

ОГЛЯД

УДК 577.121: 616.74: 796.012.6

HTTPS://DOI.ORG/10.30970/VLUBS.2023.88.01

**МІОКІНИ – ОДИН ІЗ КЛЮЧОВИХ ЕЛЕМЕНТІВ ВЗАЄМОДІЇ
МІЖ СКЕЛЕТНИМИ М'ЯЗАМИ ТА ІНШИМИ СИСТЕМАМИ ОРГАНІЗМУ
ЛЮДИНИ, НЕОБХІДНИХ ДЛЯ АДАПТАЦІЇ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ**

**Р. Тимочко-Волошин, В. Гащишин, Н. Параняк, В. Борецький,
С. Решетило, Ю. Борецький***

*Львівський державний університет фізичної культури
імені Івана Боберського
вул. Костюшка, 11, Львів 79007, Україна
e-mail: yuriyboretsky@yahoo.com*

М'язова тканина становить значний відсоток маси тіла, а її метаболізм впливає практично на всі системи організму. Незважаючи на досить велику кількість фізіологічних спостережень, які підтверджували необхідність регулярних фізичних навантажень для збереження здоров'я, молекулярні механізми такого впливу довгий час залишалися невстановленими. Дослідження останніх років підтвердили, що скелетні м'язи є ендокринним органом, який продукує широкий спектр біорегуляторів, синтез і екскреція котрих стимулюються під час фізичних навантажень. Багато факторів, які опосередковують метаболічні та фізіологічні реакції у м'язах та інших органах, були ідентифіковані й названі міокінами. Найбільш вивченими міокінами на сьогоднішній день є інтерлейкіни (IL- 6, LIF, IL-4, IL-7, IL-8, та IL-15), міостатин, міонектин (CTRP15), ірисин, фактор росту фібробластів 21 (FGF21), нейротрофічний фактор мозку (BDNF), інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), фолістатиноподібний білок-1 (FSTL-1), декорин і SPARC (остеонектин). Більшість міокінів здійснюють свою дію через паракринні та/або аутокринні шляхи регуляції всередині м'язів, а багато з них також діють як ендокринні агенти – через лімфу і кров. Біологічна активність міокінів реалізується через модуляцію активності загальних глобальних регуляторних механізмів, таких як сигнальні каскади SMAD, p38/MAPK, Erk1/2 MAPK, PI3K/Akt/GSK-3 β , cAMP/Akt, AMPK-залежна регуляція, шлях передачі сигналів JNK. Водночас міокіни задіяні у регуляції активності міогенних транскрипційних факторів MyoD, myf5, міогеніну та низки протеїнів, залучених у сенсингу і транспорті глюкози та жирних кислот. Міокіни відіграють одну з головних ролей у взаємодії між скелетними м'язами, печінкою, кістковою та жировою тканинами. Вони підвищують чутливість тканин до інсуліну та задіяні у регуляції важливих метаболічних процесів, таких як вуглеводний, білковий і ліпідний обміни. Міокіни відіграють значну роль у регуляції таких процесів як міогенез, остеогенез, термогенез, ліполіз, ріст і поділ клітин м'язової та нервової тканин, васкуляризація тощо. З огляду на те, що експресія міокінів індукується скороченням м'язів, вивчення їх дає змогу розкрити молекулярні механізми реалізації позитивних ефектів фізичних навантажень. Подальші дослідження міокінів і механізмів їхньої дії необхідні для розробки персоналізованих програм і рекомендацій в ерготерапії, лікувальній фізичній культурі та лікарському контролі занять фізкультурою і спортом.

Ключові слова: міокіни, скелетні м'язи, фізичні навантаження, регуляція метаболізму, ерготерапія

Термін «екзеркіни» (від англ. *exerkine*) введено у 2016 р. [53]. Це поняття об'єднує різноманітні білки, пептиди, нуклеїнові кислоти, а в деяких випадках і низькомолекулярні

метаболіти. Більшість клітин і тканин синтезують ці фактори: скелетні м'язи продукують міокіни, серце – кардіокіни, печінка – гепатокіни, біла жирова тканина – адипокіни, бура жирова тканина – батокіни, а нейрони – нейрокіни [13].

Екзеркіни розглядають як сигнальні молекули, що синтезуються і секретуються у відповідь на фізичні навантаження. Хоча користь від фізичних вправ для здоров'я добре відома, та молекулярні механізми, що лежать в основі цього позитивного ефекту, до останнього часу залишалися недостатньо вивченими. Проте, починаючи з 2000 р., кількість ідентифікованих сигнальних молекул, пов'язаних із виконанням фізичних вправ, суттєво збільшилася, що спонукало до дослідження механізмів їхньої дії. На сьогодні відомо, що екзеркіни задіяні у різноманітних механізмах, пов'язаних із регуляцією метаболізму, яка опосередкована фізіологічною комбінацією ендокринних, паракринних та/або аутокринних сигнальних шляхів [25, 53]. Ці дослідження зробили можливим використання екзеркінів (зокрема, міокінів) у клінічній практиці, фізичній реабілітації та ерготерапії для оцінки функціонального стану організму і профілактики низки захворювань [13]. Незважаючи на універсальність цих механізмів, під час створення програм фізичної реабілітації та ерготерапії необхідно практикувати індивідуальний підхід, враховуючи вік, стать і рівень фізичного розвитку пацієнта, адже від цих факторів залежить здатність толерувати фізичне навантаження. Це, у свою чергу, суттєво впливає на синтез і секрецію екзеркінів, зокрема, міокінів [21]. У даному огляді проаналізовано відомості про найбільш вивчені міокіни, їхній вплив на метаболізм скелетних м'язів і організм людини загалом.

1. М'язи як ендокринний орган

Скелетні м'язи є високоадаптивною тканиною, здатною до значних змін маси, метаболізму, сили та витривалості у відповідь на повторюване фізичне навантаження. М'язи становлять близько 40 % загальної маси тіла і є одним із найпотужніших споживачів енергії, що, у свою чергу, потребує швидкого налаштування всіх систем організму через інтегральні регуляторні механізми.

