

EWA ZIEMANN

*Zakład Lekkiej Atletyki i Przygotowania Motorycznego
Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu
Królowej Jadwigi 27/39, 61-871 Poznań
E-mail: ziemann@awf.poznan.pl*

JAK MIĘŚNIE KOMUNIKUJĄ SIĘ Z INNYMI NARZĄDAMI I CO Z TEGO WYNIKA?

WSTĘP

Czynność hormonalna (endokrynną) mięśni szkieletowych znana jest od ponad dwóch dekad jako ważne źródło uwalnianych do krwiobiegu w odpowiedzi na wysiłek fizycznych: peptydów, mikroRNA, metabolitów i pęcherzyków pozakomórkowych zawierających dowolną liczbę tych cząsteczek. Wieloletnie badania naukowe wykazały, że tkanka mięśni szkieletowych, stanowiąca ponad 40% masy ciała dorosłego człowieka, może uwalniać liczne cząsteczki, które zostały określone wspólnym mianem miokina (ang. myokines) (PEDERSEN i współaut. 2007). Funkcja miokina została do tej pory zbadana nie tylko pod kątem ich wpływu na metabolizm mięśni szkieletowych, ale także jako czynnika regulującego proces adaptacji metabolizmu energetycznego. Istotny jest jednak fakt, iż bezpośrednim bodźcem stymulującym mięśnie szkieletowe do uwalniania miokina jest wzmożony wysiłek fizyczny. Zarówno wysiłek wytrzymałościowy, jak i siłowy oraz ich różne formy, stymulują mięśnie do zwiększonej czynności endokrynną. Mięśnie człowieka „siedzącego-nieaktywnego”, poruszającego jedynie palcem na pilocie od telewizora, nie są stymulowane do tej wzmożonej aktywności, a w konsekwencji poziom miokina nie zmienia się. Następstwem wzmożonej syntezy miokina nie musi być bezpośredni wzrost stężenia tych peptydów we krwi, lecz działanie miejscowe (działanie autokrynną).

Chociaż tylko kilku miokinom przypisano konkretne funkcje w ludzkim organizmie, to udokumentowano ich biologiczną rolę w metabolizmie lipidów i glukozy, brązowaniu białej tkanki tłuszczowej, tworzeniu tkanki kostnej, funkcji komórek śród-blonka, hipertrofii mięśni czy nawet prawidłowej strukturze skóry. Miokiny mogą być więc użytecznymi biomarkerami w monitorowaniu nie tylko treningu sportowego, ale również rehabilitacji osób z cukrzycą, chorobami neurodegeneracyjnymi, chorobami układu krążenia, a nawet osób z nowotworami. Co ciekawe, odkrycie miokina, sposobu ich uwalniania i działania, pozwoliło znacząco uporządkować dotychczasową wiedzę o korzystnym wpływie aktywności fizycznej na stan zdrowia, w szczególności o wzajemnych interakcjach między tkanką mięśniową a odległymi od niej organami. Ważnym aspektem stał się fakt, że białka uwalniane przez mięśnie szkieletowe mogą oddziaływać na inne narządy, tkanki i komórki. W ten sposób tworzą one szlaki komunikacyjne (ang. cross-talk) pomiędzy oddalonymi od siebie strukturami, np. mięśnie-tkanka tłuszczowa, mięśnie-tkanka kostna, mięśnie-mózg, mięśnie-wątroba, mięśnie-śródbłonek naczyniowy czy mięśnie-skóra. Miokiny mogą regulować zmiany w funkcjonowaniu wielu układów, stymulując powstawanie nowych szlaków sygnałowych (GIUDICE i TAYLOR 2017). Często jest to droga dwukierunkowa. Mimo że ta funkcja biologiczna została opisana tylko dla 5% wszystkich znanych z ponad 600 miokina, to jej identyfikacja stanowi

Słowa kluczowe: funkcja endokrynną, miokiny, wysiłek fizyczny

*Badania własne były finansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki OPUS 13, Project No 2017/25/B/NZ7/02309.

nowy paradygmat dla roli wysiłku fizycznego jako „medycyny jutra”.

