

Laboratorinė medicina.
2022, t. 24, Nr. 1(91), p. 53–58.

Miokinių bei kitų griaučių raumenų fizinio krūvio metu išskiriamų biologiškai veiklių medžiagų reikšmė įvairioms organizmo funkcijoms

Elvira Malyško¹
Valerija Jablonskienė¹
Rūta Dadelienė²
Vaiva Hendrixson¹

Santrauka

Įvadas. Pastarąjį dešimtmetį moksliniuose straipsniuose pateikiama vis daugiau duomenų apie miokinus, kurie yra svarbūs vertinant gliukozės ir lipidų apykaitą, rudojo riebalinio audinio ir endotelio ląstelių funkciją, naviko genezę, neurogenezę ir daugelį kitų organizmo procesų. Tyrimai rodo, kad fizinio krūvio metu iš griaučių skersaruožių raumenų išsiskiriantys miokinai dalyvauja reguliuojant ląstelių imunines reakcijas, uždegimą, medžiagų apykaitos ir kitus procesus. Pastaruoju metu miokinių tyrimai sulaukė didelio mokslininkų susidomėjimo būtent dėl galimos teigiamos miokinių įtakos organizmo metabolinėms funkcijoms, potencialiai sumažinančioms įvairių lėtinių ligų – antrojo tipo cukrinio diabeto, aterosklerozės ar metabolinio sindromo riziką. Mokslininkai ieško miokinių „dozės“ ir poveikio sąsajų mechanizmų, padėsiančių geriau suprasti su žmogaus sveikata bei sveiku senėjimu susijusius procesus, o tai galėtų reikšmingai prisidėti prie lėtinių ligų prevencijos gerinimo.

Tikslas. Pasitelkus mokslinės literatūros analizę apibendrinti duomenis apie molekulinį žymenų sąsajas su individualiu atsaku į įvairaus pobūdžio fizinį krūvį bei miokinių svarbą asmens sveikatai. Apžvelgti fiziologinius miokinių įtakos asmens sveikatai bei lėtinių neinfekcinių ligų prevencijai mechanizmus. Ieškoti galimų tolesnių ir išsamesnių tyrimų kryptių siekiant nustatyti, kaip fizinis krūvis siejasi su veiksmingu, savalaikiu asmens sveikatos stiprinimu ir gerina pacientų reabilitacijos rezultatus.

Darbo metodika. Mokslinės literatūros duomenų bazėje „PubMed“ buvo ieškoma per pastaruosius 10 metų pristatytų publikacijų, o esant būtinybei įtraukta ir į šį laikotarpį nepatenkančių publikacijų. Remiantis šiomis publikacijomis buvo parengta literatūros apžvalga, leidžianti įgyvendinti išsikelto darbo tikslą bei uždavinius.

Išvados. Įvairaus intensyvumo ir trukmės fizinio krūvio poveikis priklauso ne tik nuo amžiaus, lyties, genetinių veiksnių, fizinio aktyvumo pobūdžio, dirbančių raumenų specifikos ir darbo pobūdžio, kūno sudėties ir bendrosios sveikatos, bet ir nuo molekulinį žymenų – miokinių, adipokinių ir hepatokinių dinamikos fizinio krūvio metu.

Reikšminiai žodžiai: miokinai, adipokinai, hepatokinai, molekuliniai žymenys, fizinis krūvis.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: elvira.malysko@mf.vu.lt

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Sveikatos mokslų instituto Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos katedra

Department of Rehabilitation, Physical and Sports Medicine, Institute of Health Science, Faculty of Medicine, Vilnius University

IVADAS

Per pastaruosius dešimtmečius nustatyta, kad griaučių raumenys, ypač fizinio krūvio metu, veikia kaip endokrininis organas, galintis gaminti ir į kraują išsiskirti daugybę tokių biologškai veiklių medžiagų kaip miokinaai. Miokinaai atlieka autokrininę funkciją reguliuodami raumenų apykaitą, taip pat parakrininę bei endokrininę reguliavimo funkciją kituose organuose ir audiniuose, pavyzdžiui, kauluose, riebaliniame audinyje, smegenyse, kepenyse ir kt. Todėl akivaizdu, kad šios biologškai aktyvios medžiagos veikia visus žmogaus kūno organus, stiprina jų darbingumą, sveikatą ir siejamos su atsparumu įvairioms lėtinėms ligoms: neurodegeneracinėms, metaboliniam sindromui, širdies ir kraujagyslių, griaučių raumenų ligoms, vėžiui ir kitoms [1–17]. Endokrininių savybių turi riebalų ir kepenų audiniai, gaminantys adipokinus ir hepatokinus. Svarbu suprasti ne tik kiekvieno atskiros molekulinio žymens fiziologinį veikimą, bet ir pabrėžti, kad miokinaai, adipokinaai, hepatokinaai organizme veikia sąveikaudami kartu ir gali turėti tiek teigiamą, tiek neigiamą poveikį organizmo funkcijoms [13, 18]. Miokinių, adipokinių ir hepatokinių išsiskyrimą dirbant raumenims skatina vienas iš streso rodiklių – energijos trūkumas [19–22]. Mokslininkai, ieškodami palankiausio sveikatai fizinio krūvio, dažniausiai tiria specifinį jėgos ir aerobinės ištvermės krūvio poveikį žmogaus organizmui [8, 23–26].