У другій половині ХХ ст. спостережено, що скорочення м'язів викликає секрецію речовин, які під час переливання крові стимулюють використання глюкози м'язами, котрі не скорочувались. У 1983 р. у крові добровольців виявлено пірогенну речовину з молекулярною масою 14 кДа, виділення якої стимулювали фізичні вправи. Пізніше цю речовину ідентифікували як ІЛ-6. Розвиток досліджень сприяв появі гіпотези про те, що скелетні м'язи людини під час скорочення секретують ендогенні фактори, які є гормоноподібними регуляторами всього організму та можуть бути використані для опрацювання лікувальних і профілактичних програм [25]. Нещодавні дослідження виявили, що скелетні м'язи діють як секреторний орган, який може продукувати цитокіни й інші пептиди [45]. У 2003 р. введено термін «міокіни» й запропоновано: «Цитокіни, які виробляються і вивільнюються м'язовими волокнами та діють на інші органи, слід класифікувати як міокіни» [46].

Міокіни регулюють метаболізм м'язової тканини аутокринно/паракринно, а під час інтенсивної продукції за ендокринним механізмом через лімфу та кров. Вважають, що міокіни, які виділяються під час скорочення м'язів, відіграють основну роль у регуляції взаємодії між скелетними м'язами, печінкою, підшлунковою залозою та жировою тканиною [12, 45].

Аналіз культурального середовища показав, що культивовані м'язові волокна людини секретують 236 різних білків. Секрецію цих білків в організмі людини підтвердив аналіз біопсій із різних м'язів [43]. Ще 52 білки, які секретуються скелетними м'язами людини, ідентифіковано у 2013 р. Крім збільшення кількості потенційних міокінів, виявлено, що значна їхня частина задіяна в регуляції метаболізму не лише м'язової тканини, а й інших тканин організму [13, 21, 50, 51].

Автор концепції міокінів В. К. Pedersen розглядає такі хвороби як цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання, рак молочної залози, деменцію та депресію як низку захворювань, пов'язаних із гіподинамією, а міокіни – як речовини, що захищають від цих захворювань [45]. Ключовим фактором експресії міокінів є фізичне навантаження, а їхній рівень багато в чому залежить від фізичної тренуваності, кількості скелетної м'язової маси та її складу (співвідношення швидких і повільних волокон), від інтенсивності й тривалості фізичних навантажень [56].

Процес адаптації скелетних м'язів до фізичних навантажень передбачає підвищення в них вмісту глікогену, активності ферментів, що беруть участь у гліколізі та β -окисненні жирних кислот, а також чутливості жирової тканини до ліполізу, стимульованого адреналіном, і збільшення окиснення внутрішньом'язових триацилгліцеролів. Як наслідок – скелетні м'язи можуть активніше використовувати ліпіди як субстрат і менше залежати від рівня глюкози у плазмі крові під час виконання фізичних вправ [45]. На тканинному рівні процес адаптації проявляється гіпертрофією – збільшенням маси, об'єму та площі поперечного перерізу м'язів. Усі ці механізми потребують суттєвих змін у координованому перерозподілі постачання тканин і органів пластичними й енергетичними субстратами. За таких умов реалізація взаємодії м'язової тканини з іншими тканинами організму значною мірою реалізується саме через міокіни.

Регулярна фізична активність зумовлює збільшення експресії фактора транскрипції PGC-1 α , що стимулює біогенез мітохондрій і ангиогенез у робочих м'язах, а також збільшення частки волокон повільного типу й розвитку витривалості загалом. Таким чином, PGC-1 α координує ремоделювання м'язів, що обумовлене виконанням фізичних вправ [56]. Крім фактора транскрипції PGC-1 α , васкуляризації сприяє IL-8, який діє локально як ангиогенний фактор в ендотеліальних клітинах капілярів (шляхом зв'язування з рецептором CXCR2) скелетних м'язів під час виконання вправ на концентричне скорочення [17]. Проте найважливіша роль у процесах ангиогенезу поперечносмугастих м'язів належить факторові росту ендотелію судин (VEGF). Встановлено, що рівень VEGF в інтерстиції скелетних м'язів помітно зростає після інтенсивних періодичних тренувань, а отже, VEGF також є міокіном, який локально регулює ангиогенез і кровопостачання м'язової тканини [29, 56]. На відміну від інших тканин, у поперечносмугастій м'язовій тканині виявлено альтернативну HIF-1 α -незалежну регуляцію транскрипції VEGF, опосередковану PGC-1 α [5]. Посилювати експресію VEGF можуть і поляризовані лактатом M2-макрофаги, які стимулюють ще й процеси регенерації м'язової тканини [1, 61].

Після мікропошкоджень м'язів міосателітоцити (стовбурові клітини м'язів) активуються, диференціюються і зливаються з м'язовими волокнами, що забезпечує регенерацію м'язової тканини [23, 36]. В індукції проліферації стовбурових клітин м'язів значну роль відіграє міокін LIF (інгібуючий фактор лейкемії) [8]. Активовані міосателітоцити можуть експресувати міогенні фактори, включаючи MyoD, міогенін і міостатин. Міостатин як міокін «зворотної» дії пригнічує експресію MyoD і міогеніну [52], але рівень його значно знижується після виконання аеробних фізичних навантажень (фізичне навантаження помірної потужності) чи виконання силових вправ [56], що сприяє процесам регенерації м'язів.

2. Міокіни як сигнальні молекули

Регулярне виконання фізичних вправ супроводжується вивільненням міокінів, які контролюють гіпертрофію і ремоделювання (як адаптивну реакцію на фізичне навантаження) – збільшення маси та площі поперечного перерізу скелетних м'язів – IL-4,

IL-6, IL-7, IL-15, LIF, міостатин [8, 36, 45]. Ці ефекти міокінів пояснюються додатковою активацією сигнального шляху mTOR як регулятора клітинного росту і синтезу білків та PGC-1 α – головного регулятора окисного метаболізму м'язової тканини [36, 56].

Останніми роками з'ясовано, що клітини м'язів здатні секретувати кілька сотень міокінів. До теперішнього часу описано потенційних 650 міокінів, але тільки близько 5 % із них є дослідженими. Вивчення ролі міокінів забезпечує розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі перехресного обміну сигнальними молекулами та метаболітами між м'язами й печінкою, а також м'язами і жировою тканиною у процесі м'язової активності [59]. Число речовин, які різні автори вважають міокінами, продовжує зростати. Хоча немає чіткої класифікації, серед міокінів виділяють кілька груп, зокрема, інтерлейкіни.

Інтерлейкіни – це група цитокінів, які синтезуються в основному лейкоцитами, фагоцитами та деякими іншими клітинами. Волокна скелетних м'язів також експресують і секретують їх під час і після тренування [12, 56]. На молекулярну масу, біологічну активність і швидкість деградації інтерлейкінів суттєво впливає інтенсивність їхнього глікозилювання.

