

© Пальцын А.А., 2020

УДК 616-092

**Пальцын А.А.**

## Миокины

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»  
125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;  
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования»,  
123995, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1

Миокины – небольшие по массе пептиды, которые образуются, экспрессируются на поверхности и выделяются в кровотоки мышечными волокнами. Оказывают аутокринное, паракринное и эндокринное действие, прежде всего на мышцы. Значение миокинов для медицины определяется тем, что мышцы – самая крупная часть тела по массе и объему, что обеспечивает первую и главную для жизни функцию – движение. Все патологические процессы протекают с нарушением образования, распределения и взаимодействия миокинов с клетками – мишенями. Детализация этих процессов – тема большая и сложная. Тем не менее, уже на современном уровне знаний ориентированные на миокины медицинские практики могут быть вполне эффективны, поскольку основа их – модифицированная под конкретную задачу разумная физическая активность.

**Ключевые слова:** движение; миокины; мышцы; физические нагрузки.

**Для цитирования:** Пальцын А.А. Миокины. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 135-141.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.135-141

**Для корреспонденции:** Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила** 07.09.2019

**Принята к печати** 16.01.2019

**Опубликована** 25.02.2020

**Paltsyn A.A.**

## Myokines

Institute of General Pathology and Pathophysiology,  
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia;  
Russian Medical Academy of Postgraduate Education,  
Barrikadnaya Str. 2/1, Moscow 125315, Russia

Myokines are low-molecular-weight peptides that are formed, expressed on the surface, and secreted into the bloodstream by muscle fibers. They have autocrine, paracrine and endocrine effects, especially on muscles. Significance of myokines for medicine is determined by the fact that muscles are the largest part of the body by their mass and volume and provide the first and the most vitally important function, the movement. All pathological processes are associated with violations of myokine formation, distribution, and interaction with target cells. Providing a deep insight into these processes is a big and complex topic. Nevertheless, at the current level of knowledge, myokine-oriented medical practices can be quite effective since these practices are based on reasonable physical activity adjusted to a specific task.

**Keywords:** movement; myokines; muscle; physical exercise.

**For citation:** Paltsyn A.A. Myokines. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2020; 64(1): 135-141. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.135-141

**For correspondence:** Paltsyn A.A., e-mail: lrrp@mail.ru

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 07.09.2019

**Accepted** 16.01.2020

**Published** 25.02.2020

Миокины — небольшие по массе пептиды, которые образуются, экспрессируются на поверхности и выделяются в кровоток мышечными волокнами. Они не способны проникать через липидный бислой клеточной поверхности и могут влиять на клетку-мишень, только через соответствующий рецептор. Оказывают аутокринное, паракринное и эндокринное действие в малых концентрациях, примерно в тысячу раз меньших, чем гормоны.

Миокины занимают особое положение среди цитокинов и это положение должно учитываться и использоваться медициной. Мышцы составляют около 30% массы тела у женщин и около 40% у мужчин. У человека, выполняющего интенсивную силовую нагрузку, масса мышц может превышать половину массы тела. Функцию этой огромной «железы внутренней секреции» легче регулировать медицинскими приемами и образом жизни индивида, сравнительно с другими железами.

Организм приспосабливается к физическим нагрузкам увеличением массы мышц. Этот процесс усиливается при высоком содержании белка в пище. Уменьшение мышечной массы происходит при недостаточном питании, раке, диабете, сердечной недостаточности, ВИЧ-инфекции, хронической обструктивной болезни легких, старости [1]. Мышцы — главный резервуар белка в организме. За счет уменьшения их массы поддерживается концентрация аминокислот в кровотоке при стрессе, голодании, болезни. Предельные случаи такого поддержания гомеостаза приводят к кахексии и смерти. Аэробные — продолжительные, субмаксимальные по усилиям нагрузки (распил дров, ходьба, бег, велосипед, плавание) увеличивают выносливость и способствуют формированию медленной, красной, богатой миоглобином, мышечной ткани I типа с большим числом сосудов и митохондрий в волокнах. Анаэробные — кратковременные, максимальные по силе нагрузки (все виды поднятия тяжестей в труде и спорте) создают мышцы II типа: быстрые, обеспечивающие большие по силе, но кратковременные, с быстрым утомлением, как следствие анаэробности, «взрывные» усилия.

