

РОЛЬ МИОКИНОВ В МЕЖТКАНЕВОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ И РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.Т. ЦОРИЕВ, Ж.Е. БЕЛАЯ, Л.Я. РОЖИНСКАЯ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Цориев Тимур Тамерланович – аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий

Белая Жанна Евгеньевна – заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий – д.м.н.

Рожинская Людмила Яковлевна – главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, д.м.н., профессор

В скелетных мышцах при физической нагрузке вырабатываются гормонально активные вещества – миокины, действующие как паракринно (в самих мышцах), так и по принципу эндокринной регуляции (в жировой ткани, печени, стенках сосудов, эпителиальных покровах и т.д.). Они оказывают разнообразные эффекты на ткани-мишени, как правило, регулируя метаболические процессы (углеводный и липидный обмен, рост и деление клеток нервной ткани и эндотелия сосудов и пр.). Изучение миокинов представляет большой интерес для специалистов разных областей медицины, особенно эндокринологов, ввиду вовлеченности миокинов в патогенез абдоминального и висцерального ожирения, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний – компонентов метаболического синдрома. Для врача-клинициста наиболее важна возможность использования в перспективе сигнальных путей миокинов для диагностики и лечения вышеуказанных заболеваний, а также некоторых других широко распространенных патологий.



ВВЕДЕНИЕ

Миокины – это цитокины, а также пептиды с небольшой молекулярной массой (5–20 кДа) и протеогликаны, которые продуцируются и высвобождаются миоцитами в ответ на мышечное сокращение и обладают способностью к аутокринной, паракринной и эндокринной регуляции метаболизма в других тканях [1]. Открытие миокинов позволило отнести мышцы к неклассической железе внутренней секреции по аналогии с костной и жировой тканью [2]. Сигнальные пути, через которые оказывают свои эффекты миокины, вовлечены в патогенез многих социально-значимых заболеваний: абдоминальное ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные патологии, рак толстой кишки и рак молочной железы. Эти нозологии весьма распространены среди пожилых людей, часто сопровождаются гиподинамией и возрастными инволютивными изменениями костной, мышечной и соединительной ткани [3].

Можно предположить, что гиподинамия и, как следствие, снижение секреции биологически активных миокинов вносит свой вклад в развитие и поддержание патологических механизмов целого ряда заболеваний. Все это позволило Pedersen et al. не только утвердить положение о мышце как об эндокринном органе [4], но и выдвинуть концепцию «морбидомы» (в оригинале – «diseasome») – нозологического кластера, имеющего в своей основе персистенцию хронического низкоактивного воспаления, которая является общей чертой патогенеза сахарного диабета, ожирения, атеросклероза, нейродегенеративных поражений, а также некоторых злокачественных опухолей [5].

Протективный эффект физических упражнений в отношении различных заболеваний, ассоциированных с хроническим низкоактивным воспалением, может в некоторой степени быть приписан противовоспалительному эффекту регулярных нагрузок. Он в долгосрочной перспективе может быть опосредован через снижение массы висцерального жира и/или стимуляцию противовоспалительной среды в тканях при каждом эпизоде физических нагрузок. Открытие миокинов и принципов их продукции и высвобождения в кровотоке предоставляет концептуальную основу для понимания механизмов, посредством которых физическая

нагрузка влияет на метаболизм и вызывает противовоспалительные эффекты.

Необходимо отметить, что продукция миокинов была установлена не только в мышечной ткани, но и в подкожной клетчатке, лимфоидных органах, нервной ткани и даже в клетках аденомы гипофиза [6]. Это представляет значительный интерес для ученых, так как может способствовать объяснению тех патологических изменений, что происходят в мышцах в ходе гормонально обусловленных заболеваний.

Итак, для всего множества известных на сегодняшний день миокинов существует два основных пути реализации своего биологического действия: по аналогии с гормонами, выделяясь при мышечных сокращениях в кровь, оказывать специфические эффекты преимущественно на висцеральный жир и другие ткани, или местно в тех же самых мышцах через паракринные механизмы, оказывать эффекты на внутриклеточные сигнальные пути. Если рассматривать совокупность всех скелетных мышц в организме как единое целое, можно представить себе огромный потенциал мускулатуры в управлении метаболизмом и функциями других органов посредством миокинов. Далее более подробно будет рассказано об эффектах некоторых из них.

ИНТЕРЛЕЙКИН-6: МИОКИН-ПРОТОТИП

Первым обнаруженным и наиболее изученным миокином является цитокин рецептора gp130 интерлейкин-6 (ИЛ-6) [4]. Указанием на то, что ИЛ-6 – это именно миокин, стало 100-кратное его увеличение в циркулирующей крови в ходе физических упражнений. Доказательство продукции ИЛ-6 скелетными мышцами в процессе физической активности вновь привлекло внимание к метаболической роли ИЛ-6. С одной стороны, ИЛ-6 в значительной степени продуцируется и высвобождается в посленагрузочном периоде, когда действие инсулина усилено, но с другой стороны, ИЛ-6 также связан с ожирением и сниженным действием инсулина вследствие инсулинорезистентности [4]. Как бы то ни было, в ряде исследований в течение последних 10 лет было показано, что в ответ на сокращение мышечные волокна (и I, и II типа) экспрессируют ИЛ-6, который последовательно проявляет свои эффекты как в самой мыш-

це, так и, высвобождаясь в кровоток, в других органах, оказывая гормоноподобное действие. В мышечной ткани ИЛ-6 действует через гомодимер $gp130R\beta/IL-6Ra$, что приводит к активации АМФ-зависимой протеинкиназы и/или фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-киназы) и усилению захвата глюкозы и окисления жиров. ИЛ-6 может также проявлять эндокринное действие, повышая продукцию глюкозы в печени при физической нагрузке или липолиз в жировой ткани [7, 8]. Доказательством того, что ИЛ-6 затрудняет накопление жира в подкожной клетчатке, является развитие ожирения у мышей с блокированным ИЛ-6 [9]. Несмотря на то, что нет достоверных доказательств специфических эффектов ИЛ-6 на массу висцерального жира, он играет важную роль в энергетическом обмене.

