами [49]. Гіперметилування гена BDNF пов'язане зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань і може бути корисним при виявленні осіб із підвищеним ризиком. Крім того, встановлено позитивний зв'язок між ступенем гіперметилування BDNF і тяжкістю серцево-судинних захворювань [50].

BDNF та його високоспецифічний рецептор TrkB експресуються безпосередньо в кардіоміоцитах, де вони відіграють ключову роль у підтриманні енергетичного гомеостазу та оптимального збудження–скорочення. Через активацію транскрипційних факторів PGC-1 α і YY1 BDNF/TrkB стимулює біогенез мітохондрій і підвищує експресію генів β -окиснення жирних кислот (наприклад, CPT1b), що забезпечує ефективне окисне фосфорилювання і виробництво АТФ у кардіоміоцитах [51]. Крім безпосереднього впливу на кардіоміоцити, вміст BDNF у здорових людей демонструє прогностичну цінність для серцево-судинного здоров'я: у великому когортному дослідженні виявлено зворотну кореляцію між концентрацією плазматичного BDNF та ризиком розвитку серцево-судинних подій [52]. В експериментальних моделях

також встановлено, що BDNF захищає кардіоміоцити від оксидативних і ішемічних стресів, сприяючи їх виживанню та збереженню цілісності міокарда [53]. Експресія BDNF у міокарді значно підвищується у відповідь на фізичні навантаження, які зумовлюють посилення роботи серця. Внаслідок цього активується Akt–mTOR–YY1-шлях і додатково підсилюється біогенез мітохондрій, покращуючи мітохондріальну функцію та продукцію енергії для адекватного підвищення серцевого викиду під час фізичного стресу. Таким чином, BDNF/TrkB є центральним механізмом регуляції метаболічної та структурної пластичності серцево-судинної системи [54].

Зв'язок між вмістом BDNF у сироватці крові та серцево-судинними порушеннями добре вивчений. Накопичуються свідчення про захисний ефект BDNF при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда. Введення його внутрішньовенно пригнічує загибель клітин і захищає серце від ушкодження. Цей захисний ефект досягається пригніченням утворення супероксидного аніона в мітохондріях та активації осі BDNF/TrkB [55]. Таким чином, вміст BDNF тісно пов'язаний із розвитком інфаркту міокарда і може слугувати прогностичним маркером серцево-судинних подій. Наприклад, його накопичення дає змогу передбачити серцево-судинні наслідки після навантаження глюкозою: у групі з низьким вмістом BDNF ризик несприятливих подій був значно вищим, ніж у групі з високим [56]. Зіставлення вмісту BDNF у сироватці із піковим споживанням кисню може слугувати корисним предиктором ранніх кардіальних ускладнень у пацієнтів, що виписуються із стаціонару [57]. Таким чином, BDNF розглядається як важливий біомаркер серцевої недостатності, однак його значення потребує подальшого вивчення [58].

ВИСНОВКИ

1. Міокіни беруть участь у регуляції діяльності серцево-судинної системи за різних умов,

через реалізацію антиапоптотичних, проти- запальних та метаболічних ефектів на рівні серцевого м'язу і судин.

2. Визначення вмісту специфічних міокінів у периферичній крові може мати значну діагностичну та прогностичну цінність для оцінювання ризику серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.

3. Фізичні вправи через індукцію секреції кардіопротекторних міокінів, є ключовими немедикаментозними засобами профілактики та підтримки функціонального стану серцево-судинної системи.

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. Vadzyuk¹, P.S. Tabas¹, L.I. Gorban¹, I.Ya. Papinko¹, I.G. Bidzyura²

THE INFLUENCE OF MYOKINES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University;

²Municipal Institution of Higher Education «Volyn Medical Institute» of the Volyn Oblast Council, Lutsk;
e-mail: vadzyuk@tdmu.edu.ua

Myokines (such as irisin, myonectin, myostatin, and brain-derived neurotrophic factor) are secreted by skeletal muscles in response to exercise and significantly affect the cardiovascular system. Irisin prevents the development and progression of heart failure, ischemic heart disease, sarcopenia, and other diseases by reducing inflammation, improving antioxidant defense, preventing cardiomyocyte apoptosis, and stimulating angiogenesis. Myonectin enhances protective processes in the heart during ischemic injury by reducing apoptosis and inflammatory reactions in the myocardium. Conversely, myostatin is associated with the development of heart failure, atherosclerosis, and vascular aging; its overexpression negatively affects the state of the cardiovascular system. Brain-derived neurotrophic factor is involved in the regulation of cardiac function and is a promising biomarker for predicting the course of cardiac activity. Regular physical activity, by stimulating the secretion of cardioprotective myokines, reduces the risk of developing ischemic heart disease, heart failure, and associated metabolic disorders. Determining myokine levels in peripheral blood has the potential for early diagnosis and risk assessment

of cardiovascular events, opening up new opportunities for personalized therapy.