Інтерлейкін-6 (IL-6) спочатку описали як прозапальний цитокін, але згодом виявили і його протизапальні властивості. Вперше у 2003 р. IL-6 описано як «фактор фізичного навантаження» – міокін [46]. Пізніше виявилось, що й інші інтерлейкіни (IL-4, IL-7, IL-8, IL-15) також є міокінами [34, 56].

Експресія IL-6 суттєво індукується у скелетних м'язах силовими вправами і залежить від інтенсивності й тривалості фізичних навантажень. IL-6 продукується у неактивному стані як білок-попередник, що складається з 212 амінокислотних залишків. Після видалення сигнальної послідовності розміром 28 амінокислотних залишків зрілий поліпептид (184 амінокислотних залишки) підлягає глікозилюванню. У скелетних м'язах IL-6 передає сигнал через гомодимер gp130R β /IL-6R α , що зумовлює активацію AMPK і/або фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), а згодом – збільшення поглинання глюкози й окиснення жирних кислот [20, 56].

IL-6 позитивно впливає на проліферативну здатність м'язових стовбурових клітин. Ця дія IL-6 пов'язана зі стимуляцією гіпертрофічного росту м'язів і міогенезу через регуляцію проліферативної здатності м'язових стовбурових клітин. Функціональні дослідження виявили, що IL-6 також сприяє регенерації м'язів після травми, і це може включати аналогічний стимулюючий ефект на проліферацію сателітоцитів. Зниження рівня IL-6 зменшує проліферацію сателітних клітин. Важливо відзначити, що ці позитивні ефекти зазвичай є відносно короткотривалими, що пояснюється коротким терміном півжиття IL-6 [40, 58].

До родини цитокінів IL-6 належить і LIF (інгібуючий фактор лейкемії), який складається зі 180 амінокислотних залишків. LIF найчастіше експресується міоцитами скелетних м'язів у відповідь на силові фізичні вправи і діє локально – у межах м'язової тканини. LIF бере участь у процесах регенерації та гіпертрофії м'язів, стимулюючи проліферацію міосателітоцитів. Дія LIF у скелетних м'язах реалізується через сигнальні шляхи PI3K, Akt і mTor та супроводжується підвищенням поглинанням глюкози [8, 20, 26, 45].

Інтерлейкін-4 (IL-4) було описано як протизапальний, типовий за структурою цитокін. У 2007 р. встановлено, що його синтез індукується силовими навантаженнями [48]. IL-4 сприяє диференціації стовбурових клітин м'язів шляхом посилення експресії специфічних для міоцитів маркерів, факторів транскрипції та кіназ, необхідних для різних стадій біогенезу. Після початкового злиття міобластів з утворенням міотрубок він діє як

фактор рекрутингу міобластів, що призводить до локального збільшення кількості ядер і збільшення розміру міотрубок. Також ІЛ-4 може опосередковувати злиття міобластів шляхом збільшення експресії факторів клітинної адгезії [12, 26, 35]. Крім того, ІЛ-4 може підвищувати поглинання глюкози, впливаючи на транслокацію транспортера глюкози 4 (GLUT4) і посилюючи інсулін-опосередковане сигналізування як у міобластах, так і в міоцитах [11].

Експресія ІЛ-7 у скелетних м'язах у стані спокою збільшується з адаптацією до тренування. ІЛ-7 збільшує міграцію міосателітоцитів, тоді як їхня проліферація залишається незмінною [24].

ІЛ-8 – хемоатрактантний цитокін, активна форма якого утворюється шляхом процесингу білка-попередника, що належить до родини СХС хемокінів. Водночас ІЛ-8 є міокіном – його експресія у м'язах зростає під час і після *аеробних* фізичних вправ. Низький вміст глікогену в м'язах перед тренуванням призводить до більш високих рівнів транскриптів ІЛ-8 після тренування [10]. ІЛ-8 діє як ангіогенний фактор та задіяний у низці регуляторних механізмів, що стимулюють гіпертрофію скелетних м'язів. ІЛ-8 впливає на клітини скелетних м'язів подібно до IGF-I і може розглядатись як потужний антикатаболітний фактор для скелетних м'язів [39].

ІЛ-15 є найбільш високоекспресованим із усіх міокінів, що належать до родини інтерлейкінів. Рівень мРНК ІЛ-15 є вищим у скелетних м'язах, де переважають волокна типу II [42]. Цей міокін стимулює синтез певних білків (наприклад, важкого ланцюга міозину) та пригнічує деградацію білків [49]. ІЛ-15 впливає на повністю диференційовані міоцити і не стимулює проліферації або диференціювання скелетних міобластів [18]. ІЛ-15 стимулює поглинання глюкози. Відіграє певну роль у зменшенні маси жирової тканини, пригнічуючи диференціацію преадипоцитів, стимулюючи ліполіз, пригнічуючи ліпогенез і стимулюючи секрецію адипонектину. Надекспресія ІЛ-15 у м'язовій тканині призводить до значного зменшення вмісту жиру в організмі та збільшення вмісту мінеральних речовин у кістках, без помітного впливу на м'язову масу тіла чи на рівні інших цитокінів [49].

Міостатин (*GDF8*) належить до родини трансформуючих факторів росту TGF- β [38]. Активний міостатин складається з двох однакових субодиниць завдовжки 109 амінокислотних залишків. У м'язовій тканині міостатин інгібує кіназу Akt і стимулює убіквітин-залежний протеоліз [20, 55].

Делеція гена міостатину у мишей призводить до значної гіпертрофії та гіперплазії м'язових волокон [38]. Міостатин зв'язується з рецептором В активіну II типу (ActRIIB), який активує сигнальний каскад SMAD шляхом фосфорилування SMAD2/3 із подальшою транслокацією їх у ядро. Міостатин також активує передачу сигналів p38/MAPK, імовірно, через взаємодію з ActRIIB, шлях Erk1/2 MAPK через Ras, шлях PI3K/Akt/GSK-3 β і шлях передачі сигналів JNK, загалом вказуючи на те, що міостатин може діяти на різні внутрішньоклітинні регулятори [15]. Міостатин негативно впливає на диференціювання міобластів скелетної мускулатури у м'язові волокна (міоцити) за допомогою пригнічення активності міогенних транскрипційних факторів MyoD, myf5 та міогеніну [19, 34].