Одним из механизмов многообразной и неразрывной связи жизни с движением является образование в мышцах при любом виде нагрузки миокинов. Число уже известных миокинов измеряется многими сотнями и, несомненно, будет с каждым годом возрастать. Расскажу только о некоторых, наиболее интересных, на мой, конечно, не бесспорный взгляд.

Исследование, проведенное на добровольцах, показало, что физические нагрузки активируют транс-

крипцию PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ ) — важного регулятора биогенеза и функции митохондрий [2, 3]. Посредством мышечного PGC-1 $\alpha$  осуществляются и возвращаются к норме при отклонении от неё, такие жизненно-важные процессы, как газообмен, оксидативный стресс, воспаление, экспрессия TNF- $\alpha$ , апоптоз, аутофагия, активация протеосом, гомеостаз Ca<sup>+2</sup>, функция эндотелия и ангиогенез.

Следующий миокин — IL6. Интересна история вхождения этого вещества, некогда называвшегося интерлейкином, в сообщество миокинов. Ранее этот пептид прочно занял в науке позицию белка острой фазы воспаления, стимулятора лихорадки, нейтрофильного лейкоцитоза, В-клеточного лимфоцитоза. У дефицитных по IL6 мышей снижаются концентрации IgG и IgA. IL6 считается виновником воспалительного компонента детского энцефалита, ревматоидного артрита, метаболического синдрома [4].

Главным разработчиком миокиновой роли IL6 оказался коллектив датских ученых, возглавляемый В.К. Pedersen. Они обнаружили в 1997 г. [5], что увеличение велосипедной нагрузки у здоровых молодых мужчин сопровождается повышением в плазме содержания лимфоцитов, концентрации аспартат аминотрансферазы, аланин аминотрансферазы и IL-6. После умеренной нагрузки таких изменений не было. В тот момент авторы объяснили экспрессию IL-6 в воспалительном ключе — повреждением мышц интенсивной нагрузкой, участием в этом процессе иммунных клеток [6] и посвятили много последующих лет изучению этого маленького белка, создав, по сути, миокиновую часть современных знаний об этом веществе. Группа В.К. Pedersen опубликовала и продолжает публиковать по этой теме десятки работ. В частности, уже в 2000 г. появилась статья [7] о том, что белок острой фазы воспаления IL-6 оказался миокином с выраженным *противовоспалительным* действием. Он стимулирует продукцию противовоспалительных цитокинов, подавляет синтез TNF $\alpha$  [8]. Концентрация IL-6 в плазме повышается пропорционально аэробной нагрузке — скорости бега марафонцев. А предполагаемая ранее связь концентрации IL-6 в плазме с повреждением мышц не подтвердилась [7]. Концентрация IL-6 в плазме определяется массой, участвующей в движении мускулатуры, спецификой, интенсивностью и продолжительностью нагрузки. Максимум регистрируется в конце периода работы или вскоре после него и может 100-кратно превышать уровень покоя [9]. Авторы выполнили необходимый контроль на возможность не мышечного, а «моноцитарного» происхождения подь-

ема концентрации ИЛ-6 и нашли, что нагрузки не меняют содержание ИЛ-6 в моноцитах и даже могут его снижать [10]. Еще одним доказательством того, что ИЛ-6 – миокин оказалось определение содержания в мышцах человека ИЛ-6 mRNA. Крайне низкое в покое, оно увеличивалось через 30 мин после включения нагрузки и могло стократно возрасти, как и содержание самого ИЛ-6.

Эндокринная роль мышечного ИЛ-6 была доказана группой В.К. Pedersen путем измерения в крови концентрации ИЛ-6 в бедренных артериях и вене работающей ноги. Нагрузка повышала общую концентрацию миокина, но в крови, оттекающей от работающих мышц (в вене) концентрация ИЛ-6 была в 17 раз выше, чем в артерии [11].

Вскоре после надежного доказательства права ИЛ-6 называться миокином датские ученые обнаружили, что у этого многоликого пептида не меньше прав и на титул – нейротрофин. Измеряя его концентрацию в лучевой артерии и яремной вене при длительной нагрузке в велоэргометре у молодых мужчин ( $27 \pm 2$  года) регистрировали повышение концентрации в вене, т.е. образование ИЛ-6 мозгом [12]. Это наблюдение подтверждается и развивается анализом содержания ИЛ-6 mRNA в гиппокампе мышей, которое увеличилось в 2-3 раза после физической нагрузки [13].