Key words: myokines; cardiovascular system; hypertension; ischemic heart disease; endocrine system; sarcopenia; physical activity.

REFERENCES

1. Otaka N, Shibata R, Ohashi K, Uemura Y, Kambara T, Enomoto T, et al. Myonectin is an exercise-induced myokine that protects the heart from ischemia-reperfusion injury. *Circ Res.* 2018;123(12):1326-38. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313777
2. Hupin D, Edouard P, Gremeaux V, Garet M, Celle S, Pichot V, et al. Physical activity to reduce mortality risk. *Eur Heart J.* 2017;38(20):1534-7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx236
3. Kodama S. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(19):2024. DOI: 10.1001/jama.2009.681
4. Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, Sandri M, Erbs S, Lenk K, et al. Coronary collateral growth induced by physical exercise: results of the impact of intensive exercise training on coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease (EXCITE) trial. *Circulation.* 2016;133(15):1438-48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016442
5. Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Murohara T. Protective roles of adipocytokines and myokines in cardiovascular disease. *Circ J.* 2016;80(10):2073-80. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0663
6. 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. DOI: 10.1023/a:1026070911202
7. Ramírez-Vélez R, González A, García-Hermoso A, Amézqueta IL, Izquierdo M, Díez J. Revisiting skeletal myopathy and exercise training in heart failure: Emerging role of myokines. *Metabolism.* 2023;138: 48. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155348
8. Ataieinosrat A, Saeidi A, Abednatanzi H, Rahmani H, Dalooi AA, Pashaei Z, et al. Intensity dependent effects of interval resistance training on myokines and cardiovascular risk factors in males with obesity. *Front Endocrinol.* 2022;13:15. DOI: 10.3389/fendo.2022.895512
9. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, Van Praag H, Trappe S, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(5):273-89. DOI: 10.1038/s41574-022-00641-2
10. Kong X, Yao T, Zhou P, Kazak L, Tenen D, Lyubetskaya A, et al. Brown adipose tissue controls skeletal muscle function via the secretion of myostatin. *Cell Metab.* 2018;28(4):631-43. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.07.004
11. Barbalho SM, Flato UAP, Tofano RJ, Goulart RDA, Guiguer EL, Detregiachi CRP, et al. Physical exercise and myokines: relationships with sarcopenia and cardio-