Декорин – це білок із молекулярною масою 90-140 кДа, що належить до родини багатих на лейцин протеогліканів. Ген декорину (DCN) у людей міститься у 12-й хромосомі; він містить вісім екзонів і дуже великі інтрони [14]. Декорин бере участь в утворенні ниток колагену та формуванні міжклітинного середовища. Також декорин діє як антагоніст міостатину, стимулює проліферацію та диференціювання міобластів [20, 31]. У людей експресія гена декорину та його рівень у сироватці підвищуються як після одноразового

фізичного навантаження, так і після регулярних тренувань [32]. Відомо також, що декорин збільшує експресію фолістатину – ще одного регулятора росту скелетних м'язів. Фолістатин безпосередньо зв'язує міостатин, блокуючи його активність. У дослідженнях *in vitro* встановлено, що декорин разом із фолістатином зменшують фіброз скелетних м'язів і сприяють спеціалізації м'язових волокон [62].

Ірисин (від імені древньогрецької богині *Iris*) – поліпептид, який складається зі 112 амінокислотних залишків. Ірисин утворюється шляхом розщеплення мембранного білка FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5) розміром 212 амінокислотних залишків. Виконання інтенсивних фізичних навантажень стимулює збільшення експресії цього білка, що опосередковується PGC-1 α [6, 47, 56].

Найважливішою мішенню ірисину є біла жирова тканина. Ірисин стимулює її «потемніння» («browning»), що пов'язане зі збільшенням кількості мітохондрій і швидкості окисних процесів, а також із посиленням термогенезу. Ці ефекти зумовлюють зниження маси тіла (за рахунок ліполізу й інгібування ліпогенезу) і підвищення чутливості тканин до інсуліну. У скелетних м'язах ірисин стимулює транспорт глюкози у міоцити й окиснення жирних кислот. Механізм активації поглинання глюкози реалізується через фосфорилування AMPK та індукцію транслокації GLUT4 в мембрани клітин [6, 37, 47].

Фактор росту фібробластів 21 (FGF-21) – білок, що складається з 209 амінокислотних залишків і належить до родини факторів росту фібробластів (FGF). Експресія FGF-21 у скелетних м'язах посилюється внаслідок активації сигнального шляху PI3K/Akt1, а також під впливом інсуліну. Akt1 – серин/треонін-протеїнкіназа 1, яка активується різними позаклітинними стимулами за допомогою фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K). Міогенна Akt-сигналізація вмикається переважно силовими тренуваннями, що призводить до росту м'язових волокон типу IIb (швидких/гліколітичних) [28, 33]. З іншого боку, FGF21 може бути і стрес-індукованим міокіном. Надекспресія FGF21 у м'язах (наприклад, під час голодування, за інших патологічних станів) може призвести до автофагії та втрати м'язової маси [33, 56].

Основними функціями FGF-21 є модуляція клітинної проліферації, росту і диференціювання, а також регуляція системного метаболізму глюкози та ліпідів. Експресується FGF-21 більшою мірою в печінці, підшлунковій залозі, білій жировій тканині, а також у м'язах. FGF-21 стимулює поглинання глюкози, сприяє транскрипції транспортера глюкози GLUT1 (інсулінонезалежно), пригнічує ліполіз, стимулює катаболізм ліпопротеїнів і «потемніння» білої жирової тканини, бере участь у регуляції м'язової маси [28, 56].

Міонектин (*CTRP15*) – білок, який складається з 340 амінокислотних залишків і належить до родини C1q/TNF-споріднених білків. Міонектин експресується та секретується скелетними м'язами у відповідь на метаболічні зміни (фізичні навантаження, голодування, ожиріння тощо). Експресія міонектину різко зростає за підвищення рівня внутрішньоклітинного cAMP та/або кальцію [57].

Міонектин стимулює поглинання глюкози клітинами й окиснення жирних кислот, індукуючи фосфорилування AMPK і збільшення кількості GLUT4 на клітинній поверхні. Цей міокін опосередковує перехресні зв'язки між скелетними м'язами та іншими метаболічно важливими тканинами – сприяє поглинанню жирних кислот адипоцитами і гепатоцитами за допомогою транскрипційної регуляції генів CD36, Cav1 і Fabp1/Fabp4 [51, 57]. Секреція міонектину, стимульована виконанням фізичних навантажень на витривалість, виявляє ще й кардіопротекторну дію за ішемічного пошкодження серця,

пригнічуючи апоптоз кардіоміоцитів і запальну реакцію макрофагів через сфінгозин-1-фосфат-залежну активацію шляху сАМР/Акт [44].

Нейротрофічний фактор головного мозку (*BDNF*) – білок, який складається з 247 амінокислотних залишків і є представником родини нейротрофінів. Експресується в основному в головному мозку та скелетних м'язах. Збільшення рівня *BDNF* у скелетних м'язах за фізичних навантажень сприяє посиленню окиснення ліпідів шляхом активації АМРК і ацетил-КоА-карбоксилази. Як міокін локальної дії, окрім впливу на метаболічний профіль м'язів, *BDNF* активує міосателітоцити і сприяє регенерації скелетних м'язів [1, 20, 54, 60]. Підвищена експресія *BDNF* сприяє збільшенню кількості волокон типу Ів у м'язах і навпаки – зниження рівня *BDNF* викликає збільшення частки більш потужних волокон типу Іх і структурно-функціональне ремоделювання нервово-м'язового синапсу [16].

FSTL1 (Follistatin-like 1) – глікопротеїн із молекулярною масою 45–55 кДа, який належить до родини фолістатинів. Секретується в основному скелетними м'язами, міокардом і жировою тканиною [27, 51]. На рівні регуляції метаболізму м'язової тканини збільшення експресії *FSTL1* приводить до посилення поглинання глюкози шляхом активації АМРК [3]. Збільшення експресії *FSTL1* після аеробних фізичних навантажень сприяє його секреції у кров. В ішемізованих тканинах *FSTL1* сприяє реваскуляризації (посилюючи диференціацію, міграцію та зменшуючи апоптоз ендотеліальних клітин) через активацію Акт-eNOS-шляху [27, 51].

Інсуліноподібний фактор росту 1 (*IGF-1*) – білок завдовжки 195 амінокислотних залишків, який в основному синтезується в печінці та діє на численні тканини-мішені, включаючи скелетні м'язи і кістки [20, 34]. Також *IGF-1* значною мірою експресується у м'язах, тому належить до міокінів. Це важливий фактор росту м'язів, що бере участь у розвитку гіпертрофії м'язових волокон і має важливий остеогенний ефект, сприяючи розвитку та збереженню кісток [20, 22]. *IGF-1* зв'язується з рецептором *IGF-1 (IGF-1R)*, що призводить до послідовної активації сигнальних шляхів *MAPK/Erk* і *PI3K/Akt/mTOR* з подальшою індукцією клітинної проліферації та інгібуванням апоптозу. *IGF-1* і активація сигнального шляху через *IGF-1R* необхідні для проліферації та диференціювання остеобластів і остеокластів, правильної ендохондральної осифікації та підтримки гомеостазу кісток [20, 41].