Tyrimai rodo, kad sveika mityba, fizinis aktyvumas ir kūno svorio mažėjimas gali užkirsti kelią daugeliui metabolinių ligų ar sumažinti jų sukeltą komplikaciją. Fizinio aktyvumo trūkumas siejamas su atsparumu insulinui, o tai lemia nefiziologinį visceralinių riebalų kaupimąsi, taip pat didina riebalų sandarumą kepenyse ir raumenyse [27]. Asmenys, turintys antsvorio, išskiria daugiau uždegimą skatinančių adipokinių nei asmenys, kurių svoris yra normalus, dėl to sutrinka imuninis atsakas ir padidėja polinkis sirgti uždegiminėmis ir infekcinėmis ligomis [18]. Sėdimas gyvenimo būdas ir mažas fizinis aktyvumas yra kenksmingas sveikatai, gali sukelti nuovargį, blogą nuotaiką, lėtinį uždegimą, didina tikimybę progresuoti daugybei ligų [21, 22, 28–30]. Asmenys, kurių darbas susijęs su mažu fizinio aktyvumu, patiria didesnę stresą, o tai yra svarbus širdies ir kraujagyslių ligų, metabolinio sindromo rizikos veiksnys [3]. Pakankamas fizinis aktyvumas gerina sveikatą, mažina daug-

lio lėtinių ligų išsivystymo riziką, gerina savijautą, didina protinį darbingumą, stiprina imuninę sistemą, didina atsparumą stresui [28, 31–35]. Naujausi tyrimai rodo, kad susitraukiant griaučių raumenims į kraują išsiskiria miokinaai (citokinaai ir kiti mažos molekulinės masės (~5–20 kDa) baltymai), kurie yra svarbūs visų žmogaus organų veiklai, gerina jų darbingumą ir siejasi su bendrąja sveikata bei atsparumu įvairioms ligoms [1–5, 7, 9, 10]. Miokinaai yra raumenų ir visų kitų organizmo sistemų ryšių mediatoriai, kurie pasižymi vietiniu ar endokrininiu poveikiu, darančiu įtaką raumenų skaidulų metabolizmui, lemiančių hipertrofiją ir atliekančių nemažai kitų svarbių funkcijų [7]. Nustatyta, kad miokinaai lemia energijos homeostazę, stimuliuoja mitochondrijų biogenezę ir funkcijas, dalyvauja medžiagų apykaitoje ir imuniniame atsake.

Šiuolaikiniai moksliniai fizinio aktyvumo tyrimai yra plataus masto ir apima genetinius, proteominius ir metabolominius tyrimus [17, 3, 5, 7, 11, 36–41]. Vis labiau pasaulio tyrėjai domisi ir bando nustatyti, kaip vyksta savotiška komunikacija tarp žmogaus organizmo audinių, organų ir ląstelių, atliekant įvairius fizinius pratimus. Manoma, kad pagrindiniai „komunikatoriai“ yra genai ir tokie molekuliniai kraujo žymenys kaip miokinaai, adipokinaai bei hepatokinaai. Svarbu yra suprasti, kaip žymenys koreliuoja su raumenų darbingumu, kurį apibūdina raumenų išvystoma jėga bei atsparumas nuovargiui, ir su kognityvine smegenų funkcija [42]. Manoma, kad ateities fundamentalūs miokinių tyrimai leis aiškiau suprasti fizinių pratimų poveikio mechanizmus bei individualių fizinių pratimų „dozių“ parinkimą įvairių lėtinių ligų, ypač neurodegeneracinių, uždegiminių procesų, nutukimo ir metabolinio sindromo bei ankstyvo senėjimo prevencijos ir gydymo bei sveikimo eigos gerinimo tikslu. Terminas „dozė“ pabrėžia tikslumą skiriant arba rekomenduojant pacientams fizinį krūvį kaip vaistą ir nurodo fizinės apkrovos pobūdį, apimtį, trukmę ir intensyvumą. Nuo 2000 m. Švedijoje veikia fizinio aktyvumo skatinimo modelis ir vartojama sąvoka „fizinio aktyvumo receptas“ (angl. *Physical activity on prescription*) [43]. Lietuva kartu su kitomis devyniomis Europos Sąjungos valstybėmis dalyvauja minėtame Švedijos koordinuojamame projekte „EUPAP – fizinio aktyvumo receptas“ (angl. *A European Physical Activity on Prescription Model*). Šiame projekte sveikatos priežiūros specialistai (gydytojas dietologas, kineziterapeutas ir kt.) kartu

su pacientu įvertina jo esamą fizinį aktyvumą ir aptaria galimybes jį padidinti [44].