Znaczenie miokina jest szczególnie istotne ze względu na fakt, iż podejmowanie aktywności fizycznej w połączeniu z dietą jest najskuteczniejszym sposobem przeciwdziałania tak często występującej współcześnie otyłości. Lekarze coraz częściej zachęcają pacjentów do wykonywania ćwiczeń przez przepisywanie konkretnych programów aktywności fizycznej, wskazując na silny związek epidemiologiczny między siedzącym trybem życia a różnymi chorobami, nie tylko tymi, które są indukowane przez otyłość. Siedzący tryb życia jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka dla szeregu wspomnianych wyżej jednostek chorobowych, takich jak patologie układu krążenia, niektóre rodzaje nowotworów, depresja, zaburzenia neurologiczne lub udar mózgu. Funkcje metaboliczne miokina lub innych białek stymulowanych czynnością endokrynną mięśni szkieletowych, takich jak adipokiny (uwalniane przez tkankę tłuszczową) i hepatokiny (uwalniane przez wątrobę), łączą adaptację wysiłkową z poprawą metabolizmu mięśni i całego organizmu, co jest szczególnie interesujące w kontekście chorób cywilizacyjnych.

INTERLEUKINA-6

Po raz pierwszy termin „miokina” w odniesieniu do konkretnego peptydu pojawił się w publikacji Bente Pedersen, która zaproponowała, że: ...interleukina 6 (ang. interleukin 6, IL-6) i inne peptydy, produkowane i uwalniane przez mięśnie szkieletowe w odpowiedzi na wysiłek fizyczny, powinny nazywać się miokinami (PEDERSEN i współaut. 2003). Obecnie termin ten obejmuje szereg innych molekuł; dane literaturowe podają różne cyfry, od 500 nawet do 3000. IL-6 była pierwszą z odkrytych i pozostaje najlepiej zbadaną miokiną. Warto jednak dodać, iż tylko IL-6 uwalniana z mięśni nosi miano miokiny. IL-6 uwalniana z białych ciałek krwi czy tkanki tłuszczowej jest traktowana jako cytokina o działaniu prozapalnym, która ma ważną wartość diagnostyczną w wielu jednostkach chorobowych (PEDERSEN i FEBBRAIO 2005, PEDERSEN i FISCHER 2007). Funkcję IL-6 jako miokiny udowodniono dopiero po przeprowadzeniu badań opartych na infuzji rekombinowanej ludzkiej IL-6 (rhIL-6). Wcześniej sugerowano, że istnieje niezidentyfikowany „czynnik pracy”, który pośredniczy w utrzymywaniu homeostazy glukozy podczas ćwiczeń. Opublikowane wyniki badań (FEBBRAIO i współaut. 2004) z wykorzystaniem rhIL-6 wykazały jednoznacznie, że IL-6 uwalniana podczas wysiłku fizycznego przyczynia się do wzrostu poziomu glukozy