SPARC (Secreted protein acidic and cysteine rich, остеоонектин) – це секреторний глікопротеїн молекулярною масою 43 кДа, який кодується однойменним геном, розміщеним у людей на короткому плечі 5-ї хромосоми. *SPARC* спочатку був ідентифікований у кістковій тканині, де він сприяє мінералізації колагену в остеобластах [7, 20]. *SPARC* також міститься у м'язовій тканині, а його секреція збільшується після регулярних силових і аеробних вправ. Вміст *SPARC* збільшується під час росту і регенерації м'язів [22, 34]. Вважається, що він взаємодіє з актином у процесах ремоделювання міжклітинного матриксу та модуляції контактів клітина–клітина та/або клітина–матрикс [4, 30]. Крім цього, безпосередньо взаємодіючи з АМРК, *SPARC* бере участь у регулюванні метаболізму глюкози, а через активацію механізму *Wnt-β-катенін* посилює остеобластогенез і пригнічує адипогенез [4, 26].

Більшість ідентифікованих міокінів і діють у поперечносмугастій м'язовій тканині, і впливають на метаболізм інших тканин, модулюючи активність загальних регуляторних механізмів (див. таблицю).

Сигнальні шляхи та фізіологічні ефекти деяких міокінів

Назва міокіну	Сигнальні шляхи, в яких задіяний міокін	Молекулярні процеси, які регулює міокін	Фізіологічні ефекти
IL-6	gp130-PI3K, Akt, STAT3, MAPK	Регуляція проліферації міосателітоцитів; регуляція поглинання глюкози й окиснення жирних кислот, стимуляція синтезу білків	Регуляція запальних процесів у організмі. Фізіологічна регенерація м'язової тканини. Пришвидшений розпад підшкірного жиру
LIF	PI3K, Akt, STAT3, mTor	Стимуляція поглинання глюкози та синтезу білків; регуляція проліферації міосателітоцитів	Фізіологічна регенерація та/або гіпертрофія м'язової тканини
IL-4	p38 MAPK, Fyn/PI3K, Rac/Cdc42, STAT6, ERK	Регуляція процесів запалення; регуляція диференціації стовбурових клітин м'язів; регуляція поглинання глюкози.	Фізіологічна регенерація м'язової тканини
IL-7	gp120 MAPK, ERK/MAPK, NF-κB/MAPK	Регуляція процесів запалення; посилення міграції міосателітоцитів	Фізіологічна регенерація м'язової тканини й адекватне ремодельовання кісткової тканини
IL-8	CXCR2/PI3K/Akt	Регуляція процесів запалення, поглинання глюкози й окиснення жирних кислот; регуляція остеокластогенезу; стимуляція ендотеліальних клітин капілярів м'язів	Фізіологічна регенерація м'язової тканини й адекватне ремодельовання кісткової тканини
IL-15	JAK1, JAK3, STAT3, STAT5	Регуляція процесів запалення. Регуляція поглинання глюкози й окиснення жирних кислот; регуляція остеокластогенезу	Гіпертрофія м'язової тканини та ремодельовання кісткової тканини. Регуляція активації імунної системи
GDF8	SMAD, p38/MAPK, Erk1/2, MAPK, PI3K/Akt/GSK-3β і JNK	Інгібує кіназу Akt і стимулює убіквітин-залежний протеоліз. Пригнічує активацію міосателітоцитів, проліферацію міобластів і гіпертрофію міофібрил. Інгібує засвоєння глюкози	Пригнічення росту м'язів і ремодельовання кісток. Зниження ожиріння та вища резистентність до інсуліну
Декорин	TGF-β1	Сприяє мінералізації остеобластів шляхом зв'язування колагену I типу. Збільшує експресію фолістатину. Регулює активність TGF-β1. Регулює клітинний цикл	Фізіологічна регенерація м'язової тканини та зменшення фіброзу скелетних м'язів; пришвидшення спеціалізації м'язових волокон
Ірисин	AMPK	Регуляція поглинання глюкози й окиснення жирних кислот; стимуляція ліполізу та інгібування ліпогенезу	Зниження маси тіла (за рахунок жирової тканини); збільшення інтенсивності окисних процесів у білій жировій тканині
FGF-21	PI3K/Akt1	Регуляція поглинання глюкози, пригнічення ліполізу, стимуляція катаболізму ліпопротеїнів; стимуляція окиснення жирних кислот і глюконеогенезу в печінці	Адекватний ріст скелетних м'язів і спеціалізація м'язових волокон. Додаткова регуляція метаболізму печінки

Закінчення таблиці

<i>CTRP15</i>	AMPK; сAMP/Akt	Регуляція поглинання глюкози й окислення жирних кислот; стимуляція поглинання жирних кислот адипоцитами і гепатоцитами; регуляція процесів запалення й апоптозу в міокарді	Регуляція метаболізму м'язів; кардіопротекторна дія
<i>FSTL1</i>	AMPK, Akt-eNOS	Регуляція поглинання глюкози; стимуляція диференціації, міграції та зменшення апоптозу ендотеліальних клітин	Покращення реваскуляризації ішемізованих тканин
<i>BDNF</i>	AMPK	Посилення окиснення ліпідів; активація міосателітоцитів	Регуляція метаболізму та регенерації м'язів; участь у спеціалізації м'язових волокон
<i>IGF-1</i>	MAPK/Erk, PI3K/Akt/mTOR	Необхідний для проліферації та диференціювання остеобластів і остеокластів, та підтримки гомеостазу кісток	Розвиток гіпертрофії м'язових волокон. Розвиток і збереження кісток
<i>SPARC</i>	AMPK, Wnt- β - катенін-залежний шлях	Пригнічує адипогенез і регулює поглинання глюкози	Ремодельовання м'язової тканини, адекватна мінералізація кісток. Запобігання ожирінню

Отож міокіни забезпечують активний взаємозв'язок між м'язовою, жировою і кістковою тканинами, серцево-судинною системою, печінкою, підшлунковою залозою, головним мозком, а також беруть участь у системній регуляції процесів ліполізу, гліюконеогенезу, в секретії інсуліну, термогенезу й інших життєво важливих ланок метаболізму.