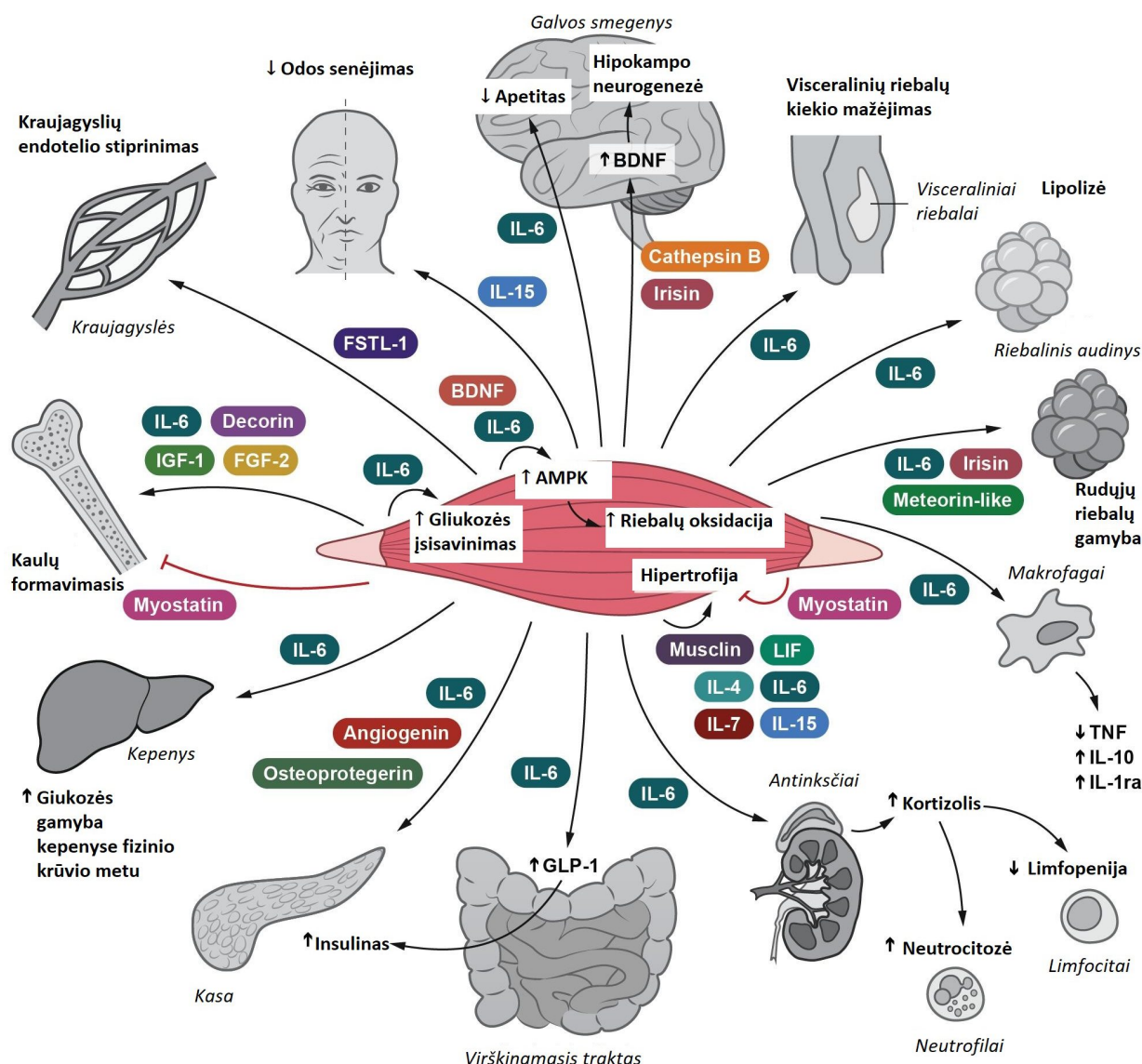
MIOKINŲ FUNKCIJOS

Mokslininkai jau yra identifikavę daugybę miokinių. Visi jie yra savitai svarbūs žmogaus organizmui ir atlieka svarbias funkcijas (pav.). Vertinant fizinio aktyvumo ypatumus, dažniausiai tiriami šie miokinaai: smegenų neurotrofinis faktorius (angl. *brain-derived neurotrophic factor*, koduoja *BDNF* genas), -amino sviesto rūgštis (angl. -aminoisobutyric acid, BAIBA), interleukinaai (ypač IL-6, IL-10, IL-15), lizosomų cisteinas – kathepsinas B (angl. *Cathepsin B*), mio-nektinas (angl. *Myonectin* or *C1q/TNF-related protein isoform 15*, koduoja *CTRP15* genas), onkostatinas M (angl. *Oncostatin M*, koduoja *OSM* genas), irisinas (koduoja *FNDC5* genas), osteonektinas (koduoja *SPARC* genas), folistatinas (angl. *follistatin*, koduoja *FST* genas), mios-tatinas (koduoja *MSTC* genas), laktatas, TNF (angl. *tumor necrosis factor alpha*, koduoja *TNFA* genų šeimą). Kiti žinomi medžiagų apykaitos ir kitiems procesams svarbūs miokinaai: FGF-2 – fibroblastų augimo faktorius 2; FGF-21 – fibroblastų augimo faktorius 21; FSTL-1 – su folistatinu susijęs baltymas 1; GLP-1 – į gliukagoną panašus peptidas 1; IGF-1 – į insuliną panašus augimo faktorius 1; LIF – leukemiją slopinantis faktorius; TGF- β , transformuojantis augimo faktorius [9, 10, 13, 18, 28, 45].