В печени ИЛ-6 усиливает глюконеогенез в ходе физических упражнений [10], напрямую активируя ответственные за это гены – фосфоенолпируваткарбоксикиназу (PEPCK) и глюкозо-6-фосфатазу (G6Pase) [11]. Вероятно, ИЛ-6 оказывает влияние и на функцию поджелудочной железы, совместно с некоторыми другими миокинами стимулируя пролиферацию и глюкозоопосредованную секрецию инсулина β -клетками [12, 13]. Наконец, инъекции ИЛ-6, как и его повышенный вследствие физических упражнений уровень, продемонстрировали способность увеличивать секрецию глюкагонподобного пептида 1 (ГПП-1) интестинальными L-клетками и α -клетками поджелудочной железы, что также приводит к увеличению секреции инсулина [14]. Таким образом, есть взаимосвязь между скелетной мускулатурой и поджелудочной железой в контроле гликемии.

Наряду с этим было обнаружено, что плазменный уровень ИЛ-6 не только прямо коррелирует с интенсивностью физических упражнений, но и обратно пропорционален уровню глюкозы плазмы [15]. В связи с этим выдвигаются предположения об ИЛ-6 как показателе «доступности» углеводов (т.е. чувствительности к инсулину) [7, 11, 16]. То есть, ИЛ-6 в качестве эндокринного агента облегчает высвобождение энергетических субстратов из печени и жировой ткани. Более того, ИЛ-6 выполняет и другие функции, не связанные с прямым метаболическим влиянием: так, он индуцирует экспрессию в ткани печени CXCL-1 – цитокина вовлеченного в процессы ангиогенеза, воспаления, заживления ран и опухолевой прогрессии [17].

Группой исследователей (Borg et al.) [6] на примере клеточной линии человеческого гипофиза (HP75) было показано, что клетки гипофиза обладают способностью к экспрессии ИЛ-6 и его секреции. Вводимый извне ИЛ-6 в низких дозах (1 нг/мл) стимулировал, а в высоких (100 нг/мл) тормозил рост клеток. Возможно, этот эффект объясняется блокадой имеющихся рецепторов. Клеточный рост также тормозился и ИЛ-6-блокирующими антителами (подавление на $76 \pm 6,5\%$; $p < 0,0001$). Таким образом, ИЛ-6 является важным аутокринным регулятором роста клеток HP75. ИЛ-1 α и дибутирил-цАМФ стимулируют, а дексаметазон подавляет секрецию ИЛ-6. Остается неясным, оказывает ли ИЛ-6 такое же действие на клетки аденом гипофиза и есть ли различия в этом отношении между ИЛ-6 гипофизарного и мышечного происхождения.

ИРИЗИН

Открытый в 2012 г. иризин [18] является пусковым фактором трансформации белой жировой ткани в бурую (точнее, в т.н. «бежевую»), в которой «белые» адипоциты обладают фенотипом «бежевых».

За 10 лет до этого был идентифицирован коактиватор транскрипции, вовлеченный в регуляцию экспрес-

сии гена – 1 α -коактиватор PPAR- γ (PGC-1 α), который, как было показано в ряде исследований, играет критически важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы, липидов и энергии [19, 20, 21], а также (в мышинных моделях) требуется для осуществления эритропоэза [22]. Установлен факт участия PGC-1 α в патологических процессах при нарушениях, ассоциированных с ожирением – диабетом, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях [23]. У модифицированных мышей с постоянной экспрессией PGC-1 α в мышцах наблюдается устойчивость к возраст-обусловленному ожирению и диабету и удлинняется продолжительность жизни [24]. Эта находка позволяет предположить воздействие PGC-1 α , помимо эффектов в скелетных мышцах, на обмен веществ в других тканях, прежде всего в белой жировой.

В ходе определения механизмов взаимодействия между выделяющими PGC-1 α скелетными мышцами и белой жировой тканью, проводившегося на моделях диких и трансгенных (с экспрессией высоких уровней PGC-1 α) мышей, у вторых отмечено усиление экспрессии генов, кодирующих секрецию производных определенных белков, включая 5-содержащий домен фибронектина III типа (FNDC5). Продукт его протеолитического расщепления – иризин – возрастает при физических нагрузках и у мышей, и у людей. У последних уровень иризина в плазме спустя 10 недель после регулярных физических нагрузок оставались повышены в два раза по сравнению с исходными значениями.