Важливість регулярних фізичних вправ для запобігання та лікування хронічних і дегенеративних захворювань є загально визнаною. Серед широкого переліку цих захворювань особливої уваги потребують діабет 2 типу, ожиріння, серцево-судинні, респіраторні, онкологічні захворювання та вікові зміни людського організму [9, 20, 34, 45, 57]. Навіть порівняно короткі періоди без фізичної активності пов'язані з метаболічними змінами в організмі (зниження чутливості до інсуліну, порушення обміну ліпідів, втрата м'язової маси та накопичення вісцеральної жирової тканини тощо).

Хоч терміни «вправи» і «фізична активність» зазвичай вживають як синоніми, фізичні вправи необхідно розглядати як свідомо виконувані аеробні, силові або високоінтенсивні інтервальні тренування. Водночас фізична активність включає фізичні вправи, а також звичайну професійну та/або домашню діяльність. У США офіційні рекомендації щодо фізичної активності вперше опубліковано в 1995 р. Кожному дорослому американцю рекомендували принаймні 30 хвилин фізичної активності помірної інтенсивності в усі дні тижня. Згодом ці рекомендації вдосконалили. У 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендувала для всіх дорослих 150–300 хвилин помірної фізичної активності або 75–150 хвилин високоінтенсивних тренувань чи еквівалентної комбінації фізичної активності помірної інтенсивності й високої інтенсивності на тиждень [13].

Молекулярно-біологічні дослідження м'язової тканини довели, що поряд із основними функціями м'язи є важливим ендокринним органом, який може продукувати і секретувати сигнальні молекули – міокіни. Саме міокіни забезпечують тонку регуляцію взаємодії між скелетними м'язами та різними органами і тканинами. Доведено, що ключовим фактором експресії міокінів є фізичне навантаження, а їхній рівень багато в чому залежить від фізичної тренуваності, кількості скелетної м'язової маси та її складу (співвідношення швидких і повільних волокон), від інтенсивності і тривалості фізичних навантажень.

Нещодавні дослідження виявили, що міокіни регулюють системний гомеостаз глюкози та метаболізм ліпідів, підвищують чутливість до інсуліну й індукують «потемніння» білої жирової тканини [6, 49]. Окрім впливу на жирову тканину, міокіни також відіграють важливу роль у покращенні функції мозку [12, 60], стимулюванні диференціації остеобластів [2], запобіганні окиснювальному стресу [37, 47], а також у контролі артеріального тиску та серцевого ритму [9, 12]. З огляду на те, що продукція і секреція міокінів стимулюються скороченням м'язів, вивчення їхньої біологічної активності та взаємодії з регуляторними системами організму розкриває молекулярні механізми реалізації позитивних ефектів фізичної активності на здоров'я людини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гащишин В. Р., Параняк Н. М., Тимочко-Волошин Р. І. та ін. Запальні процеси та роль стовбурових клітин у регенерації мікропошкоджень структури скелетних м'язів під час фізичної реабілітації // Спортивна медицина, фізична терапія та ерготерапія. 2022. № 1. С. 121–129.
2. Adhikary S., Choudhary D., Tripathi A. K. et al. FGF-2 targets sclerostin in bone and myostatin in skeletal muscle to mitigate the deleterious effects of glucocorticoid on musculoskeletal degradation // *Life Sciences*. 2019. Vol. 229. P. 261–276. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.05.022>
3. Ahsan M., Garneau L., Aguer C. The bidirectional relationship between AMPK pathway activation and myokine secretion in skeletal muscle: How it affects energy metabolism // *Front Physiol*. 2022. Vol. 13. P. 10408–09. doi: 10.3389/fphys.2022.1040809
4. Aoi W., Naito Y., Takagi T. et al. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise // *Gut*. 2013. Vol. 62(6). P. 882–9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300776
5. Arany Z., Foo S. Y., Ma Y. et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1 α // *Nature*. 2008. Vol. 451(7181). P. 1008–12. doi: 10.1038/nature06613
6. Boström P., Wu J., Jedrychowski M. P. et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis // *Nature*. 2012. Vol. 481(7382). P. 463–8. doi: 10.1038/nature10777
7. Brekken R. A., Sage E. H. SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication // *Matrix Biol*. 2001. Vol. 19(8). P. 816–27. doi: 10.1016/s0945-053x(00)00133-5
8. Broholm C., Mortensen O. H., Nielsen S. et al. Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle // *J. Physiol*. 2008. Vol. 586(8). P. 2195–201. doi: 10.1113/jphysiol.2007.149781
9. Brondani L. A., Boelter G., Assmann T. S. et al. Irisin – encoding gene (FNDC5) variant is associated with changes in blood pressure and lipid profile in type 2 diabetic women but not in men // *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2015. Vol. 64(9). P. 952–957. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.005>
10. Chan M. H. S., Carey A. L., Watt M. J. et al. Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2004. Vol. 287(2). P. 322–7. doi:10.1152/ajpregu.00030.2004
11. Chang Y. H., Tsai J. N., Chen T. L. et al. Interleukin-4 Promotes Myogenesis and Boosts Myocyte Insulin Efficacy // *Mediators Inflamm*. 2019. Vol. 2019:4182015. P. 1–14. doi: 10.1155/2019/4182015