BDNF, irisinas, IL-6, kathepsinas B, IGF-1 ir laktatas veikia galvos smegenis, stimuliuoja neurogenę ir angiogenę. Jie yra siejami su smegenų vystymosi procesais bei su įvairaus amžiaus asmenų galvos smegenų neurofiziologiniais procesais ir kognityviu darbingumu. IL-6 ir BDNF stimuliuoja 5'-AMP aktyvuotos proteinkinazės (AMPK) aktyvaciją, taigi ir riebalų oksidaciją [9, 10, 29, 46, 47].

Nustatyta, kad osteonektinas, onkostatinas M ir IL-16 slopina vėžinių ląstelių augimą [38, 48].

IL-6 yra daugiausia žinomas dėl savo poveikio reguliuojant lipidų ir gliukozės apykaitą [10]. Tyrimai rodo, kad treniruoto žmogaus raumenyse yra padidėjęs IL-6 receptorių kiekis, o tai reiškia, kad raumenų jautrumas IL-6 padidėja nuosekliai treniruojantis [13]. Gerai žinoma, kad IL-6 didina bazinį gliukozės pasisavinimą ir gliukozės nešiklių GLUT4 translokaciją, be to, padidina insulino stimuliuojamą gliukozės pasisavinimą organizme [49], slopina



Pav. **Miokinių funkcijos** [10]
Fig. **Functions of myokines** [10]

apetitą ir skatina lipolizę, taip pat padeda mažinti visceralinių riebalų kiekį. IL-6, irisinas ir meteorinas dalyvauja keičiant baltojo riebalinio audinio fenotipą į rudąjį. IL-6 skatina GLP-1 išsiskyrimą žarnyno L ląstelėse, todėl padidėja insulino sekrecija. IL-6 pasižymi uždegimą malšinančiu poveikiu slopinamas TNF gamybą ir skatindamas IL-1 ir IL-10 gamybą, taip pat didina kortizolio susidarymą, todėl pasireiškia neutrocitozė ir limfopenija [10].

IL-15 stabdo odos senėjimą. IL-6, dekorinas, FGF-2 ir IGF-1 teigiamai veikia kaulų formavimąsi. Miostatinas neigiamai veikia kaulų formavimąsi. Muskulinas, LIF, IL-4, IL-6, IL-7 ir IL-15 dalyvauja skatinant raumenų hipertrofiją, o miostatinas ją slopina [10].

FSTL-1 palankiai veikia endotelio funkcijas ir skatina aterosklerozinių kraujagyslių revaskuliarizaciją. Osteoprotegerinas, angiogeninas ir IL-6 apsaugo kasos beta ląsteles nuo uždegiminių citokinų [10].

PGC-1 atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant ląstelių energijos apykaitą. PGC-1 yra siejamas su nutukimo, metabolinio sindromo, antrojo tipo cukrinio diabeto, kardiomiopatijos ir neurodegeneracinių ligų etiopatogeneze [50].

Adipokinais gali kontroliuoti lipidų apykaitą ir paveikti jautrumą insulinui, apetitą, fibrogenę ir riebalų kaupimąsi kepenyse. Leptinas ir adiponektinas yra klasikiniai adipokinais, turintys didelę reikšmę nutukimo ir metabolinių sutrikimų patogenezei [18]. Adiponektinas yra gausiausiai adipocitų išskiriamas peptidas, kuris dalyvauja reguliuojant gliukozės lygį. Adiponektino trūkumas turi įtakos nutukimui, medžiagų apykaitos sutrikimams, širdies ir kraujagyslių ligoms. Tyrimai rodo, kad adiponektinas skatina ląstelių jautrumą insulinui, turi uždegimą slopinančių ir antioksidacinių savybių, mažina kūno svorį [51].

Adropinas yra labiausiai su širdies ir kraujagyslių ligų etiopatogeneze su-

sijęs hepatokinas. Jis skatina kapiliarų formavimąsi, mažina kraujagyslių pralaidumą ir TNF- sukeltą apoptozę. Adropinas padidina azoto oksido sintezę ir apsaugo kraujagyslių endotelį. Fizinio krūvio metu adropino kiekis kraujotakoje didėja, jis mažina aterosklerozės riziką dėl uždegimą slopinančių savybių [52].

MIOKINŲ VEIKIMO MECHANIZMAS

Daugelio miokinių molekulinis veikimo mechanizmas dar yra tiriamas ir tikslinamas. Kokie miokinais pasigamina griaučių skersaruožuose raumenyse, priklauso nuo raumenų aktyvumo, judėjimo intensyvumo ir intervalų, pavyzdžiui, osteonektinas po aerobinio fizinio krūvio išsiskiria iš raumenų ir dalyvauja tarpląstelinėje sąveikoje bei ląstelių diferenciacijoje [53]. Be to, griaučių skersaruožio raumens susi-