Мышам с ожирением вводились аденовирусные частицы (вирусные векторы) со способностью к экспрессии FNDC5; у этих мышей уровни иризина в плазме в 3-4 раза превышали таковые у контрольных особей. Белая жировая ткань мышей с высокими уровнями иризина обнаруживала усиление экспрессии разобщающего белка-1 (термогенина, UCP1), характерного для бурой жировой ткани. UCP1 канализирует энергию, вырабатываемую при дыхании, на продукцию тепла. Эти изменения сопровождаются повышением расхода энергии всем телом, умеренной потерей веса и улучшением толерантности к глюкозе [18].

Вызывает интерес потенциальное существование резистентности к иризину. На этот вопрос пока нет однозначного ответа, но есть данные о редукции уровня иризина при снижении массы тела, что могло бы объясняться именно уменьшением резистентности к иризину, аналогично тому, как это происходит с инсулинорезистентностью при лечении ожирения (Рис. 1).

Таким образом, открытие Boström et al. влияния физических нагрузок (посредством иризина) на способность жировой ткани изменять фенотип (от белой к бурой) может иметь клиническое значение. Еще одним аргументом в пользу этого вывода служит идентичность структуры молекулы иризина у мышей и людей, хотя остается неизвестным, оказывает ли иризин то же самое действие на белую жировую ткань у человека, как это происходит у мышей.

Учитывая эффекты бурого жира у мышей, направленные на предотвращение ожирения и диабета, возможно, что пациенты, неспособные к физическим упражнениям вследствие тяжелых костно-мышечных или сердечно-сосудистых патологий, могли бы извлечь пользу от открытия иризина и его экзогенного введения.

МИОСТАТИН

В относительно раннем исследовании Gaussin et al. [25], а еще раньше – у Shyu et al. [26] отмечено ингибирующее воздействие миостатина на инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Миостатин выступает в данном случае в качестве кейлона (ингибитора клеточного роста, действующего по принципу отрицательной обратной связи). Его образование в кардиомиоцитах происходит в результате их

стимуляции ИРФ-1 путем повышения активности транскрипционного фактора MEF-2 и экспрессии гена миостатина. Однако для проявления своего ингибирующего действия на рост кардиомиоцитов, что могло бы препятствовать развитию кардиомиопатии при акромегалии, необходимо достижение определенной пороговой концентрации миостатина в самих клетках.

Миостатин относится к суперсемейству трансформирующих факторов роста, секретируемых в скелетных мышцах [27, 28]. Делеция в гене миостатина у мышей приводила к резкой гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон [27]. Во внеклеточном пространстве миостатин находится в связанном состоянии в виде комплекса с ингибирующим пропептидом, фоллистатином и фоллистатин-связанным геном. После расщепления комплекса металлопротеиназами активная форма миостатина может связываться с двумя типами рецепторов. В результате последовательных реакций фосфорилирования активируется белковый комплекс Smad, который проникает в ядро и воздействует на определенные таргетные гены. Миостатин отрицательно влияет на дифференцировку миобластов скелетной мускулатуры в мышечные волокна (миоциты) посредством угнетения активности миогенных bHLH-транскрипционных факторов MyoD, myf5 и миогенина [25].

ДЕКОРИН

Протеогликан декорин был описан и отнесен к миокинам сравнительно недавно, и его регуляторная функция и влияние на скелетные мышцы пока не изучено подробно. Как и прочие миокины, он образуется и высвобождается из мышц при их сокращении. Концентрация декорина в сыворотке крови возрастает в ответ на интенсивные статические физические нагрузки (упражнения с сопротивлением или отягощением). Более того, экспрессия декорина увеличивается как у мышей, так и у человека в условиях регулярных физических нагрузок. Декорин прямо связывает миостатин, в связи с чем было исследовано влияние декорина на регуляцию роста скелетных мышц [29]. Гиперэкспрессия декорина *in vivo* в скелетных мышцах мышей стимулировала образование промиогенного фактора Майти (Mighty), который блокируется миостатином. Помимо этого обнаружено, что в ответ на гиперэкспрессию декорина повышаются MyoD1 и фоллистатин – функциональные антагонисты миостатина, активирующие дифференцировку и рост мышечных волокон. Напротив, синтез мышечно-специфических убиквитинлигаз атрогина-1 и MuRF1, вовлеченных в атрофические процессы, угнетается при гиперэкспрессии декорина. Таким образом, декорин является важным звеном в восстановительных процессах, протекающих в скелетных мышцах при физических упражнениях [30].

Декорин способен также оказывать модулирующее влияние на иммунный ответ: он участвует в реализации гиперчувствительности замедленного типа (IV тип аллергических реакций по Джеллу-Кумбсу), обеспечивая миграцию лейкоцитов к первичному очагу. У декорин-негативных мышей отмечалось увеличение числа деформированных нейтрофилов с ухудшенной способностью к миграции через сосудистую стенку (вследствие повышенной адгезии к эндотелию). Изучение экспрессии цитокинов и хемокинов позволило обнаружить снижение экспрессии провоспалительного фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и повышение – адгезинов (синдекана-1 и ICAM-1). Введение декорина снижало образование синдекана-1 и оказывало прямое антиадгезивное воздействие на нейтрофилы [31].

В коже декорин участвует в образовании нитей коллагена и формировании внеклеточной среды [32].

Кроме того, декорин ингибирует рост различных типов опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* за счет взаимодействия

с рецептором эпителиального фактора роста. Эндотелиальные клетки *in vitro* обнаруживали способность к продукции декорина в условиях воспаления, а у декорин-негативных мышей выявлялось замедленное заживление ран, несмотря на усиление ангиогенеза [33], что вполне объяснимо, если помнить о роли декорина в образовании коллагена.