uwalnianej z wątroby, dostarczając w ten sposób substrat dla kurczących się mięśni. Określono ją jako ważny czynnik sygnalizacyjny na szlaku „mięśnie-wątroba”. Ostatnie badania na modelu zwierzęcym wykazały, że brunatna tkanka tłuszczowa może również, w odpowiedzi na stres, uwalniać IL-6 do krwiobiegu, potwierdzając tym samym, iż IL-6 jest nie tylko miokiną, ale również adipokiną (QING i współaut. 2020). Jednym z najbardziej istotnych czynników stymulujących mięśnie szkieletowe do wzmożonego uwalniania IL-6 jest intensywny wysiłek wytrzymałościowy. Ilość IL-6 uwalnianej do krwiobiegu w odpowiedzi na podejmowaną aktywność fizyczną zależy od intensywności i czasu trwania wysiłku. Ponadto, również rodzaj skurczu decyduje o wzroście stężenia IL-6. Wykazano, że czynność ekscentryczna mięśni szkieletowych, w wyniku której, u osób niezaadaptowanych do wysiłku, bardzo często dochodzi do pojawienia się stanu opóźnionej bolesności mięśniowej (potocznie nazywanej „zakwasami”), nie mającego jednak nic wspólnego z poziomem kwasu mlekowego, zwiększa poziom IL-6. W tym przypadku wzrost stężenia IL-6 jest ważnym bodźcem do stymulacji komórek satelitarnych mięśni szkieletowych, niezbędnych w procesie hipertrofii. Genetyczna utrata IL-6 upośledza przerost mięśni *in vivo*, podczas gdy we włóknach mięśniowych traktowanych IL-6 dochodzi do proliferacji komórek mięśniowych w sposób parakrynnny. IL-6 zwiększa absorpcję glukozy w mięśniach poprzez efekt autokrynnno-parakrynnny, regulując jej stężenie we krwi, jak również translokację glukotransporterów GLUT4 z cytoplazmy do błony komórkowej. Ma to szczególne znaczenie dla transportu glukozy podczas wysiłku fizycznego, kiedy stężenie insuliny we krwi maleje. Ponadto, IL-6 zwiększa uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych oraz stymuluje lipolizę w adipocytach i proces glukoneogenezy w wątrobie w celu zwiększenia zużycia glukozy i jej dostępności dla mięśni szkieletowych (PEDERSEN 2011). Stan energetyczny mięśnia zależy od zawartości glikogenu przed wysiłkiem. Suplementacja węglowodanami podczas wysiłku hamuje wydzielanie IL-6. Glikogen moduluje produkcję IL-6, zachowując się jak „czujnik energii”. Niski poziom glikogenu w mięśniach przed wysiłkiem zwiększa ekspresję i uwalnianie IL-6, zaś regularna aktywność fizyczna w dłuższej perspektywie zwiększa poziom glikogenu w mięśniach przed wysiłkiem. Może to wyjaśniać zmniejszoną ekspresję i wydzielanie IL-6 po regularnym okresie ćwiczeń oporowych. Co ciekawe, IL-6 jako cytokina uwalniana z adipocytów indukuje insulinoporność w mięśniach (TRAYHURN i współ-

aut. 2011). Siedzący-nieaktywny tryb życia zwiększa spoczynkowy, wyjściowy poziom IL-6 we krwi. Trening fizyczny zmniejsza zarówno wzrost ekspresji mRNA IL-6 i tempo uwalniania mięśniowej IL-6 w odpowiedzi na wysiłek, natomiast zwiększa ekspresję receptora IL-6 (IL-6R), co sugeruje zwiększoną wrażliwość mięśni na IL-6 poprzez adaptację treningową. IL-6 pochodząca z mózgu i mięśni wyjaśnia zależność między regulacją nastroju a aktywnością mięśni i funkcjami poznawczymi. Regulacja genu *IL-6* jest związana z prototypową odpowiedzią miokina na stres, która w mięśniach zorganizowana jest tak, aby odpowiadała na wiele różnych wewnętrznych i zewnętrznych stresorów. IL-6 może inicjować procesy ochronne, przeciwzapalne lub naprawcze w całym organizmie w stanach zagrażających życiu. Ponadto, może mieć fundamentalne znaczenie dla reakcji organizmu na przewlekły i ostry stres.