traukimas yra būtina sąlyga, inicijuojanti kitas poveikio grandis – ištraukia viduląsteliniai ir užląsteliniai signaliniai keliai, o metabolinio stimulo poveikis pasireiškia ne tik raumenyse, bet ir kituose organuose ar audiniuose, pavyzdžiui, neseniai atrastas miokinas – irisinas – stimuliuoja su raumenų augimu (hipertrofija) susijusių genų raišką ir reguliuoja medžiagų apykaitą, adipocitų diferenciaciją, termogenezę, mitochondrijų biogenezę, taip pat skatina kaulų augimą, apsaugo kepenis nuo riebalų kaupimosi ir stimuliuoja kognityvines funkcijas [54]. Metabolinių kelių lygmenyje veikia savi reguliacijos mechanizmai. Miokinais dažniausiai veikia per receptorių – prisijungę prie receptoriaus, sukelia molekulinį procesų kaskadą. Manoma, kad miokinų (pvz. irisino, miostatino) funkciją reguliuoja tokie transkripcijos veiksniai, kaip peroksisomų proliferatoriaus aktyvinto receptoriaus (PPAR)-koaktyvatorius-1 (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1* (PGC-1)), koduoja *PPARGC1A* genas ir kiti PPAR genų reguliatorių atstovai [50]. Metabolinių kelių reguliatoriai dažniausiai randami genų grupėse kaip PPAR šeima ir jie reguliuoja kitų genų raišką.

MIOKINAI IR FIZINIS AKTYVUMAS

Sporto fiziologijoje vis labiau populiarėja audinių išskiriamų žymenų tarpusavio sąveikos fizinio krūvio metu tyrimai. Naujas požiūris leidžia iš naujo įvertinti fizinio krūvio naudą organizmui, nors jau seniai yra nustatyta, kad dėl treniruočių griaučių raumenyse ir riebaliniame audinyje pagerėjusi medžiagų apykaita yra svarbi pati savaime. Dar iki atrandant miokinus buvo nustatytas svarbus fizinio aktyvumo poveikis organizmui. Miokinais suteikė naują pagrindą suprasti molekulinis mechanizmas, kuriais grindžiamas teigiamas fizinio krūvio treniruočių poveikis sergamumui ir mirtingumui mažinti. Literatūroje yra aprašomos įvairių miokinų specifinės savybės reguliuojant medžiagų apykaitą, tačiau vis dar trūksta informacijos, kaip veikia kiekvienas miokinas ir kaip šie miokinais veikia kartu [13, 55]. Miokinų, adipokinų bei hepatokino molekuliniai tyrimai gali padėti suprasti, kodėl tarp kūno skersaruožių raumenų ir kitų audinių vyksta intensyvi tarpusavio sąveika, ir atskleisti naujus būdus, kaip gydyti lėtines ligas, susijusias su nejudriu gyvenimo būdu.

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijose dėl fizinio ak-

tyvumo pobūdžio dominuoja aerobiniai ir jėgos fiziniai pratimai [28, 29]. Tačiau šiuo metu vis populiaresnės tampa didelio intensyvumo treniruočių (angl. *high intensity training*, HIT), kurios yra taikomos tiek sveikiems žmonėms, tiek reabilitacijos skyrių pacientams. HIT treniruočių ypatybė yra ta, kad jų metu per trumpą laiką tarp efektyviai treniruojama daug žmogaus kūno raumenų [36, 56, 57]. Personalizuotos medicinos požiūriu, labai trūksta informacijos ir įrodymais grįstų rekomendacijų, koks turi būti fizinio krūvio rūšies, trukmės ir miokinų koncentracijos kraujyje ryšys. Tiek aerobinio fizinio krūvio, tiek jėgos fizinio krūvio bei HIT treniruočių optimalios individualios „dozės“ dar nėra nustatytos. Trūksta įrodymų, kaip genai, miokinais, adipokinais, hepatokinais reaguoja į skirtingą pratimų rūši, intensyvumą ir trukmę. Be to, nėra iki galo aišku, kaip tarpusavyje sąveikauja šie molekuliniai žymenys dėl įvairaus intensyvumo ir trukmės fizinių krūvių ir atsigauant po jų, koks yra miokinų poveikis organizmui atsižvelgiant į laiko trukmę (angl. *time-course*) ir nuo ko tai priklauso, kaip ilgai miokinais ir kitos molekulės po fizinio krūvio išlieka organizme. Fundamentalūs tyrimai leistų aiškiau suprasti fizinių pratimų poveikio mechanizmus bei individualų pratimų „dozių“ parinkimą, užkertant kelią daugybei lėtinių ligų, ypač neurodegeneracinėms ligoms, uždegiminiams procesams, nutukimui ir metaboliniam sindromui.

Nepaisant daugelio mokslinių tyrimų, susijusių su fizinio aktyvumo poveikio mechanizmais organizmo darbui ir sveikatai, iki šiol neišku, kokie yra įvairių miokinų molekulinis ir genetinis veikimo mechanizmai bei miokinų „dozės“ ir poveikio sąsajų mechanizmai, priklausomai nuo žmogaus amžiaus, lyties, genetinių veiksnių, fizinio krūvio intensyvumo ir trukmės (vienartinis ar daugkartinis krūvis), fizinio aktyvumo pobūdžio (aerobinio ar anaerobinio vyraujančio darbų), dirbančių greitųjų ar lėtųjų griaučių skersaruožių raumenų skaidulų, raumenų darbo pobūdžio (jėgos ar ištvėrmės krūvis), raumenų treniruotumo, kūno sudėties ir bendrosios sveikatos (medžiagų apykaitos ir hormonų pusiausvyros). Visapusiškos skirtingo pobūdžio fizinio aktyvumo, fizinės sveikatos, molekulinio, genetinio ir psichofiziologinio žymenų sąsajos dar nėra pakankamai gerai ištirtos.