Наконец, дефицит декорина утяжеляет течение диабетической нефропатии у мышей [34]: в эксперименте с декорин-негативными особями со стрептозотоцин-индуцированным диабетом развивалась протеинурия, ассоциированная с усиленной экспрессией ингибитора циклин-зависимой киназы p27Kip1 в подоцитах и эпителии почечных канальцев. При этом в последнем возрастала частота клеточного апоптоза и увеличивалось количество рецепторов ИРФ-1. Эксперименты *in vitro* с использованием клеточной культуры проксимальных канальцев почек человека продемонстрировали связывание рекомбинантного декорина с рецепторами ИРФ-1 и его протективные свойства в отношении глюкозозависимого апоптоза (при гипергликемии). У мышей происходила усиленная инфильтрация почек макрофагами. Возможно, разработка терапевтических методов доставки декорина в почечную ткань или стимуляции его эндогенной продукции могут улучшить исход у пациентов с диабетической нефропатией.

ОСТЕОНЕКТИН

Остеонектин (SPARC, BM-40) – это коллаген-связывающий матрицеллюлярный (т.е. образующийся во внеклеточном матриксе) белок, регулирующий внутриклеточные динамические процессы, протеин, в значительных количествах содержащийся в костной ткани. Он является одним из основным неколлагиновыми белков костного матрикса наряду с остеокальцином и остеопонтином. Главной его функцией является влияние на процессинг проколлагена и синтез коллагеновых фибрилл ([35], показано на примере фибробластов дермы), а также дифференцировку и созревание остеобластов. Последнее подтверждается угнетением остеобластогенеза с превращением незрелых остеобластов в адипоциты [36] у остеонектин-негативных мышей. Одновременно у них может усиливаться остеокластогенез за счет повышения чувствительности к паратормону. Об этом свидетельствуют данные сравнительного исследования ответа на терапию Терипаратидом (80 мкг/кг/сут в течение 4 недель) у интактных, остеонектин-недостаточных (с отсутствием гена *SPARC* в одном аллеле) и остеонектин-негативных (с отсутствием гена *SPARC* в обоих аллелях) мышей [37]. Плотность связей в трабекулярной кости остеонектин-дефицитных мышей была существенно снижена в сравнении с интактными особями, что предполагает ослабление механических свойств костной ткани. Все мыши проявляли одинаковую реакцию на лечение Терипаратидом в отношении стимуляции остеобластов, однако с остеокластами ситуация у остеонектин-недостаточных и остеонектин-негативных особей была принципиально иной. Эрозия поверхности трабекул и количество остеокластов у остеонектин-негативных мышей на фоне Терипаратида были значительно выше, нежели в других группах. Исследования *in vitro* подтвердили, что паргормон индуцирует формирование у остеонектин-негативных мышей большего числа остеокластоподобных клеток в костном мозге в сравнении с интактными животными. Кроме того, у «нулевых» мышей на фоне терапии рекомбинантным ПТГ была усилена экспрессия мРНК RANKL в костном мозге. Однако, несмотря на это, отношение RANKL/OPG было несколько ниже именно в этой группе. Возможно, в исследовании имеет место влияние

на остеокластогенез каких-либо других факторов, помимо остеоонектина. Так или иначе, остеоонектин принимает непосредственное участие и в анаболических, и в катаболических процессах, происходящих в костной ткани, и включен в систему регуляции образования и резорбции кости в ответ на рекомбинантный (и, вероятно, нативный) ПТГ.

Следует заметить, что минерализация коллагена (инкорпорирование гидроксиапатитов в трехцепочечную структуру коллагена I типа) по-разному происходит у остеоонектин-негативных мышечных в зависимости от возраста: у молодых особей она усилена и ослабевает лишь у пожилых (возможно, свой вклад вносит общее снижение интенсивности костного ремоделирования) [38]. Участие в ней остеоонектина более чем вероятно: помимо коллаген-связывающего домена, в молекуле белка имеются еще два кальцийсвязывающих. Тем не менее, учитывая дефекты образования и формирования молекулы коллагена в отсутствие остеоонектина, повышенная минерализация костной ткани, к сожалению, не приводит к увеличению ее прочности. В литературе есть свидетельства о наличии у больных с несовершенным остеогенезом IV типа гомозиготных миссенс-мутаций в гене *SPARC* [39], в связи с чем может происходить снижение его экспрессии в фибробластах дермы и формирование неполноценной третичной структуры белка, в результате чего нарушается его связывание с коллагеном I типа, а уже это, в свою очередь, влечет изменение тройной спиральной структуры коллагена и развитие клинической картины заболевания.