NEUROTROFICZNY CZYNNIK POCHODZENIA MÓZGOWEGO BDNF I KATEPSYNA B

Liczne badania wskazują na bezpośredni związek wykonywania ćwiczeń fizycznych z poprawą wielu funkcji mózgowych, w tym poznawczych. Odkrycie tego związku spowodowało ogromne zainteresowanie wysiłkiem i jego potencjałem do utrzymania lub poprawy funkcji poznawczych zarówno wśród dzieci, ale szczególnie ze względu na zmiany demograficzne, w procesie starzenia się i łagodzenia skutków różnych chorób neurologicznych, w tym choroby Alzheimera, Parkinsona i Huntingtona. Wzrost stężenia czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (ang. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) w hipokampie w odpowiedzi na wysiłek fizyczny jest dobrze udokumentowany zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i z udziałem ludzi. U szczurów z dostępem do dobrowolnych ćwiczeń, stwierdzono zwiększony poziom BDNF w hipokampie w porównaniu ze zwierzętami, które takiego dostępu nie miały. Sześciogodzinny bieg w kole zwiększył ekspresję *Bdnf* mRNA u gryzoni, a swobodny dostęp do tej aktywności przez okres 1-8 tygodni zwiększył zarówno ekspresję *Bdnf* mRNA w hipokampie, jak i poziom białka BDNF. Oprócz bezpośredniego wpływu na stężenie BDNF, wykazano również, że ćwiczenia fizyczne modulują szlaki powiązane z BDNF. Zaobserwowano, że takie czynniki, jak wiek, płeć i masa ciała, mają wpływ na poziom BDNF we krwi. Trudno jednak jednoznacznie stwierdzić jaka jest optymalna dawka wysiłku prowadząca do zwiększenia poziomu BDNF. Ćwiczenia o umiarkowanej intensywności (np. chód) i

trening o charakterze wytrzymałościowym, wydają się być najbardziej skuteczne w promowaniu wzrostu obwodowego poziomu BDNF u osób starszych. Co więcej, badania polskich autorów wykazały, iż wysoki poziom wydolności krążeniowo-oddechowej, wyznaczonej testem Åstrand-Rhyming, istotnie korelował ze stężeniem białka BDNF w grupie mężczyzn zarówno młodych, jaki i w średnim wieku (ZEMBRON-LACNY i współaut. 2016).

Z drugiej strony, w większości badań zaobserwowano, że trening siłowy nie miał wpływu na obwodowy poziom białka BDNF. Badania z udziałem ludzi pokazują, że BDNF jest uwalniany z mózgu zarówno w odpowiedzi na jednorazowy wysiłek na cykloergometrze rowerowym, jak i 3-miesięczny program treningu aerobowego, co powoduje zwiększenie objętości hipokampu u badanych osób zdrowych o 12%, a u pacjentów ze schizofrenią o 16% (SEVERINSEN i PEDERSEN 2020). Różna intensywność i czas trwania wysiłku były analizowane jako czynniki zwiększające poziom BDNF, a równocześnie poprawiające negatywny nastrój i jego wahania, wzmacniające zdolności zapamiętywania i uczenia się, jak również wspomagające proces leczenia w chorobie Alzheimera czy Parkinsona (ZOLADZ i PILC 2010). W przeglądzie literatury stwierdzono, że aż 82% istoty szarej mózgu, może być modyfikowane przez aktywność fizyczną. Hipokamp, który odpowiada za pamięć i uczenie się, jest regionem mózgu najbardziej podatnym na efekty aktywności fizycznej. Badania wysiłkowe na myszach udokumentowały, że ćwiczenia fizyczne prowadzą do zwiększenia objętości hipokampu, a także do zwiększenia przepływu krwi do tej części mózgu. Ćwiczenia fizyczne wpływają więc na neurogenezę w hipokampie, tj. zwiększają plastyczność synaps, a także wywołują zmiany morfologiczne w dendrytach. Czynnikiem neurotroficznym BDNF pośredniczy w tych zmianach, działając za pośrednictwem receptorów kinazy tyrozynowej (TrkB) i białka p75^{NTR}. Wykazano, że różne izoformy białka BDNF oddziałują preferencyjnie z p75^{NTR} (izoformy pro-BDNF) lub TrkB (izoformy mBDNF), generując czasami w ten sposób przeciwstawne efekty. Białko BDNF nie może być nazwane typową miokiną, a raczej białkiem stymulowanym przez aktywność fizyczną, czyli ekserkiną (ang. exerkines) (SEVERINSEN i PEDERSEN 2020). BDNF odgrywa istotną rolę nie tylko w układzie nerwowym, ale jest również ściśle związany z regulacją metabolizmu i utrzymaniem homeostazy w organizmie. Badania dowodzą, że BDNF ma wpływ na: (i) zmniejszenie łaknienia, (ii) zwiększanie utleniania glukozy, (iii) obniżenie poziomu glukozy we