Мышцы не только создают ИЛ-6, но и являются его мишенью (аутокринный эффект). Он вызывает гипертрофию мышц и миогенез, стимулируя пролиферацию миогенных стволовых клеток, их дифференцировку и слияние в мышечные трубочки с последующим образованием мышечных волокон [14]. Мышечный ИЛ-6 оказывает противовоспалительный эффект, а синтезируемый макрофагами ИЛ-6 становится классическим провоспалительным цитокином с острым или хроническим эффектом. Различия функции определяются микроокружением [15].

Педантизма ради, отмечаю, что ИЛ-6 не уникальное вещество, а представитель семейства сходных по структуре и функции белков. Эта черта характерна для большинства заполняющих научную литературу «факторов». Описание каждого из группы однотипных цитокинов невозможно. В этом случае уже сегодня тяготящая мозг избыточность сведений полностью бы «затромбировала» каналы информации и обернулась её стазом. Перегруженность памяти затрудняет комбинирование элементами памяти. Поэтому я упоминаю здесь лишь общую для всего семейства черту – передачу сигнала в клетку через трансмембранный белок CD130.

В 1997 г. в журнале Nature появилась статья McPherron и соавт. [16] об открытии у мышей ещё

одного представителя семейства трансформирующих факторов роста бета (TGF- $\beta$ ), названного авторами growth/differentiation factor-8 (GDF-8), а позже ставшего под названием миостатин популярным в медицине а, еще больше, в спорте и культуризме. Мышцы с выключенным геном GDF-8 оказались значительно крупнее животных дикого типа и отличались меньшим содержанием жира. Мышцы мутантных животных были в 2-3 раза больше за счет гиперплазии и гипертрофии волокон. Так авторы установили, что GDF-8 (ныне миостатин) – негативный регулятор роста скелетных мышц. Неудивительно, что эти результаты пробуждают мечту избавляться от вредоносного, не эстетичного жира и приобретать здоровье, силу и красоту тела снижением экспрессии миостатина. Принципиальная осуществимость такой мечты была доказана в работе с гончими собаками породы уиппет [17]. Стандартный фенотип этих собак, гомозиготных по содержанию миостатина представляется стройными, худощавыми, даже астеничными животными, бегающими очень быстро. Гетерозиготы, с мутацией лишь в одном аллеле миостатина и сохранении в другом, не утрачивают стройность, но приобретают более развитую мускулатуру, гармоничное, атлетическое телосложение. Бегают ещё быстрее, чем гомозиготы по миостатину. Гомозиготы по отсутствию миостатина – массивные, сильные животные с переразвитой мускулатурой. Выглядят не гончими, а бойцовыми. Бегают медленно, часто имеют уродства.

Описан пример генетической мутации с потерей функции миостатина у человека [18]. Подтверждено генетическим анализом. У профессиональной спортсменки (спринтер) родился мальчик с неестественно рельефной для новорожденного мускулатурой (особенно ног), но абсолютно нормального во всех прочих отношениях. В 4,5 года этот мальчик был здоров и держал в вытянутых руках 3-х-килограммовые гантели. Похоже, что мутация была наследственной. Дед матери – дорожный рабочий поднимал бордюрные камни, весом 330 фунтов. Есть и другие примеры благотворного влияния на мускулатуру мутаций в гене миостатина. Многочисленны попытки (здесь не обсуждаемые) использования этого эффекта в спорте и фитнесе.

Кроме всех достоинств сильного тела снижение концентрации миостатина уменьшает накопление жира и улучшает метаболизм глюкозы [19], что открывает перспективу лечения ожирения и диабета. Однако путь от полученного в эксперименте факта до его использования в практической медицине оказался длинным, изобилующем неожиданностями и до сих пор не пройденным. История продвижения в практику знаний о

миостатине повторила историю многих привлекательных в первом появлении научных данных, оказывающихся при дальнейшем изучении трудными или недоступными для современных техник их реализации. Данные о возрастной динамике содержания миостатина не укладываются в схему обратной пропорциональности с развитием мышц. На эффект миостатина не меньше, чем его концентрация влияет чувствительность его рецепторов. В фитнесе большую популярность приобрел антагонист миостатина (блокатор его рецепторов) фоллистатин. Но это препарат с выраженными побочными действиями его широкое применение ради эффектной фотографии и сиюминутного силового рекорда не представляет интереса для медицины. Не обнаружилось и прямой связи между содержанием и активностью миостатина. Выявились сложности в определении концентрации и регуляции посттрансляционной активности [20].