SPARC (остеоонектин), подобно многим миокинам, не экспрессируется и высвобождается в кровоток лишь в мышечных волокнах; как можно было убедиться, он больше связан с костной тканью. Однако за ее пределами он осуществляет достаточно важные функции, в частности в процессе онкогенеза. Как было установлено, его экспрессия возрастает при наличии метастазов рака предстательной железы, стимулируя миграцию клеток карциномы. Однако есть данные, согласно которым наличие остеоонектина в клетках и строме опухоли может ограничивать ее развитие и прогрессию. Для определения механизмов воздействия *SPARC* на поведение клеток рака простаты Kapinas et al. [40] смоделировали матрицу *in vitro* с нативными («дикого» типа) и *SPARC*-негативными остеобластами, на которой культивировали клеточную линию PC-3 рака предстательной железы человека. Было продемонстрировано, что на матрице «дикого» типа образовывались толстые коллагеновые волокна, организованные в продольные пучки, в то время как на *SPARC*-негативной матрице они были тоньше и организовывались в случайном порядке. При этом ранее на мышечных моделях было установлено, что метастазы рака простаты в кости имели фенотип коллагеновых волокон, сходный с таковым у синтезированных на «дикий» матрице. Сама клеточная культура на «дикий» матрице продемонстрировала снижение пролиферации, большую разреженность клеток и ослабление резистентности к радиации, в отличие от линии, выращенной на *SPARC*-негативной матрице. Эти данные свидетельствуют в пользу гипотезы об угнетении *SPARC* прогрессии рака простаты, что может быть экстраполировано на всю концепцию клеточной и тканевой микросреды костных метастазов.

Влияние *SPARC* на опухолевую прогрессию в толстой кишке также было исследовано на *SPARC*-негативных мышцах [41]. Предварительно измерялся уровень циркулирующего *SPARC* у мышечных и у здоровых людей после сеанса физических упражнений; в обоих случаях он возрастал, что подтверждало его секрецию мышечной тканью. У мышечных не было обнаружено, в сравнении с контрольной груп-

пой, снижения частоты образования aberrантных крипт в слизистой толстой кишки. При регулярных физических нагрузках происходило усиление апоптоза клеток слизистой у особей с сохраненной секрецией *SPARC*. Таким образом, подтверждается предположение об ингибировании миокинами (в данном случае, *SPARC*) опухолевого роста.

Достаточно давно известно, что *SPARC* является антиангиогенным фактором роста, ингибирующим пролиферацию эндотелия. Он экспрессируется в почках при остром повреждении клубочкового аппарата или почечной интерстиции. При диабетической нефропатии у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом происходит уменьшение его секреции. Вероятнее всего, действие *SPARC* обусловлено стимуляцией выработки трансформирующего фактора роста бета (*TGF1β*) [42].

ИНТЕРЛЕЙКИН-15

Интерлейкин-15 (ИЛ-15) экспрессируется в скелетных мышцах и идентифицирован как анаболический фактор, участвующий в росте мышц. Кроме анаболического действия на скелетные мышцы *in vitro* и *in vivo*, ИЛ-15 вовлечен в обмен липидов [43]. Таким образом, доказано его участие во взаимодействии мышечной и жировой тканей.

Nielsen et al. продемонстрировали повышение уровня матричной РНК (мРНК) ИЛ-15 у человека в скелетной мышце после каждой силовой тренировки [44]. Они предположили, что ИЛ-15 может накапливаться в мышцах вследствие регулярных нагрузок. Затем была установлена отрицательная связь между плазменной концентрацией ИЛ-15 и массой жировых отложений на туловище, но не на конечностях. Наконец, в подтверждение этим данным, описано снижение массы висцерального (но не подкожного) жира при избыточной экспрессии ИЛ-15 в мышцах мышечных [45]. Quinn et al. установил, что повышенные значения циркулирующего ИЛ-15 приводили к значительному снижению количества жира в организме и увеличивали содержание минеральных веществ в костной ткани, не влияя заметно на «сухую» мышечную массу или уровни других цитокинов [46]. Хотя последняя модель представляла собой искусственную систему, тем не менее, результаты подкрепили идею, согласно которой секреция ИЛ-15 мышечной тканью может изменять массу висцерального жира, в частности, посредством эндокринных механизмов.

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР (МНФ)

Относительно недавно была признана роль мозгового нейротрофического фактора (МНФ), члена семейства нейротрофических факторов, в регуляции выживаемости, роста и жизнедеятельности нейронов [47], а также его значение для обучения и памяти [48]. Трупные препараты гиппокампа у пациентов с болезнью Альцгеймера имеют сниженную экспрессию МНФ [49], а также его низкие уровни в плазме [50]. Низкие сывороточные уровни МНФ наблюдались у пациентов с острым коронарным синдромом [51], сахарным диабетом 2 типа [52], генерализованной депрессией [53]. Хотя количество мРНК МНФ и самого белка повышается в скелетных мышцах при физической нагрузке [54], этот миокин, в отличие от рассматривавшихся ранее, не высвобождается в кровоток. Его биологические эффекты заключаются в усилении окисления жирных кислот в самих мышцах посредством АМФ-зависимого сигнального пути с постепенным снижением жировой массы [54].