krwi oraz (iv) zwiększanie wrażliwości na insulinę. Pomimo wielkości białka (27 kDa), BDNF może przekraczać barierę krew-mózg w obu kierunkach. Opisano już dodatnią korelację między poziomem BDNF w mózgu i surowicy, dlatego poziom BDNF we krwi może odzwierciedlać poziom w mózgu (DINOFF i współaut. 2017). Poza mózgiem, jako potencjalne źródło BDNF w krwiobiegu wymieniane są megakariocyty – prekursorzy płytek krwi; stąd też różnice w BDNF w badaniach wysiłkowych mogą być spowodowane różnym poziomem aktywacji ludzkich płytek krwi. Co ciekawe, badania oparte na biopsji mięśniowej wykazały wzrost stężenia *Bdnf* mRNA, co może sugerować, że mięśnie lub nerwy obwodowe są również źródłem tego białka. Nie ma bezpośrednich dowodów, że BDNF mięśniowy może być uwalniany do krwiobiegu. Wciąż niewiele wiadomo o sygnałach obwodowych, które inicjują zmiany białka BDNF w mózgu. Badania, które wykazały, iż ćwiczenia fizyczne mają pozytywny wpływ na uczenie się, pamięć i uwagę, szybkość procesu i funkcje wykonawcze, czas reakcji i naukę języka, umiejętności motoryczne i wizualno-przestrzenne, skłoniły naukowców do poszukiwania przekazników sygnalizacji między mięśniami a mózgiem. Ostatnie lata wskazują, że rolę tę może pełnić kilka białek: iryzyna (ang. irisin) i katepsyna B (ang. cathepsin B, CTSB) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 (ang. insulin-like growth factor 1). Badania wykazały, że podanie IGF-1 naśladuje wpływ intensywnego treningu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zwiększając ekspresję BDNF w hipokampie. Zablokowanie IGF-1 *in vivo* zapobiega zwiększonej ekspresji BDNF w hipokampie w odpowiedzi na trening i tłumí zależną od ćwiczeń indukcję białek synaptycznych (np. synapsyna I). IGF-1 w badaniach *in vitro* zwiększa stężenie TrkB w neuronach hipokampa, nasilając w ten sposób sygnalizację BDNF – zjawisko, które może również występować w warunkach *in vivo* (PALASZ i współaut. 2020). Okazuje się, że w odpowiedzi na trening interwałowy, preferowany przez wiele osób ze względu na oszczędność czasu, IGF-1 również ma swoją rolę do odegrania. Ćwiczenia o dużej intensywności i o charakterze siłowym stymulują wydzielanie IGF-1, potrzebnego do przekształcenia pro-BDNF w BDNF w OUN, co może wpływać na neurogenezę i plastyczność synaptyczną (CASSILHAS i współaut. 2007). Wykonywanie treningów interwałowych, takich jak SIT (ang. sprint interval training) lub HIT (ang. high-intensity interval training), związane jest ze wzrostem metabolizmu glukozy i produkcji mleczanu (LA), ważnych źródeł energii dla ludzkiego

mózgu (TSUKAMOTO i współaut. 2016). Choć metabolizm mózgu w spoczynku opiera się głównie na glukozie, to zużycie glukozy w mózgu zmniejsza się podczas ćwiczeń o wysokiej intensywności, natomiast zwiększa się wychwyt mleczanu (KEMPPAINEN i współaut. 2005). Podwyższone obwodowe stężenie LA w odpowiedzi na intensywny trening sprzyja podaży LA jako substratu energetycznego w celu zaspokojenia wzmożonego zapotrzebowania neuronów na energię (DIENEL 2017). Tak więc, modulowanie przez trening SIT stężenia LA we krwi i aktywacja neuronów mogą wpływać na syntezę BDNF, a w konsekwencji na funkcje poznawcze. Takie wyniki zostały przedstawione przez KUJACHA i współaut. (2019), którzy zaobserwowali poprawę funkcji poznawczych w odpowiedzi na wysiłek interwałowy o czasie trwania 30s, powtórzony sześciokrotnie z supramaksymalną intensywnością.