Lietuvoje šiuo metu kai kurie miokinų signalinio kelio (MSTN ir PPAR šeimos genų reguliatorių) genetiniai žymenys buvo tirti profesionalių spor-

tininkų grupėje. Nustatyta sportininkų genotipų (pagal genetinius žymenys) sąsaja su fizinio pajėgumo fenotipu [8, 25]. Tokie tyrimai patvirtina genetinių veiksnių įtaką žmogaus sportiniam potencialui ir prisideda prie pasaulyje vykdomų tyrimų. Nors jau pradėti tirti genų reguliatorių variantai, kurie siejami su energijos homeostaze ir metabolizmu Lietuvos elito sportininkų grupėje, tačiau žmogaus genomo variacija yra daug sudėtingesnė, nei manyta, o fizinis žmogaus pajėgumas ir raumenų adaptacija prie fizinių krūvių yra lemiamą daugelio genetinių ir negenetinių aplinkos veiksnių. Todėl šios srities tyrimai turi būti tęsiami.

MIOKINAI IR SVEIKAS SENĖJIMAS

Žinių apie miokinų poveikį sveikam senėjimui vis dar stinga. Senėjimas lemia griaučių raumenų pokyčius, kurie dažnai baigiasi raumenų atrofija. Nėra iki galo aišku, koks ryšys yra tarp miokinų sekrecijos greičio ir žmogaus amžiaus. Padidėjęs senstančių raumenų sarkolemos membranos pralaidumas gali lemti didesnę miokinų išsiskyrimą. Naujausi tyrimai parodė priešingai: su amžiumi miokinų išsiskyrimas mažėja. Tačiau fizinis aktyvumas skatina miokinų išsiskyrimą ir palankiai veikia organizmo funkcijas [29]. Literatūros duomenimis, reguliariai treniruojantis padaugėja BDNF ir kitų miokinų kraujo serume, tai lemia bendrą žmogaus fizinę ir psichologinę sveikatą, ligų prevenciją ir yra susiję su sveiku senėjimu bei ilgaamžiškumu [19, 55]. Daugiau atliekamų fizinio krūvio sukeltų miokinų funkcijų tyrimų leistų nustatyti metabolinius procesus, susijusius su sveiku senėjimu, todėl galėtų reikšmingai prisidėti prie lėtinių ligų prevencijos gerinimo. Svarbu atsižvelgti į molekulinį žymenų sąsajas su individualiu atsaku į įvairaus pobūdžio fizinį krūvį bei miokinų svarbą asmens sveikatai, o individualus molekulinis profilis leistų sudaryti veiksmingą sveikatos stiprinimo programą.

IŠVADOS

Miokinais – naujai identifikuoti žymenys, svarbūs tyrinėjant gliukozės ir lipidų metabolizmą, rudojo riebalinio audinio ir endotelio ląstelių funkcijas, naviko genezę, neurogenezę bei daug kitų organizme vykstančių procesų. Naujausi tyrimai rodo, kad fizinio krūvio metu iš griaučių skersaruožių raumenų išsiskyrę miokinais dalyvauja re-

guliuojant ląstelių imuninį atsaką, uždegiminius ir metabolinius procesus. Pastaruoju metu miokinių tyrimai sulaukė didelio mokslininkų dėmesio būtent dėl galimos teigiamos miokinių įtakos uždegimą slopinantiems procesams ir organizmo metabolinėms funkcijoms, potencialiai sumažinančioms įvairių lėtinių ligų – antrojo tipo cukrinio diabeto, aterosklerozės ar metabolinio sindromo riziką. Miokinių funkcijų tyrimas galėtų būti pravar-

tus identifikuojant jų sąsajas su uždegimą slopinančiais ir metaboliniais organizmo procesais, siekiant įvertinti fizinio krūvio metu išsiskyrusių miokinių įtaką asmens sveikatos būklei ir gerinant metabolinio sindromo, diabeto, kardiovaskulinių, neurodegeneracinių ir kitų lėtinių ligų prevenciją bei užtikrinant sveiką senėjimą.

Tai nauja, Lietuvoje mažai nagrinėta, išsamesnių tyrimų reikalaujanti sritis, siekiant identifiкуoti naujus fi-

ziologinius žymenis (iš griaučių skersaruožių raumenų fizinio aktyvumo metu išsiskyrusius miokinus), įvertinti jų sąsajas su specifinėmis imuninėmis ir metabolinėmis organizmo funkcijomis ir pasiūlyti efektyvesnius lėtinių, su gyvenimo būdu susijusių būklių, pvz. metabolinio sindromo, prevencijos algoritmus. ♦

Gauta: 2022 02 22
Priimta spaudai: 2022 03 30

Summary

THE INFLUENCE OF MYOKINES AND OTHER BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES SECRETED DURING EXERCISE ON VARIOUS BODILY FUNCTIONS