ИНТЕРЛЕЙКИН-8

Интерлейкин-8 (ИЛ-8), помимо своей основной функции – хемоаттрактанта для нейтрофилов в процессе развития иммунного ответа – служит также ангиогенным фактором. Уровень ИЛ-8 в плазме возрастает при истощающих физических нагрузках, которые предполагают чрезмерные мышечные сокращения [55], но не в течение обычной физической активности [56], что дает основания считать его миокином, предположительно лишь с паракриной активностью. Предстоит уточнение его роли в обменных процессах, происходящих в мышечной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как было показано в экспериментах целый ряд положительных эффектов регулярных физических нагрузок, таких как возрастание чувствительности к инсулину, захват глюкозы, окисления жирных кислот в скелетных мышцах, хотя бы отчасти регулируются миокинами. Более того, системные эффекты миокинов вовлечены в различные немедленные и долгосрочные метаболические регуляторные механизмы в периферических органах, таких как, например, жировая ткань [57]. Накопленные данные позволяют утверждать, что миокины играют важную роль в восстановлении здоровой клеточной среды, что связано, прежде всего, с их воздействием на обмен углеводов и жировую ткань, в т. ч. висцеральную, которая, как известно, является причиной системного хронического низкоактивного воспаления и, тем самым – метаболически обусловленных патологий, таких как инсулинорезистентность, атеросклероз и злокачественные новообразования [1]. Таким образом, миокины занимают центральное место в перекрестном взаимодействии между скелетными мышцами и другими органами, а также обмену энергии в ходе и после физических нагрузок. Ввиду этого рассматривается возможность использования миокинов в качестве терапевтических агентов при различных метаболических нарушениях. По аналогии с эпигенетическими аспектами патологии скелета [58] активно изучается экспрессия генов миокинов в различных тканях, в том числе вне мышечной ткани человека.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансирование работы проводилось за счет средств гранта Президента РФ для молодых ученых МД-3332.2015.7.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Коллектив авторов подтверждает отсутствие конфликта интересов по данному исследованию в ходе его проведения и на момент подачи рукописи данной статьи в редакцию, о котором следовало сообщить.

ABSTRACT

Myokines are hormone-like acting molecules produced in skeletal muscles during and immediately after exercise. They affect both paracrine (inside the muscles themselves) and endocrine manner (in adipose tissue, liver, endothelium, skin, mucosa etc.) implementing different effects on target tissues, mainly through regulation of metabolic processes (such as glucose and lipid metabolism, growth and division of neurons and endothelial cells and others). The examination of myokines is of great interest for researchers of different medicine departments, particularly for endocrinologists, because of myokines' involvement in pathogenesis of abdominal and visceral obesity, diabetes mellitus type 2 and cardiovascular

diseases that are all the components of metabolic syndrome. The most important issue for clinicians is a possibility of future therapeutic implication of the myokine's signal pathways in treatment of widespread metabolic disorders.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pedersen BK, Åkerström TC, Nielsen AR, et al. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Sep;103(3):1093-1098. doi: 10.1152/japplphysiol.00080.2007. Epub 2007 Mar 8.
2. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., и др. Эндокринная функция костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. – 2015. – №1. – С. 28-37. [Grebennikova TA, Belaya ZhE, Tsoriev TT, et al. Endocrine function of bone tissue. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015;(1):28-37. (In Russ)]
3. Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете // *Проблемы эндокринологии*. – 2005. – Т.51. – №2. – С. 28-37. [Belaya ZhE, Smirnova OM, Dedov II. Rol' fizicheskikh nagruzok v norme i pri sakharnom diabete. (Role of exercise in health and in diabetes mellitus.) *Problemy endokrinologii*. 2005;51(2):28-37. (In Russ)]
4. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008;88:1379-1406. doi:10.1152/physrev.90100.2007.
5. Pedersen BK. The diseasesome of physical inactivity and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J Physiol*. 2009;587(Pt 23):5559-5568. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179515. Epub 2009 Sep 14. Review.
6. Borg SA, Kerry KE, Baxter L, et al. Expression of interleukin-6 and its effects on growth of HP75 pituitary tumour cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4938-4944. doi: 10.1210/jc.2002-022044.
7. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3005-3010. doi: 10.1210/jc.2002-021687.
8. Kelly M, Keller C, Avilucea PR, et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;320:449-454. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.05.188.
9. Wallenius V, Wallenius K, Åhrén B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med*. 2002;8:75-79. doi: 10.1038/nm0102-75.
10. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes*. 2004;53:1643-1648.
11. Banzet S, Koulmann N, Simler N, et al. Control of gluconeogenic genes during intense/prolonged exercise: hormone-independent effect of muscle-derived IL-6 on hepatic tissue and PEPCK mRNA. *J Appl Physiol*. 2009;107:1830-1839. doi:10.1152/japplphysiol.00739.2009.
12. Bouzakri K, Plomgaard P, Berney T, et al. Bimodal effect on pancreatic β -cells of secretory products from normal or insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes*. 2011;60:1111-1121. doi:10.2337/db10-1178.
13. Gopurappilly R, Bhande R. Can multiple intramuscular injections of mesenchymal stromal cells overcome insulin resistance offering an alternative mode of cell therapy for type 2 diabetes? *Med Hypotheses*. 2012;78:393-395. doi:10.1016/j.mehy.2011.11.021.
14. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*. 2011;17:1481-1489. doi:10.1038/nm.2513.

15. Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Nieman DC, et al. Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running. *J Appl Physiol*. 1997;82:1662–1667.
16. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24:113–119.
17. Pedersen L, Pilegaard H, Hansen J, et al. Exercise-induced liver chemokine CXCL-1 expression is linked to muscle-derived interleukin-6 expression. *J Physiol*. 2011;589:1409–1420. doi:10.1113/jphysiol.2010.200733.
18. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463–468. doi:10.1038/nature10777.
19. Uldry M, Yang W, St-Pierre J, et al. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab*. 2006 May;3(5):333–341. doi: 10.1016/j.cmet.2006.04.002.
20. Arany Z, He H, Lin J, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α controls the energy state and contractile function of cardiac muscle. *Cell Metab*. 2005 Apr;1(4):259–271. doi: 10.1016/j.cmet.2005.03.002.
21. Lin J, Wu PH, Tarr PT, et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 α null mice. *Cell*. 2004 Oct 1;119(1):121–135. doi: 10.1016/j.cell.2004.09.013.
22. Cui S, Tanabe O, Lim KC, et al. PGC-1 coactivator activity is required for murine erythropoiesis. *Mol Cell Biol*. 2014 Jun;34(11):1956–1965. doi: 10.1128/MCB.00247-14. Epub 2014 Mar 24.
23. Ma D, Li S, Lucas EK, et al. Neuronal inactivation of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) protects mice from diet-induced obesity and leads to degenerative lesions. *J Biol Chem*. 2010 Dec 10;285(50):39087–39095. doi: 10.1074/jbc.M110.151688. Epub 2010 Oct 13.
24. Rana KS, Arif M, Hill EJ, et al. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age (Dordr)*. 2014 Apr;36(2):995–1001. doi: 10.1007/s11357-014-9620-9. Epub 2014 Jan 29.
25. Gaussin V, Depre C. Myostatin, the cardiac chalone of insulin-like growth factor-1. *Cardiovasc Res*. 2005;68:347–349. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.09.007.
26. Shyu KG, Ko WH, Yang WS, et al. Insulin-like growth factor-1 mediates stretch-induced upregulation of myostatin expression in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2005;68:405–414. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.06.028.
27. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature*. 1997;387:83–90. doi: 10.1038/387083a0.
28. Sharma M, Kambadur R, Matthews K, et al. Myostatin, a transforming growth factor- β superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. *J Cell Physiol*. 1999;180:1–9. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199907)180:1<1::AID-JCP1>3.0.CO;2-V.
29. Kanzleiter T, Rath M, Görgens SW, et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jul 25;450(2):1089–1094. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.123. Epub 2014 Jul 1.
30. Karstoft K, Pedersen BK. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016 Jul;19(4):270–275. doi: 10.1097/MCO.0000000000000283.
31. Seidler DG, Mohamed NA, Bocian C, et al. The role for decorin in delayed-type hypersensitivity. *J Immunol*. 2011 Dec 1;187(11):6108–6119. doi: 10.4049/jimmunol.1100373. Epub 2011 Oct 31.
32. Kalamajski S, Oldberg A. The role of small leucine-rich proteoglycans in collagen fibrillogenesis. *Matrix Biol*. 2010 May;29(4):248–253. doi: 10.1016/j.matbio.2010.01.001. Epub 2010 Jan 18.
33. Järveläinen H, Puolakkainen P, Pakkanen S, et al. A role for decorin in cutaneous wound healing and angiogenesis. *Wound Repair Regen*. 2006 Jul-Aug;14(4):443–452. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00150.x
34. Merline R, Lazaroski S, Babelova A, et al. Decorin deficiency in diabetic mice: aggravation of nephropathy due to overexpression of profibrotic factors, enhanced apoptosis and mononuclear cell infiltration. *J Physiol Pharmacol*. 2009 Oct;60 Suppl 4:5–13.
35. Rentz TJ, Poobalarahi F, Bornstein P, et al. SPARC regulates processing of procollagen I and collagen fibrillogenesis in dermal fibroblasts. *J Biol Chem*. 2007 Jul 27;282(30):22062–22071. Epub 2007 May 23.
36. Delany AM, Kalajzic I, Bradshaw AD, et al. Osteonectin-null mutation compromises osteoblast formation, maturation, and survival. *Endocrinology*. 2003 Jun;144(6):2588–2596. doi: 10.1210/en.2002-221044
37. Machado do Reis L, Kessler CB, Adams DJ, et al. Accentuated osteoclastic response to parathyroid hormone undermines bone mass acquisition in osteonectin-null mice. *Bone*. 2008 Aug;43(2):264–273. doi: 10.1016/j.bone.2008.03.024. Epub 2008 Apr 13.
38. Boskey AL, Moore DJ, Amling M, et al. Infrared analysis of the mineral and matrix in bones of osteonectin-null mice and their wildtype controls. *J Bone Miner Res*. 2003 Jun;18(6):1005–1011. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.6.1005
39. Mendoza-Londono R, Fahiminiya S, Majewski J, et al. Recessive osteogenesis imperfecta caused by missense mutations in SPARC. *Am J Hum Genet*. 2015 Jun 4;96(6):979–985. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.04.021. Epub 2015 May 28.
40. Kapinas K, Lowther KM, Kessler CB, et al. Bone matrix osteonectin limits prostate cancer cell growth and survival. *Matrix Biol*. 2012 Jun;31(5):299–307. doi: 10.1016/j.matbio.2012.03.002. Epub 2012 Apr 16.
41. 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 Jun;62(6):882–889. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300776. Epub 2012 Jul 31.
42. Шишкин А.Н., Кирилюк Д.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек // *Нефрология*. – 2005. – Т. 9. – №2. – С. 16–22. [Shishkin AN, Kirilyuk DV. Endothelial dysfunction in patients with progressive renal disease. *Nephrology*. 2005;9(2):16–22. (In Russ)]
43. Nielsen AR, Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007 Oct;32(5):833–839. doi: 10.1139/H07-054. Review.
44. Nielsen AR, 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 Oct 1;584(Pt 1):305–312. doi: 10.1113/jphysiol.2007.139618. Epub 2007 Aug 9.
45. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, et al. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4486–93. doi: 10.1210/jc.2007-2561. Epub 2008 Aug 12.
46. Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, et al. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Jan;296(1):191–202. doi: 10.1152/ajpendo.90506.2008. Epub 2008 Nov 11.

47. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2004 Oct;27(10):589-594. doi: 10.1016/j.tins.2004.08.001.

48. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, et al. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem.* 2002 Sep-Oct;9(5):224-237. doi: 10.1101/lm.51202. Review.

49. Connor B, Young D, Yan Q, et al. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997 Oct 3;49(1-2):71-81.

50. Laske C, Stransky E, Leyhe T, et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2006 Sep;113(9):1217-1224. doi: 10.1007/s00702-005-0397-y. Epub 2005 Dec 16.

51. Manni L, Nikolova V, Vyagova D. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2005;102:169-171. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.10.041.

52. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50:431-438. doi: 10.1007/s00125-006-0537-4. Epub 2006 Dec 7.

53. Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002;109:143-148.

54. Matthews VB, Åström MB, Chan MH, 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;52:1409-1418. doi: 10.1007/s00125-009-1364-1. Epub 2009 Apr 22.

55. Nieman DC, Henson DA, Smith LL, et al. Cytokine changes after marathon race. *J Appl Physiol.* 2001;91:109-114.

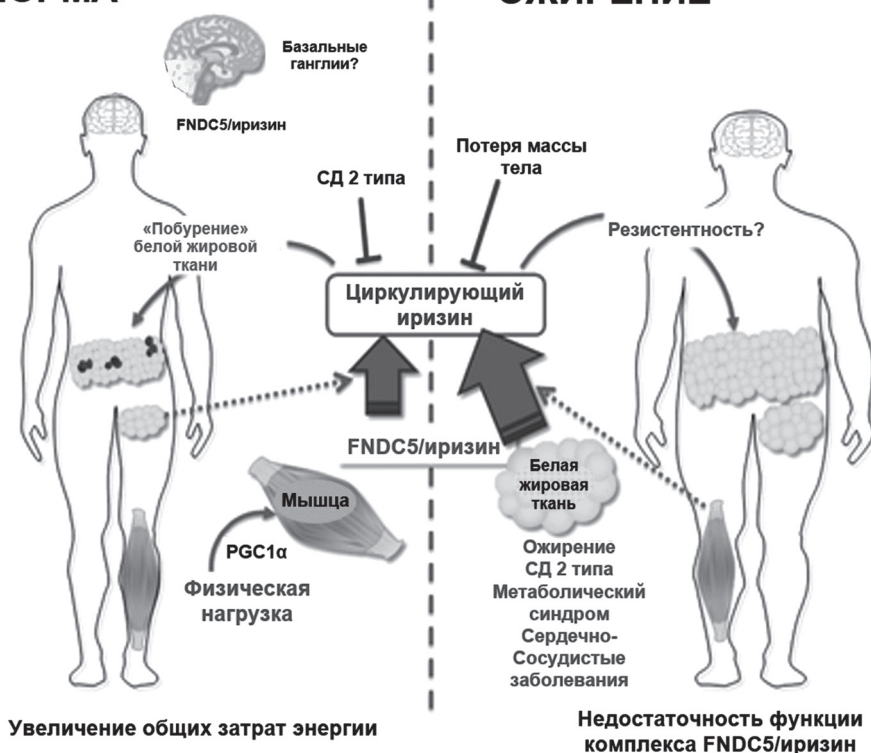
56. Åkerström TC, Steensberg A, Keller P, et al. Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2005;563:507-516. doi: 10.1113/jphysiol.2004.077610. Epub 2004 Dec 23.

57. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:520258. doi:10.1155/2010/520258. Epub 2010 Mar 9.

58. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Эпигенетические аспекты остеопороза // *Вестник РАМН.* – 2015. – Т. 5. – С. 541-548. [Grebennikova TA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Epigenetic Aspects of Osteoporosis. *Vestnik RAMN.* 2015;5:541-548. (In Russ)]. doi:10.15690/vramn.v70.i5.1440.

НОРМА

ОЖИРЕНИЕ



Адаптировано из:
Crujeiras AB, Pardo M,
Casaneva FF. Irisin: "fat"
or artefact. *Clin Endocrinol*
(Oxf).
2015 Apr;82(4):467-474.
doi: 10.1111/cen.12627.
Epub 2014 Nov 7.

Рис. 1. Предположительные функции комплекса FND5/ирисин у здоровых людей и пациентов с ожирением.

Повышение уровня циркулирующего FND5/ирисина способно индуцировать «побуждение» определенных адипоцитов в белой жировой ткани. Активация генов, ответственных за термогенез, в этих клетках улучшает метаболический профиль белой жировой ткани, усиливает общие затраты энергии организмом, увеличивает толерантность к глюкозе и приводит к значительной потере массы тела. С другой стороны, при ожирении белая жировая ткань может являться главной точкой приложения действия циркулирующего FND5/

ирисина. Иными словами, уровень FND5/ирисина, возможно, коррелирует с ИМТ и другими параметрами, зависящими от избыточной массы тела. В этой ситуации потеря веса и снижение жировой массы влечет за собой падение уровня FND5/ирисина, наблюдаемое после лечебного вмешательства. В таком случае ирисин может являться элементом адаптивного ответа на нарушения метаболического равновесия, запускаемого при ожирении; предположительно, существует резистентность к нему.