W 2016 r. MOON i współaut. zidentyfikowali ścieżkę sygnalizacyjną łączącą ćwiczący mięsień z funkcją hipokampa. Stwierdzili, że u myszy ćwiczenia indukują podwyższony poziom nowej miokiny, katepsyny B, która promuje ekspresję BDNF i stymuluje opóźnioną neurogenezę w hipokampie. Identyfikację katepsyny B potwierdziły również eksperymenty na miotubach L6. Następnie zaindukowano ekspresję genu *Ctsb* (kodującego katepsynę B) u myszy, czemu towarzyszył wzrost poziomu białka katepsyny B w osoczu, pod wpływem wysiłku fizycznego. Wyniki badań u gryzoni poparte zostały obserwacją podwyższonego poziomu katepsyny B w ludzkim osoczu po 4 miesiącach treningu biegowego. Badacze wykazali, że u myszy katepsyna B była w stanie przekroczyć barierę krew-mózg. Choć zastosowanie katepsyny B nie wpłynęło na proliferację komórek w hipokampie, to doprowadziło do zwiększenia ekspresji *Bdnf* mRNA i wzrostu poziomu białka BDNF, a także wzrostu poziomu kortyny, białka o działaniu neuroprotektynym, zwiększającym migrację neuronów (MOON i współaut. 2016). W celu sprawdzenia, czy katepsyna B jest bezpośrednio zaangażowana w indukowaną wysiłkiem neurogenezę w hipokampie i poprawie jego funkcji, ci sami autorzy przeprowadzili badania na myszach pozbawionych genu kodującego to białko (*Ctsb*-knockout). Uzyskane wyniki potwierdziły, że w grupie kontrolnej myszy ćwiczenia indukowały neurogenezę i poprawę pamięci przestrzennej. Myszy, którym brakowało *Ctsb* wykazywały objawy przypominające depresję, gdy były zmuszane do pływania. To ostatnie spostrzeżenie jest zgodne z dobrze znaną rolą BDNF w hipokampie – ochroną przed lękiem i depresją (MARTINOWICH i współaut. 2007). Wyniki eks-

pierwszego tego samego zespołu na modelu nicieni *C. elegans* wskazują, iż katepsyna B wraz z innymi miokinami może być przyczynowo zaangażowana w poprawę sprawności fizycznej w neurogeniezie hipokamu, pamięci i uczenia się.

IRYZYNA

Kolejnym czynnikiem stymulującym zwiększoną syntezę BDNF jest miokina odkryta przez zespół prof. Spiegelmana z Harvardu w 2012 r. (BOSTROM i współaut. 2012). To białko, uwalniane do krwiobiegu przez mięśnie szkieletowe podczas wysiłku fizycznego, zostało pierwotnie opisane jako podobna do hormonów cząsteczka, która promuje „reakcję brązowienia” komórek białej tkanki tłuszczowej (ang. *white adipose tissue*, WAT). Brązowienie WAT jest procesem transróżnicowania, w którym białe adipocyty rozwijają pewne cechy adipocytów brązowych, w tym zwiększoną liczbę mitochondriów i wyższą ekspresję białek rozpręgających, dzięki czemu stają się zdolne do pobudzania termogenezy i zwiększenia wydatku energetycznego oraz poprawy homeostazy glukozy. Stąd nazwa iryzyny (ang. *irisin*), pochodząca od imienia greckiej bogini Iris przenoszącej dobrą nowinę od bogów. Tą dobrą nowiną zapoczątkowaną przez wysiłek fizyczny jest właśnie brązowienie białej tkanki tłuszczowej i nie gromadzenie zapasów w postaci tkanki tłuszczowej, a uwalnianie zwiększonej ilości ciepła. Po tym, jak zostaje uwolniona z mięśni, iryzyna stymuluje wzrost ekspresji mRNA dla białka rozpręgającego UCP1 (termogenina; ang. *uncoupling protein UCP1*) w adipocytach, prowadząc tym samym do przemiany białej tkanki tłuszczowej w brunatną (BAT), czym powoduje wzrost wydatku energetycznego, a także wpływa na pobudzenie termogenezy i homeostazę glukozy. To wysiłek fizyczny stymuluje uwalnianie iryzyny z mięśni, ale ostatnie badania wskazują, że również ekspozycja na niską temperaturę ma podobne działanie. Iryzyna powstaje w wyniku proteolitycznego odcięcia części zewnątrzkomórkowego fragmentu białka FNDC5. Proces ten jest regulowany przez PPAR- γ koaktywator 1 alfa (PGC1- α) (BOSTROM i współaut. 2012). W następnych eksperymentach zespół z Harvardu, który odkrył zależność między PGC1- α a iryzyną, wykazał, że ćwiczenia wytrzymałościowe prowadzą również do wzrostu ekspresji genu *Fndc5* w hipokampie u myszy. Myszy *Pgc1 α ^{-/-}* wykazują zmniejszoną ekspresję *Fndc5* w mózgu. Natomiast zwiększona ekspresja *Fndc5* w pierwotnych neuronach korowych stymuluje wzrost ekspresji BDNF (WRANN i współaut. 2013). Za-