12. *Chen W., Wang L., You W., Shan T.* Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs // *J. Cell Physiol.* 2021. Vol. 236(4). P. 2393–2412. doi: 10.1002/jcp.30033
13. *Chow L. S., Gerszten R. E., Taylor J. M.* et al. Exerkines in health, resilience and disease // *Nat Rev Endocrinol.* 2022. Vol. 18(5). P. 273–289. doi: 10.1038/s41574-022-00641-2
14. *Danielson K. G., Fazio A., Cohen I.* et al. The human decorin gene: intron-exon organization, discovery of two alternatively spliced exons in the 5' untranslated region, and mapping of the gene to chromosome 12q23 // *Genomics.* 1993. Vol. 15(1). P. 146–60. doi: 10.1006/geno.1993.1022
15. *Das D. K., Graham Z. A., Cardozo C. P.* Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives // *Acta Physiol (Oxf).* 2020. Vol. 228(2). P. 133–67. doi: 10.1111/apha.13367
16. *Delezie J., Weihrauch M., Maier G.* et al. BDNF is a mediator of glycolytic fiber-type specification in mouse skeletal muscle // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. Vol. 116(32). P. 16111–16120. doi: 10.1073/pnas.1900544116
17. *Frydelund-Larsen L., Penkowa M., Akerstrom T.* et al. Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle // *Exp. Physiol.* 2007. Vol. 92(1). P. 233–40. doi: 10.1113/expphysiol.2006.034769
18. *Furmanczyk P. S., Quinn L. S.* Interleukin-15 increases myosin accretion in human skeletal myogenic cultures // *Cell Biol. Int.* 2003. Vol. 27(10). P. 845–51. doi: 10.1016/s1065-6995(03)00172-0
19. *Gaussin V., Depre C.* Myostatin, the cardiac chalone of insulin-like growth factor-1 // *Cardiovasc Res.* 2005. Vol. 68. P. 347–349. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.09.007
20. *Gomarasca M., Banfi G., Lombardi G.* Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone // *Adv. Clin. Chem.* 2020. Vol. 94. P. 155–218. doi: 10.1016/bs.acc.2019.07.010
21. *Görgens S. W., Eckardt K., Jensen J.* et al. Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015. Vol. 135. P. 313–36. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.002
22. *Hamrick M. W.* The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone cross-talk // *Bonekey Rep.* 2012. Vol. 1(60). P. 1–5. doi: 10.1038/bonekey.2012.60
23. *Hashchyshyn V., Tymochko-Voloshyn R., Paraniak N.* et al. Regeneration of Skeletal Muscle Fibers and Regulation of Myosatellitocytes Metabolism // *Cytol. Genet.* 2022. Vol. 56. P. 253–260. <https://doi.org/10.3103/S0095452722030033>
24. *Haugen F., Norheim F., Lian H.* et al. IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010. Vol. 298(4). P. 807–16. doi: 10.1152/ajpcell.00094.2009
25. *Hoffmann C., Weigert C.* Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017. Vol. 7(11):a029793. doi: 10.1101/cshperspect.a029793
26. *Huh J. Y.* The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism // *Arch. Pharm. Res.* 2018. Vol. 41(1). P. 14–29. doi: 10.1007/s12272-017-0994-y
27. *Inoue K., Fujie S., Horii N.* et al. Aerobic exercise training-induced follistatin-like 1 secretion in the skeletal muscle is related to arterial stiffness via arterial NO production in obese rats // *Physiol Rep.* 2022. Vol. 10(10):e15300. doi: 10.14814/phy2.15300
28. *Izumiya Y., Bina H. A., Ouchi N.* et al. FGF21 is an Akt-regulated myokine // *FEBS Lett.* 2008. Vol. 582(27). P. 3805–10. doi: 10.1016/j.febslet.2008.10.021
29. *Jensen L., Bangsbo J., Hellsten Y.* Effect of high intensity training on capillarization and presence of angiogenic factors in human skeletal muscle // *J. Physiol.* 2004. Vol. 557 (Pt 2). P. 571–82. doi: 10.1113/jphysiol.2003.057711

30. *Jørgensen L. H., Jepsen P. L., Boysen A.* et al. SPARC Interacts with Actin in Skeletal Muscle *in Vitro* and *in Vivo* // *Am J Pathol*. 2017. Vol. 187(2). P. 457–474. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.10.013
31. *Kainulainen H., Papaioannou K. G., Silvennoinen M.* et al. Myostatin/activin blocking combined with exercise reconditions skeletal muscle expression profile of mdx mice // *Mol. Cell Endocrinol*. 2015. Vol. 399. P. 131–142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.10.001>
32. *Kanzleiter T., Rath M., Gorgens S. W.* et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy // *Biochem Biophys Res Commun*. 2014. Vol. 450(2). P. 1089–1094. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.123>
33. *Khalafi M., Alamdari K. A., Symonds M. E.* et al. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: systematic review and meta-analysis // *Hormones (Athens)*. 2021. Vol. 20(1). P. 23–33. doi: 10.1007/s42000-020-00245-3
34. *Kwon J. H., Moon K. M., Min K. W.* Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview // *Healthcare (Basel)*. 2020 Vol. 8(4). P. 378. doi: 10.3390/healthcare8040378.
35. *Lafreniere J. F., Mills P., Bouchentouf M., Tremblay J. P.* Interleukin-4 improves the migration of human myogenic precursor cells *in vitro* and *in vivo* // *Exp Cell Res*. 2006. Vol. 312(7). P. 1127–41. doi: 10.1016/j.yexcr.2006.01.002
36. *Le Moal E., Pialoux V., Juban G.* et al. Redox Control of Skeletal Muscle Regeneration // *Antioxid Redox Signa*. 2017. Vol. 27(5). P. 276–310. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6782>
37. *Mazur-Bialy A. I., Kozłowska K., Pocheć E.* et al. 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. Vol. 69(1). P. 117–125. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.1.13>
38. *McPherron A. C., Lawler A. M., Lee S. J.* Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member // *Nature*. 1997. Vol. 387. P. 83–90. doi: 10.1038/387083a0
39. *Milewska M., Domoradzki T., Majewska A.* et al. Interleukin-8 enhances myocilin expression, Akt-FoxO3 signaling and myogenic differentiation in rat skeletal muscle cells // *J Cell Physiol*. 2019. Vol. 234(11). P. 19675–19690. doi: 10.1002/jcp.28568
40. *Muñoz-Cánoves P., Scheele C., Pedersen B. K., Serrano A. L.* Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? // *FEBS J*. 2013. Vol. 280(17). P. 4131–48. doi: 10.1111/febs.12338
41. *Neirijnck Y., Papaioannou M. D., Nefs S.* The Insulin/IGF System in Mammalian Sexual Development and Reproduction // *Int J Mol. Sci*. 2019. Vol. 20(18). P. 4440. doi: 10.3390/ijms20184440
42. *Nielsen A. R., Mounier R., Plomgaard P.* et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle – effect of exercise and muscle fibre type composition // *J Physiol*. 2007. Vol. 584. P. 305–312. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.139618>
43. *Norheim F., Raastad T., Thiede B.* et al. Proteomic identification of secreted proteins from human skeletal muscle cells and expression in response to strength training // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 301(5). P. 1013–21. doi: 10.1152/ajpendo.00326.2011
44. *Otaka N., Shibata R., Ohashi K.* et al. Myonectin Is an Exercise-Induced Myokine That Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury // *Circ Res*. 2018. Vol. 123(12). P. 1326–1338. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313777
45. *Pedersen B. K., Febbraio M. A.* Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ // *Nat Rev Endocrinol*. 2012. Vol. 8(8). P. 457–65. DOI: 10.1038/nrendo.2012.49