Elvira Malyško, Valerija Jablonskienė, Rūta Dadelienė, Vaiva Hendrixson

Background. Over the past decade, scientific articles have been providing more and more information about myokines, which are important for glucose and lipid metabolism, brown fat and endothelial cell functioning, tumorigenesis, neurogenesis, and a range of other bodily processes. Recent studies have shown that myokines released from skeletal striated muscle during exercise are involved in the regulation of cellular immune responses, inflammation, and metabolic processes. Recently, the role of myokines in healthy ageing has attracted a lot of scientific interest due to their potential beneficial effects on anti-inflammatory processes and the body's metabolic functions, potentially lowering the risk of a

number of chronic diseases such as type 2 diabetes, atherosclerosis, and metabolic syndrome. Investigation of exercise-induced myokine functions could help to identify metabolic processes involved in healthy ageing, and could therefore enable a significant contribution to improving prevention of chronic diseases.

Aim. To describe the association of molecular markers with individual responses to different types of exercise and the role of myokines in personal health by using a review of the scientific literature. To review the physiological mechanisms by which myokines influence personal health and the prevention of chronic non-infectious diseases. Explore possible avenues for further and more comprehensive research to

determine how exercise relates to effective, timely personal health improvement and enhances the results of the rehabilitation of patients.

Material and methods. The PubMed database of scientific literature was searched for publications presented in the last 10 years and, if necessary, for publications outside this period. These publications were used as a basis for the preparation of a review of the literature that would enable the aim and objectives of the paper to be achieved.

Results. The effects of exercise of varying intensity and duration depend not only on age, gender, genetic factors, type and nature of the physical activity, specificity of the muscles involved, body composition, and general health, but also on the dynamics of the molecular markers myokines, adipokines and hepatokines during exercise.

Keywords: myokines, adipokines, hepatokines, molecular markers, physical activity.

LITERATŪRA

- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(8): 457–65.
- Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 2013; 3(3): 1337–62.
- Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell* 2014; 159(4): 738–49.
- Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25(Suppl 3): 1–72.
- Karstoft K, Pedersen BK. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(4): 270–5.
- Skurvydas A, Verbickas V, Eimantas N, Baranauskiene N, Cernych M, Skrodeniene E, et al. Psychological and physiological biomarkers of neuromuscular fatigue after two bouts of sprint interval exercise. *Front Psychol* 2017; 8: 2282.
- Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metab* 2018; 27(1): 10–21.
- Verbickas V, Kamandulis S, Snieckus A, Venckunas T, Baranauskiene N, Brazaitis M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 response to high-volume mechanically demanding exercise. *Muscle Nerve* 2018; 57(1): E46–51.
- Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(7): 383–92.
- Bay ML, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: focus on immunometabolism. *Front Physiol* 2020; 11: 567881.
- Kwon JH, Moon KM, Min KW. Exercise-induced myokines can explain the importance of physical activity in the elderly: an overview. *Healthcare (Basel)* 2020; 8(4): 378.
- Sanford JA, Nogiec CD, Lindholm ME, Adkins JN, Amar D, Dasari S, et al. Molecular Transducers of Physical Activity Consortium (MoTrPAC): mapping the dynamic responses to exercise. *Cell* 2020; 181(7): 1464–74.
- Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev* 2020; 41(4): 594–609.
- Yang YR, Kwon KS. Potential roles of exercise-induced plasma metabolites linking exercise to health benefits. *Front Physiol* 2020; 11: 602748.
- Ma J, Chen K. The role of Irisin in multiorgan protection. *Mol Biol Rep* 2021; 48(1): 763–72.
- Nay K, Smiles WJ, Kaiser J, McAloon LM, Loh K, Galic S, et al. Molecular mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on brain function and neurological disorders. *Int J Mol Sci* 2021; 22(8): 4052.
- Gubert C, Hannan AJ. Exercise mimetics: harnessing the therapeutic effects of physical activity. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20(11): 862–79.
- 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.
- Neufer PD, Bamman MM, Muoio DM, Bouchard C, Cooper DM, Goodpaster BH, et al. Understanding the cellular and molecular mechanisms of physical activity-induced health benefits. *Cell Metab* 2015; 22(1): 4–11.
- McGee SL, Hargreaves M. Exercise adaptations: molecular mechanisms and