stanawiające jest, jak mięśnie mogą aktywować szlak neurologiczny PGC1 α -FNDC5-BDNF w mózgu. Wydaje się, że uwolniona z mięśni forma FNDC5 może przekroczyć barierę krew-mózg, manifestując swój wpływ w ośrodkowym układzie nerwowym, między innymi poprzez indukowanie ekspresji BDNF w hipokampie. Nowe ustalenia wskazują na rolę iryzyny w regulacji funkcji synaptycznej i pamięci w modelach myszy choroby Alzheimera (LOURENCO i współaut. 2019).

W dotychczasowych badaniach wykazano, że iryzyna stymuluje wychwyt glukozy w komórkach mięśni szkieletowych poprzez zwiększenie fosforylacji kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (ang. *AMP-activated protein kinase*, AMPK), a tym samym aktywację p38MAPK. Może to prowadzić do translokacji GLUT4 z regionu okołojądrowego do błony plazmatycznej i stymulować transport glukozy do wnętrza komórki. Początkowo podważano istnienie tej miokiny, głównie ze względu na trudności w jej oznaczeniu. Obecnie, pomimo że liczne badania udowodniły istnienie iryzyny i szerokie spektrum jej działania, nadal pozostają wątpliwości, co do optymalnej metody jej oznaczania. Niewątpliwie najdokładniejszą jest analityczna metoda spektrometrii mas, a szczegółowe rekomendacje metodyki oznaczania iryzyny opublikowane zostały przez Marka Jędrychowskiego, członka zespołu prof. Spiegelmana. Wraz ze współpracownikami wskazał, że u zdrowych ludzi poziom krążącej iryzyny powinien wynosić od 3 do 5 ng·mL⁻¹ oraz że wartości te rosną wraz z podejmowanymi ćwiczeniami (JEDRYCHOWSKI i współaut. 2015). Co więcej, badania ostatnich lat pokazują, że poziom iryzyny może stanowić czynnik predykcyjny takich chorób jak: cukrzyca typu 2, przewlekłe choroby nerek, nowotwory piersi, zespół policystycznych jajników (PERAKAKIS i współaut. 2017) czy nawet sarkopenii (LEE i współaut. 2015). Badania z udziałem ludzi pokazują, że istnieje pozytywny związek między stężeniem krążącej iryzyny a masą ciała, wskaźnikiem BMI, masą tłuszczową i opornością na insulinę (PERAKAKIS i współaut. 2017). Zgodnie z oczekiwaniami, zaobserwowano wyższe stężenie iryzyny w osoczu, w porównaniu z grupą kontrolną, w grupie mężczyzn w średnim wieku z opornością insulinową. Warto jednak podkreślić, że 12-tygodniowy trening zmniejszył stężenie iryzyny zarówno w grupie mężczyzn z opornością insulinową, jak i zdrowych (NORHEIM i współaut. 2014). Jednorazowy wysiłek fizyczny (ćwiczenia aerobowe o niskiej intensywności, czas trwania 1 godzina) nie wpłynął na ekspresję FNDC5 w mięśniach szkieletowych ani stężenia iryzyny w osoczu. Natomiast jednorazowy tre-