Ситуация с миостатином типичный случай взаимодействия человека с природой. Наши медицинские действия, как и любые другие вмешательства в окружающую среду: хозяйственные, технические происходят, и всегда будут происходить, в условиях недостаточного знания объекта, на который мы пытаемся воздействовать. Мы узнали одну закономерность: меньше миостатина – больше мышц. И конечно достигли бы успеха, если бы эта закономерность была не частным эффектом, а полным, исчерпывающим отражением роли миостатина в организме. Однако, участие миостатина не только в регуляции объема и силы мышц, но и в других процессах обуславливает то, что он сегодня не аптечный препарат, а лишь объект дальнейшего изучения. На пути такого изучения был найден связывающий миостатин протеогликан с высоким содержанием лейцина – декорин. Его секреция работающей мышцей выдает его миокиновую сущность и возможность миокин – опосредованного влияния на обширный список возрастных и обменных патологий [21]. Обнаружена способность декорина ингибировать рост нескольких линий гепатомы [22]. Присутствие декорина в глазных каплях существенно увеличивало скорость реэпителизации в модели органной культуры [23].

Содержание декорина оказалось важным прогностическим биомаркером для пациентов с саркомой периферических нервных оболочек. При экспрессии декорина 5-летний срок выживания был у 78,57% больных, а у декорин-негативных больных только 18,75% ( $p=0,0014$ ) [24].

Наиболее популярный миокин – нейротрофический фактор мозга – BDNF. Он, хотя и фактор мозга,

всё же истинный миокин, поскольку его можно обнаружить после электрической стимуляции изолированной мышцы [25]. Выяснили, что у местного, «мышечно-созданного» BDNF, есть и местная, мышечная задача: регенерация и дифференцировка миобластов [26].

Гораздо длиннее известный сегодня список функций, выполняемых BDNF, который синтезируется при физических нагрузках в мозге. Роль и значение BDNF обусловлены его связью с серотонин-эргической системой мозга и, следовательно, участием в регуляции многих состояний и форм поведения – гомеостаза глюкозы и липидного метаболизма, сна и бодрствования, настроения, способности к физическим нагрузкам, агрессивности, сексуальности, стресс устойчивости, нейроэндокринной регуляции, склонности к депрессии и суициду. BDNF оказывает выраженное стимулирующее влияние на нейропластичность и нейрогенез. Наибольшие концентрации BDNF находят в неокортексе, гиппокампе, мозжечке, миндалине [27].

Интересны результаты шведско-американского коллектива ученых, сравнившего содержание BDNF в сыворотке здоровых 70-летних людей (58% женщин) после 35 минутной физической или когнитивной нагрузки. Все занятия повышали содержание BDNF, но двигательная нагрузка значительно больше [28].

Задачи, созданного мышечной работой BDNF, в мозге многочисленны. Например, он играет ключевую роль в обучении и памяти. В рандомизированном исследовании [29] пожилых людей (средний возраст 67,6 года) было обнаружено, что аэробные нагрузки в течение года увеличивали объем гиппокампа на 2%, тогда как без нагрузок он уменьшается за это время на 1-2%. У тренирующихся повышалось содержание BDNF в сыворотке, улучшалась память.

Результаты этой работы приобрели большую популярность (785 цитирований к 11.08.2019) и развитие, в котором мне кажется интересной статья из Магдебурга [30]. Авторы сравнили нейропластические эффекты двух видов физической активности (спорт или танцы) одинаковых по продолжительности сеанса у людей в возрасте 63-80 лет. Срок воздействия – 18 мес. В обеих группах отмечено улучшение внимания и вербальной памяти. Однако, у танцоров было выше содержание BDNF в плазме, объем прецентральной извилины и парагиппокампальной извилины (МПИ). В спортивной группе изменения этих объемов были или отрицательны или не достоверны. Авторы объясняют результат тем, что у танцоров физическая нагрузка совмещалась с когнитивной. На мой взгляд, эмоциональная составляющая танца могла иметь, по крайней

мере, не меньшее значение, чем когнитивная. В недавно опубликованном исследовании греческих авторов [31] 130 человек старше 60 лет (средний возраст 67) танцевали в течение 32 нед 2 раза в неделю по 75 мин. Перед началом и после окончания исследования участники прошли испытания во многих двигательных тестах и показали существенное улучшение силы, гибкости, ловкости, баланса. И, что очень важно, у стариков улучшалось самочувствие и самостоятельность, и повышалась самооценка.