- potential targets for therapeutic benefit. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16(9): 495–505.
21. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2541–51.
22. Cunnane SC, Trushina E, Morland C, Prigione A, Casadesus G, Andrews ZB, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19(9): 609–33.
23. Wyckelsma VL, Venckunas T, Brazaitis M, Gastaldello S, Snieckus A, Eimantas N, et al. Vitamin C and E treatment blunts sprint interval training-induced changes in inflammatory mediator-, calcium-, and mitochondria-related signaling in recreationally active elderly humans. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(9): 879.
24. Schlittler M, Neyroud D, Tanga C, Zanou N, Kamandulis S, Skurvydas A, et al. Three weeks of sprint interval training improved high-intensity cycling performance and limited ryanodine receptor modifications in recreationally active human subjects. *Eur J Appl Physiol* 2019; 119(9): 1951–8.
25. Skurvydas A, Mamkus G, Kamandulis S, Dudonienė V, Valanciene D, Westerblad H. Mechanisms of force depression caused by different types of physical exercise studied by direct electrical stimulation of human quadriceps muscle. *Eur J Appl Physiol* 2016; 116(11–12): 2215–24.
26. Schlittler M, Gojny M, Agudelo LZ, Venckunas T, Brazaitis M, Skurvydas A, et al. Endurance exercise increases skeletal muscle kynurenine aminotransferases and plasma kynurenic acid in humans. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 310(10): C836–40.
27. Galaviz IK, Venkat Narayan KM, Lobelo F, et al. Lifestyle and the prevention of type 2 diabetes: a status report. *Am J Lifestyle Med* 2015; 12(1): 47–20.
28. Burtscher J, Millet GP, Place N, Kayser B, Zanou N. The muscle-brain axis and neurodegenerative diseases: the key role of mitochondria in exercise-induced neuroprotection. *Int J Mol Sci* 2021; 22(12): 6479.
29. de Sousa Fernandes MS, Ordônio TF, Santos GCJ, Santos LER, Calazans CT, Gomes DA, et al. Effects of physical exercise on neuroplasticity and brain function: a systematic review in human and animal studies. *Neural Plast* 2020; 2020: 8856621.
30. de Azevedo KPM, de Oliveira VH, Medeiros GCBS, Mata ÁNS, García DÁ, Martínez DG, et al. The effects of exercise on BDNF levels in adolescents: a systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(17): 6056.
31. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Rueggsegger GN, Toedebusch RG. Role of inactivity in chronic diseases: evolutionary insight and pathophysiological mechanisms. *Physiol Rev* 2017; 97(4): 1351–402.
32. Chekroud SR, Gueorguieva R, Zheutlin AB, Paulus M, Krumholz HM, Krystal JH, Chekroud AM. Association between physical exercise and mental health in 1·2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(9): 739–46.
33. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020; 54(24): 1451–62.
34. Atakan MM, Li Y, Koşar ŞN, Turnagöl HH, Yan X. Evidence-based effects of high-intensity interval training on exercise capacity and health: a review with historical perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(13): 7201.
35. Amar D, Lindholm ME, Norrbom J, Wheeler MT, Rivas MA, Ashley EA. Time trajectories in the transcriptomic response to exercise – a meta-analysis. *Nat Commun* 2021; 12(1): 3471.
36. Flori L, Testai L, Calderone V. The “irisin system”: from biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives. *Life Sci* 2020; 267: 118954.
37. Hampel H, Nisticò R, Seyfried NT, Levey AI, Modeste E, Lemerrier P, et al. Omics sciences for systems biology in Alzheimer’s disease: state-of-the-art of the evidence. *Ageing Res Rev* 2021; 69: 101346.
38. Hong BS, Lee KP. A systematic review of the biological mechanisms linking physical activity and breast cancer. *Phys Act Nutr* 2020; 24(3): 25–31.
39. Jodeiri Farshbaf M, Alviña K. Multiple roles in neuroprotection for the exercise derived myokine irisin. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 649929.
40. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol* 2017; 18(8): e457–71.
41. Lavín-Pérez AM, Collado-Mateo D, Mayo X, Liguori G, Humphreys L, Copeland RJ, et al. Effects of high-intensity training on the quality of life of cancer patients and survivors: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 15089.
42. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 2017; 390(10113): 2643–54.
43. Joelsson M, Lundqvist S, Larsson MEH. Tailored physical activity on prescription with follow-ups improved motivation and physical activity levels. A qualitative study of a 5-year Swedish primary care intervention. *Scand J Prim Health Care* 2020; 38(4): 399–410.
44. <https://www.eupap.org/news/new-eupap-office-opened-lithuania>
45. Lee B, Shin M, Park Y, Won SY, Cho KS. Physical exercise-induced myokines in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5795.
46. Sui SX, Williams LJ, Holloway-Kew KL, Hyde NK, Pasco JA. Skeletal muscle health and cognitive function: a narrative review. *Int J Mol Sci* 2020; 22(1): 255.
47. Pesce M, Ballerini P, Paolucci T, Puca I, Farzaei MH, Patrino A. Irisin and autophagy: first update. *Int J Mol Sci* 2020; 21(20): 7587.
48. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metab* 2018; 27(1): 10–21.
49. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2006; 55(10): 2688–97.
50. Liu C, Lin JD. PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2011; 43(4): 248–57.
51. Nguyen TMD. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology. *Int J Prev Med* 2020; 11:136.
52. Mushala BAS, Scott I. Adropin: a hepatokine modulator of vascular function and cardiac fuel metabolism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021; 320(1): H238–44.
53. Saucedo Marquez CM, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 119(12): 1363–73.
54. Buscemi S, Corleo D, Buscemi C, Giordano C. Does irisin bring bad news or good news? *Eat Weight Disord* 2018; 23: 431–42.
55. Delezie J, Handschin C. Endocrine crosstalk between skeletal muscle and the brain. *Front Neurol* 2018; 9: 698.
56. Ekellund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019; 366: 14570.
57. Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, Ballard RM, Bloodgood B, Conroy DE, et al. Physical activity, cognition, and brain outcomes: a review of the 2018 physical activity guidelines. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(6): 1242–51.