46. Pedersen B.K., Steensberg A., Fischer C. et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? // *J Muscle Res Cell Motil.* 2003. Vol. 24(2–3). P. 113–9. DOI: 10.1023/a:1026070911202
47. Perakakis N., Triantafyllou G. A., Fernández-Real J. M. et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis // *Nat Rev Endocrinol.* 2017. Vol. 13(6). P. 324–337. doi: 10.1038/nrendo.2016.221
48. Prokopchuk O., Liu Y., Wang L. et al. Skeletal muscle IL-4, IL-4Ralpha, IL-13 and IL-13Ralpha1 expression and response to strength training // *Exerc Immunol Rev.* 2007. Vol. 13. P. 67–75. PMID: 18198661
49. Quinn L. S., Anderson B. G., Strait-Bodey L. et al. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 296(1). P. 191–202. doi: 10.1152/ajpendo.90506.2008
50. Raschke S., Eckardt K., Bjørklund Holven K. et al. Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells // *PLoS One.* 2013. Vol. 8(4):e62008. doi: 10.1371/journal.pone.0062008
51. Raschke S., Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise // *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. P. 1–16. doi: 10.1155/2013/320724
52. Ryan A. S., Li G., Blumenthal J. B., Ortmeier H. K. Aerobic exercise + weight loss decreases skeletal muscle myostatin expression and improves insulin sensitivity in older adults // *Obesity (Silver Spring).* 2013. Vol. 21(7). P. 1350–6. doi: 10.1002/oby.20216
53. Safdar A., Saleem A., Tarnopolsky M. A. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases // *Nat Rev Endocrinol.* 2016. Vol. 12. P. 504–517. DOI: 10.1038/nrendo.2016.76
54. Sakuma K., Yamaguchi A. The recent understanding of the neurotrophin's role in skeletal muscle adaptation // *J Biomed Biotechnol.* 2011. Vol. 2011. P. 1–12. doi: 10.1155/2011/201696
55. Sartori R., Gregorevic P., Sandri M. TGFβ and BMP signaling in skeletal muscle: potential significance for muscle-related disease // *Trends Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 25(9). P. 464–71. doi: 10.1016/j.tem.2014.06.002
56. Schnyder S., Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1α, myokines and exercise // *Bone.* 2015. Vol. 80. P. 115–125. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.008
57. Seldin M. M., Peterson J. M., Byerly M. S. et al. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis // *J Biol Chem.* 2012. Vol. 287(15). P. 11968–80. doi: 10.1074/jbc.M111.336834
58. Serrano A. L., Baeza-Raja B., Perdiguero E. et al. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy // *Cell Metab.* 2008. Vol. 7(1). P. 33–44. doi: 10.1016/j.cmet.2007.11.011
59. Severinsen M. C. K., Pedersen B. K. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines // *Endocr Rev.* 2020. Vol. 41(4). P. 594–609. doi: 10.1210/endrev/bnaa016
60. Yu T., Chang Y., Gao X. L., Li H., Zhao P. Dynamic Expression and the Role of BDNF in Exercise-induced Skeletal Muscle Regeneration // *Int J Sports Med.* 2017. Vol. 38(13). P. 959–966. doi: 10.1055/s-0043-118343
61. Zhang J., Muri J., Fitzgerald G. et al. Endothelial Lactate Controls Muscle Regeneration from Ischemia by Inducing M2-like Macrophage Polarization // *Cell Metab.* 2020. Vol. 31(6). P. 1136–1153. doi: 10.1016/j.cmet.2020.05.004
62. Zhu J., Li Y., Shen W. et al. Relationships between Transforming Growth Factor-β1, Myostatin, and Decorin // *J Biol Chem.* 2007. Vol. 282(35). P. 25852–25863. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M704146200>

**MYOKINES ARE ONE OF THE KEY ELEMENTS OF INTERACTION
BETWEEN SKELETAL MUSCLES AND OTHER SYSTEMS OF HUMAN BODY
NECESSARY FOR ADAPTATION TO PHYSICAL LOADS**

**R. Tymochko-Voloshyn, V. Hashchyshyn, N. Paraniak, V. Boretsky,
S. Reshetylo, Y. Boretsky**

*Ivan Boberskyi Lviv State University of Physical Culture
11, Kostiushko St., Lviv79000, Ukraine
e-mail: yuriyboretsky@yahoo.com*

Muscle tissue makes up a significant percentage of body weight, and its metabolism affects almost all body systems. Despite a sufficiently large number of physiological observations that confirmed the need for regular physical activity to maintain health, the molecular mechanisms of such an effect remained unestablished for a long time. Results of recent research confirmed that skeletal muscles are an endocrine organ that produces a wide range of bioregulators, which synthesis and excretion are stimulated during exercise. At present, many of these factors that mediate metabolic and physiological responses in muscles and other organs have been identified and named myokines. To date the most studied myokines are: interleukins (IL-6, LIF, IL-4, IL-7, IL-8, and IL-15), myostatin, myonectin (CTRP15), irisin, fibroblast growth factor 21 (FGF21), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), follistatin-like protein-1 (FSTL-1), decorin and SPARC (osteonectin). Most of the myokines exert their effects through paracrine and/or autocrine pathways within muscles, and many of them also act as endocrine agents – via lymph and blood. The biological activity of myokines is realized via modulation of the activity of general global regulatory mechanisms, such as the SMAD signaling cascade, p38/MAPK, Erk1/2 MAPK, PI3K/Akt/GSK-3 β , cAMP/Akt, AMPK-dependent regulation, and JNK signaling pathway. At the same time, myokines are involved in the regulation of the activity of the myogenic transcription factors MyoD, myf5, myogenin and a number of proteins involved in the sensing and transport of glucose and fatty acids. Myokines play one of the main roles in the interaction between skeletal muscles, liver, bone and adipose tissues. They increase tissues sensitivity to insulin and are involved in the regulation of important metabolic processes such as carbohydrate, protein and lipid metabolism. Myokines play a significant role in the regulation of myogenesis, osteogenesis, thermogenesis, lipolysis, growth and division of muscle and nerve tissue cells, vascularization, etc. Given the fact that the expression of myokines is induced by muscle contraction, their study allows us to reveal the molecular mechanisms realizing the positive effects of physical exertion. Further studies of myokines and their mechanisms of action are necessary for the development of personalized recommendations for the physical activity of people with metabolic diseases in rehabilitation, physical therapy, medical supervision of physical education and sports.

Keywords: myokines, skeletal muscles, physical load, metabolism regulation, ergotherapy