Связь BDNF с серотонином трудно не заметить. Наибольшее внимание в литературе обращается на положительное влияние того и другого на настроение и, как следствие, на ментальное и физическое здоровье, на повышение содержания серотонина и BDNF физическими нагрузками. На непростой для науки вопрос: серотонин влияет на настроение или настроение на серотонин томские студенты ответили по первому варианту и иногда употребляют серотонин с целью испытать удовольствие [32]. Возможно, что в этом случае студенты наслаждаются не серотонином, а BDNF — то же веществом с ярким положительным эмоциональным эффектом. На модели острого психологического стресса у крыс представлены данные, указывающие на регуляцию серотонином экспрессии BDNF [33].

Число известных сегодня миокинов таково, что даже их перечисление многократно превысит разрешаемые журналами объемы статей. Поэтому ограничившись представленным выше скудным списком конкретных миокинов, попытаюсь изложить современное понимание значения этих веществ в медицине. Прибегну к традиционному приему — помощи классика. В учении о миокинах это сделать легко — здесь приоритет и авторитет В.К. Pedersen общеизвестны и неоспоримы. В конце 2015 г. он в соавторстве с В. Saltin опубликовал большую (72 страницы) статью: «Упражнения как лекарства — основания рекомендовать физические нагрузки для лечения 26 различных хронических болезней» [34]. В числе болезней названы практически все современные незаразные пандемии: депрессия, тревожность, стресс, шизофрения, деменция, болезнь Паркинсона, множественный склероз, ожирение, гиперлипидемия, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, диабет 1 и 2 типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, муковисцидоз, остеоартрит, остеопороз, ревматоидный артрит, рак. Авторы приводят данные по патогенезу болезней, имеющие сведения о терапевтическом действии нагрузок, обсуждают доказанные и предполагаемые меха-

низмы такого действия, показания и противопоказания назначения нагрузок, сопоставляются данные о количественных и качественных характеристиках нагрузок и полученных результатах лечения и дают конкретные рекомендации по программе упражнений соответственно состоянию пациента. Приведенным выше списком заболеваний, включающим, почти всю неинфекционную патологию человека, облегчаемую и устраняемую движением, убедительно выражено медицинское значение миокинов.

Впечатление от названия и первой страницы этой статьи (с вышеприведенным списком болезней), ещё до прочтения всего текста, озадачивает читателя, привыкшего к интерьеру современных аптек — арсенала медицины. Как можно тысячи этих красивых и дорогих коробочек заменить парой ржавых гантелей? Но напоминая себе, что Вселенная это «всего лишь» материя и движение, заставляет принимать статью вполне серьёзно.

### Литература

1. Furrer R., Handschin C. Muscle wasting diseases: novel targets and treatments. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2018; 59 315–39.
2. Pilegaard H., Saltin B., Neufer P. D. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 $\alpha$  gene in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 2003; 546: 851–8.
3. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2011; 1: 3–19.
4. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$ , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003; 278: 45777–84.
5. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen T L, MacLean DA, and Pedersen BK. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol.* 1997 Mar 15; 499(Pt 3): 833–41.
6. Nehlsen-Canarella SL, Fagoaga OR, Nieman DC. Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running. *J Appl Physiol* 1997, 82: 1662–7.
7. Ostrowski K., Schjerling P., Pedersen B.K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans—effect of intensity of exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000; 83 512–5.
8. Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans.* 2007; 035: 1295–7.
9. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008; Oct; 88(4): 1379–406.
10. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF- $\alpha$  levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 280: C769–C774.
11. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen B.K. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal

- muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000 Nov 15; 529(Pt 1): 237–42.
12. Nybo L, Nielsen B, Pedersen BK, Møller K, Secher NH. Interleukin-6 release from the human brain during prolonged exercise. *J Physiol.* 2002 Aug 1; 542(Pt 3): 991–5.
  13. Rasmussen P, Vedel JC, Olesen J, Adser H, Pedersen MV, Hart E et al. In humans IL-6 is released from the brain during and after exercise and paralleled by enhanced IL-6 mRNA expression in the hippocampus of mice. *Acta Physiol (Oxf).* 2011 Apr; 201(4): 475–82.
  14. Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J.* 2013 Sep; 280(17): 4131–48.
  15. Pedersen, B.K. and Febbraio, M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 1379–406.
  16. 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; 387: 83–90.
  17. Mosher DS, Quignon P, Bustamante CD, Sutter NB, Mellersh CS, Parker HG et al. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS Genet.* 2007 May 25; 3(5): e79.
  18. Schuelke M1, Wagner KR, Stolz LE, Hübner C, Riebel T, Kömen W et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med.* 2004 Jun 24; 350(26): 2682–8.
  19. Lee S.J., Lee Y.S., Zimmers T.A., Soleimani A., Matzuk M.M., Tsuchida K. et al. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol Endocrinol.* 2010; Oct; 24(10): 1998–2008.
  20. White T.A., LeBrasseur N.K. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges - a mini-review. *Gerontology.* 2014; 60(4): 289–93.
  21. Kanzleiter T, Rath M, Görgens SW, Jensen J, Tangen DS, Kolnes AJ et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Jul 25; 450(2): 1089–94.
  22. Horváth Z, Reszegi A, Szilák L, Dankó T, Kovalszky I, Baghy K. Tumor-specific inhibitory action of decorin on different hepatoma cell lines. *Cell Signal.* 2019 Oct; 62: 109354.
  23. Chouhan G, Moakes RJA, Esmaili M3, Hill LJ, deCogan F, Hardwicke J et al. A self-healing hydrogel eye drop for the sustained delivery of decorin to prevent corneal scarring. *Biomaterials.* 2019 Jul; 210: 41–50. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.013. Epub 2019 Apr 20.
  24. Jia X, Chen C, Chen L, Yu C, Kondo T Decorin as a prognostic biomarker in patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncol Lett.* 2019 Mar; 17(3): 3517–22.
  25. Matthews V B., Astrom M.B., Chan M.H., Bruce C.R., Krabbe K.S., Prelovsek O., et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 2009; 52 1409–14183522.
  26. Clow C., Jasmin B. J. Brain-derived neurotrophic factor regulates satellite cell differentiation and skeletal muscle regeneration. *Mol. Biol. Cell* 2010; 21 2182–2190.
  27. Benarroch, E.E. Brain derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology*, 2015; 84: 1693–704.
  28. 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.* 2017; 55(2): 645–65.
  29. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L., et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108: 3017–30227.
  30. Müller P, Rehfeld K, Schmicker M, Hökelmann A, Dordevic M, Lessmann V et al. Evolution of Neuroplasticity in Response to Physical Activity in Old Age: The Case for Dancing. *Front Aging Neurosci.* 2017; Mar 14; 9: 56.
  31. Douka S, Zilidou VI, Lilou O, Manou V Traditional Dance Improves the Physical Fitness and Well-Being of the Elderly. *Front Aging Neurosci.* 2019; Apr 5; 11:75.
  32. Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Ветлугина Т.П., Фомина В.Г., Батухтина Е.И. и др. Антитела к нейромедиаторам – возможные биомаркеры предрасположенности к аддиктивному поведению. *Патогенез.* 2014; (3): 16–9.
  33. De-guo Jiang, Shi-li Jin, Gong-ying Li, Qing-qing Li, Zhi-ruo Li, Hong-xia Ma et al. Serotonin regulates brain-derived neurotrophic factor expression in select brain regions during acute psychological stress. *Neural Regen Res.* 2016; Sep; 11(9): 1471–9.
  34. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015 Dec; 25 Suppl 3: 1–72.

## References

1. Furrer R., Handschin C. Muscle wasting diseases: novel targets and treatments. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2018; 59: 315–39.
2. Pilegaard H., Saltin B., Neuffer P.D. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 $\alpha$  gene in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 2003; 546: 851–8.
3. Lukyanova L.D. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Patologicheskaya Fiziolgiya i Eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2011; 1: 3–19. (in Russian)
4. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$ , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003; 278: 45777–84.
5. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, and Pedersen BK. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol.* 1997 Mar 15; 499(Pt 3): 833–41.
6. Nehlsen-Canarella SL, Fagoaga OR, Nieman DC. Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running. *J Appl Physiol.* 1997; 82: 1662–7.
7. Ostrowski K., Schjerling P., Pedersen B. K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans—effect of intensity of exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000; 83: 512–5.
8. Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans.* 2007; 035: 1295–7.
9. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008; Oct; 88(4): 1379–406.
10. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF- $\alpha$  levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 280: 769–74.

11. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen B. K. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*. 2000 Nov 15; 529(Pt 1): 237–42.
12. Nybo L, Nielsen B, Pedersen BK, Møller K, Secher NH. Interleukin-6 release from the human brain during prolonged exercise. *J Physiol*. 2002 Aug 1; 542(Pt 3): 991–5.
13. Rasmussen P, Vedel JC, Olesen J, Adser H, Pedersen MV, Hart E et al. In humans IL-6 is released from the brain during and after exercise and paralleled by enhanced IL-6 mRNA expression in the hippocampus of mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011 Apr; 201(4): 475–82.
14. Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J*. 2013 Sep; 280(17): 4131–48.
15. Pedersen, B.K. and Febbraio, M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev*. 2008; 88, 1379–406.
16. 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; 387: 83–90.
17. Mosher DS, Quignon P, Bustamante CD, Sutter NB, Mellers CS, Parker HG et al. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS Genet*. 2007 May 25; 3(5): e79.
18. Schuelke MI, Wagner KR, Stolz LE, Hübner C, Riebel T, Kömen W et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24; 350(26): 2682–8.
19. Lee S.J., Lee Y.S., Zimmers T.A., Soleimani A., Matzuk M.M., Tsuchida K. et al. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol Endocrinol*. 2010; Oct; 24(10): 1998–2008.
20. White T.A., LeBrasseur N.K. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges - a mini-review. *Gerontology*. 2014; 60(4): 289–93.
21. Kanzleiter T, Rath M, Görgens SW, Jensen J, Tangen DS, Kolnes AJ et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jul 25; 450(2): 1089–94.
22. Horváth Z, Reszegi A, Szilák L, Dankó T, Kovalszky I, Baghy K. Tumor-specific inhibitory action of decorin on different hepatoma cell lines. *Cell Signal*. 2019 Oct; 62: 109354.
23. Chouhan G, Moakes RJA, Esmaeili M3, Hill LJ, deCogan F, Hardwicke J et al. A self-healing hydrogel eye drop for the sustained delivery of decorin to prevent corneal scarring. *Biomaterials*. 2019 Jul; 210: 41–50. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.013. Epub 2019 Apr 20.
24. Jia X, Chen C, Chen L, Yu C, Kondo T Decorin as a prognostic biomarker in patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncol Lett*. 2019 Mar; 17(3): 3517–22.
25. Matthews V. B., Astrom M. B., Chan M. H., Bruce C. R., Krabbe K. S., Prelovsek O., et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009; 52 1409–14183522.
26. Clow C., Jasmin B.J. Brain-derived neurotrophic factor regulates satellite cell differentiation and skeletal muscle regeneration. *Mol. Biol. Cell*. 2010; 21: 2182–90.
27. Benarroch, E.E. Brain derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology*. 2015; 84: 1693–704.
28. 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*. 2017; 55(2): 645–65.
29. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L., et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108; 3017–30227.
30. Müller P, Rehfeld K, Schmicker M, Hökelmann A, Dordevic M, Lessmann V et al. Evolution of Neuroplasticity in Response to Physical Activity in Old Age: The Case for Dancing. *Front Aging Neurosci*. 2017; Mar 14; 9: 56.
31. Douka S, Zilidou V, Lilou O, Manou V Traditional Dance Improves the Physical Fitness and Well-Being of the Elderly. *Front Aging Neurosci*. 2019; Apr 5; 11: 75.
32. Davydova T.V., Vetrile L.A., Nevidimova T.I., Vetlugina T.P., Fomina V.G., Batukhtina E.I. et al. Antibodies to neuromediators – possible biomarkers to addictive behavior. *Patogenes [Pathogenesis]*. 2014; 12(3): 16–9. (In Russian)
33. De-guo Jiang, Shi-li Jin, Gong-ying Li, Qing-qing Li, Zhi-ruo Li, Hong-xia Ma et al. Serotonin regulates brain-derived neurotrophic factor expression in select brain regions during acute psychological stress. *Neural Regen Res*. 2016; Sep; 11(9): 1471–9.
34. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Dec; 25 Suppl 3: 1–72.

#### Сведения об авторах:

**Пальцин Александр Александрович**, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр. НИИОПП; проф. каф. общей патологии и патофизиологии РМАНПО, лауреат Государственной премии СССР.