- vascular complications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3607. DOI: 10.3390/ijms21103607
12. Lyu JX, Guo DD, Song YC, Zhang MR, Ge FQ, Zhao J, et al. Circulating myokines as novel biomarkers for cardiovascular diseases. *Rev Cardiovascul Med.* 2024;25(2):56. DOI: 10.31083/j.rm2502056
 13. De Oliveira Dos Santos AR, De Oliveira Zanuso B, Miola VFB, Barbalho SM, Santos Bueno PC, Flato UAP, et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: crosstalk and metabolic repercussions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2639. DOI: 10.3390/ijms22052639
 14. Ou-Yang WL, Guo B, Xu F, Lin X, Li FXZ, Shan SK, et al. The controversial role of irisin in clinical management of coronary heart disease. *Front Endocrinol.* 2021;12:20. DOI: 10.3389/fendo.2021.678309
 15. Bubak M, Heesch MWS, Shute RJ, Dinan NE, Laursen TL, La Salle DT, et al. Irisin and fibronectin type iii domain-containing 5 responses to exercise in different environmental conditions. *Int J Exe Sci.* 2017;10(5):666-80. DOI: 10.70252/XKMW8211
 16. Tang S, Zhang R, Jiang F, Wang J, Chen M, Peng D, et al. Circulating irisin levels are associated with lipid and uric acid metabolism in a Chinese population. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(9):896-901. DOI: 10.1111/1440-1681.12439
 17. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via α V integrin receptors. *Cell.* 2018;175(7):1756-68. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.025
 18. Zhang H, Wu X, Liang J, Kirberger M, Chen N. Irisin, an exercise-induced bioactive peptide beneficial for health promotion during aging process. *Ageing Res Rev.* 2022;80:101. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101680
 19. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1289-99. DOI: 10.1210/jc.2014-2932
 20. Pan J an, Zhang H, Lin H, Gao L, Zhang H li, Zhang J feng, et al. Irisin ameliorates doxorubicin-induced cardiac perivascular fibrosis through inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition by regulating ROS accumulation and autophagy disorder in endothelial cells. *Redox Biol.* 2021;46:55. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102120
 21. Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism.* 2015;64(9):1042-50. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.05.010
 22. Sattar N, Gill JMR, Alazawi W. Improving prevention strategies for cardiometabolic disease. *Nat Med.* 2020;26(3):320-5. DOI: 10.1038/s41591-020-0786-7
 23. 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. DOI: 10.3390/biomedicines9060701
 24. Li R, Wang X, Wu S, Wu Y, Chen H, Xin J, et al. Irisin ameliorates angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis through autophagy. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):17578-88. DOI: 10.1002/jcp.28382
 25. Byun K, Lee S. The potential role of irisin in vascular function and atherosclerosis: A review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7184. DOI: 10.3390/ijms21197184
 26. Ho MY, Wang CY. Role of irisin in myocardial infarction, heart failure, and cardiac hypertrophy. *Cells.* 2021;10(8):2103. DOI: 10.3390/cells10082103
 27. Huerta-Delgado AS, Roffe-Vazquez DN, Luna-Ceron E, Gonzalez-Gil AM, Casillas-Fikentscher A, Villarreal-Calderon JR, et al. Association of irisin levels with cardiac magnetic resonance, inflammatory, and biochemical parameters in patients with chronic heart failure versus controls. *Magn Reson Imag.* 2022;93:62-72. DOI: 10.1016/j.mri.2022.07.006
 28. Zhang H, Wu X, Liang J, Kirberger M, Chen N. Irisin, an exercise-induced bioactive peptide beneficial for health promotion during aging process. *Ageing Res Rev.* 2022;80:92. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101680
 29. Kim H jae, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol.* 2015;70:11-7. DOI: 10.1016/j.exger.2015.07.006
 30. Ouchi N, Walsh K. Cardiovascular and metabolic regulation by the adiponectin/C1q/tumor necrosis factor-related protein family of proteins. *Circulation.* 2012;125(25):3066-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114181
 31. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem.* 2012;287(15):11968-80. DOI: 10.1074/jbc.M111.336834
 32. Seldin MM, Lei X, Tan SY, Stanson KP, Wei Z, Wong GW. Skeletal muscle-derived myonectin activates the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway to suppress autophagy in liver. *J Biol Chem.* 2013;288(50):36073-82. DOI: 10.1074/jbc.M113.500736
 33. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014;46(7):678-84. DOI: 10.1038/ng.2996
 34. Otaka N, Shibata R, Ohashi K, Uemura Y, Kambara T, Enomoto T, et al. Myonectin is an exercise-induced myokine that protects the heart from ischemia-reperfusion injury. *Circ Res.* 2018;123(12):1326-38. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313777
 35. Fujio Y, Nguyen T, Wencker D, Kitsis RN, Walsh K. Akt promotes survival of cardiomyocytes in vitro and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart. *Circulation.* 2000;101(6):660-7. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313777
 36. Guha M, Mackman N. The phosphatidylinositol 3-kinase-akt pathway limits lipopolysaccharide activation of signaling pathways and expression of inflammatory mediators in human monocytic cells. *J Biol Chem.* 2002;277(35):32124-32. DOI: 10.1074/jbc.M203298200

37. Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, Sandri M, Erbs S, Lenk K, et al. Coronary collateral growth induced by physical exercise: Results of the impact of intensive exercise training on coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease (EXCITE) trial. *Circulation*. 2016;133(15):1438-48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016442
38. Alzaabi AMMA, Muthukrishnan R, Ismail M, Kandakurthi PK, Durairaj S, Sukumar S, et al. Exercise, myonectin response, and insulin resistance among overweight, obese and healthy individuals: a systematic review and narrative synthesis. *J Med Life*. 2025;18(2):73-89. DOI: 10.25122/jml-2024-0277
39. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–organ cross-talk: The emerging roles of myokines. *Endocrinol Rev*. 2020;41(4):594-609. DOI: 10.1210/endrev/bnaa016
40. Chen MM, Zhao YP, Zhao Y, Deng SL, Yu K. Regulation of myostatin on the growth and development of skeletal muscle. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:12. DOI: 10.3389/fcell.2021.785712
41. Lee EJ, Shaikh S, Baig MH, Park SY, Lim JH, Ahmad SS, et al. MIF1 and MIF2 myostatin peptide inhibitors as potent muscle mass regulators. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4222. DOI: 10.3390/ijms23084222
42. Castillero E, Akashi H, Najjar M, Ji R, Brandstetter LM, Wang C, et al. Activin type II receptor ligand signaling inhibition after experimental ischemic heart failure attenuates cardiac remodeling and prevents fibrosis. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2020;318(2):378-90. DOI: 10.1152/ajpheart.00302.2019
43. Meloux A, Rochette L, Maza M, Bichat F, Tribouillard L, Cottin Y, et al. Growth differentiation factor-8 (GDF8)/myostatin is a predictor of troponin I peak and a marker of clinical severity after acute myocardial infarction. *J Clin Med*. 2019;9(1):116. DOI: 10.3390/jcm9010116
44. Matsumoto H, Matsumura K, Yamamoto Y, Fujii K, Tsujimoto S, Otagaki M, et al. Prognostic Value of Psoas Muscle Mass Index in Patients With Non-ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: A Prospective Observational Study. *JAHA*. 2020;9(19). DOI: 10.1161/JAHA.120.017315
45. Oliveira PGS, Schwed JF, Chiuso-Minicucci F, Duarte SRS, Nascimento LM, Dorna MS, et al. Association between serum myostatin levels, hospital mortality, and muscle mass and strength following ST-elevation myocardial infarction. *Heart Lung Circ*. 2022;31(3):365-71. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.08.018
46. Pucci G, Ministrini S, Nulli Migliola E, Nunziangeli L, Battista F, D'Abbondanza M, et al. Relationship between serum myostatin levels and carotid-femoral pulse wave velocity in healthy young male adolescents: the MACISTE study. *J Appl Physiol*. 2021;130(4):987-92. DOI: 10.1152/jappphysiol.00782.2020
47. Esposito P, Verzola D, Picciotto D, Cipriani L, Viazzi F, Garibotto G. Myostatin/activin-a signaling in the vessel wall and vascular calcification. *Cells*. 2021;10(8):2070. DOI: 10.3390/cells10082070
48. Esposito P, Verzola D, Porta EL, Milanese S, Grignano MA, Avella A, et al. Myostatin in the arterial wall of patients with end-stage renal disease. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(10):1039-52. DOI: 10.5551/jat.51144
49. Castrén E, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action. *Biol Psychiatr*. 2021;90(2):128-36. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.05.008
50. Esmaeili F, Mansouri E, Emami MA, Montazerghaem H, Hosseini Teshnizi S, Kheirandish M, et al. Association of serum level and DNA methylation status of brain-derived neurotrophic factor with the severity of coronary artery disease. *Ind J Clin Biochem*. 2022;37(2):159-68. DOI: 10.1007/s12291-021-00974-1
51. Feng N, Huke S, Zhu G, Tocchetti CG, Shi S, Aiba T, et al. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(6):1880-5. DOI: 10.1073/pnas.1417949112
52. Kaess BM, Preis SR, Lieb W, Beiser AS, Yang Q, Chen TC, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3). DOI: 10.1161/JAHA.114.001544
53. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system–mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1902-9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930
54. Yang X, Zhang M, Xie B, Peng Z, Manning JR, Zimmerman R, et al. Myocardial brain-derived neurotrophic factor regulates cardiac bioenergetics through the transcription factor Yin Yang 1. *Cardiovascul Res*. 2023;119(2):571-86. DOI: 10.1093/cvr/cvac096
55. Wang Z, Wang S peng, Shao Q, Li P feng, Sun Y, Luo L zi, et al. Brain-derived neurotrophic factor mimetic, 7,8-dihydroxyflavone, protects against myocardial ischemia by rebalancing optic atrophy 1 processing. *Free Radic Biol Med*. 2019;145:187-97. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.033
56. Lee IT, Li YH, Sheu WHH. Brain-derived neurotrophic factor during oral glucose tolerance test predicts cardiovascular outcomes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5008. DOI: 10.3390/ijms21145008
57. Shibata A, Hanatani A, Izumi Y, Kitada R, Iwata S, Yoshiyama M. Serum brain-derived neurotrophic factor level and exercise tolerance complement each other in predicting the prognosis of patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2018;33(11):1325-33. DOI: 10.1007/s00380-018-1174-9
58. Halloway S, Jung M, Yeh AY, Liu J, McAdams E, Barley M, et al. An integrative review of brain-derived neurotrophic factor and serious cardiovascular conditions. *Nurs Res*. 2020;69(5):376-90. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000454.

*Матеріал надійшов
до редакції 26.05.2025*