ning oporowy, po którym doszło do wzrostu poziomu mRNA dla PARGC1 α , wywołał 1,4-krotny wzrost stężenia iryzyny (PEKKALA i współaut. 2013). Regularny wysiłek fizyczny obniża jej spoczynkowe stężenie w stosunku do osób reprezentujących nieaktywny tryb życia. Zaobserwowano ujemną korelację między wartościami wyjściowymi iryzyny i puląsem tlenowym VO $_2$ max w grupie młodych mężczyzn w odpowiedzi na trening vibracyjny (HUH i współaut. 2014). Niższe stężenie iryzyny u ćwiczących osób wiąże się z lepszą adaptacją mięśni i wydolnością fizyczną. KERSTHOLT i współaut. (2015) zaobserwowali dodatnią korelację między wydolnością fizyczną i iryzyną u kobiet w średnim wieku, podczas gdy u mężczyzn w tym samym wieku korelacja była ujemna. Dlatego nie można wykluczyć, że stężenie iryzyny jest zależne od płci. Natomiast badania KIM i współaut. (2015) wskazują na pozytywną korelację pomiędzy iryzyną a poprawą siły naciśku i izokinetycznej nóg w grupie starszych kobiet po 12-tygodniowym okresie treningu oporowego. W oparciu o te wyniki autorzy zaproponowali, że iryzyna może być hormonem zapobiegającym pogarszaniu się funkcji mięśniowych związanych z zaawansowanym wiekiem.

Przeciwwzajemne działanie iryzyny dobrze udokumentowały badania polskich naukowców przeprowadzone zarówno na modelach komórkowych, jak i z zaangażowaniem ludzi. W modelu *in vitro* na preadipocytach 3T3 różnicowanych do adipocytów oraz makrofagów RAW 264.7, traktowanych iryzyną, wykazano zmniejszoną aktywację czynnika NF κ B w adipocytach oraz spadek ekspresji i uwalniania cytokin prozapalnych TNF- α i IL-6 (MAZUR-BIALY i współaut. 2017). Ponadto zaobserwowano, że antyoksydacyjne działanie iryzyny w stymulowanych makrofagach związane jest z aktywacją szlaku Nrf2/HO-1, który prowadzi do wzrostu ekspresji kluczowych enzymów antyoksydacyjnych takich jak: dysmutaza nadtlenkowa (SOD-2), peroksydaza glutationowa (GSH-Px) czy katalaza (Cat-9) (MAZUR-BIALY i współaut. 2018). W grupie starszych kobiet po menopauzie, poddanych treningowi Nordic Walking w połączeniu suplementacją witaminą D $_3$, spadł poziom białka prozapalnego HMGB1 (ang. high mobility group box 1), a zaobserwowanym zmianom towarzyszyła poprawa siły mięśni kończyn górnych. Spadek poziomu HMGB1 korelował odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem iryzyny. Co ciekawe, zmiany indukowane regularnym wysiłkiem były zdeterminowane przez wyjściowe stężenie witaminy D $_3$. Korzystne zmiany w grupie osób z wyjściowym poziomem witamin D $_3$ powyżej 20 ng·mL $^{-1}$ były zdecydowanie większe, w

porównaniu do grupy ze stężeniem witaminy D $_3$ <20 ng·mL $^{-1}$ (GMIAT i współaut. 2017). Zmiany stężeń iryzyny i BDNF, w kolejnych edycjach badań mojego zespołu, towarzyszyły poprawie nastroju i zmniejszeniu odczuć związanych z depresją w grupie trenujących kobiet. Jednak istotnym elementem decydującym o efekcie treningu i poprawie wychwyty tryptofanu oznaczonego metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej, był długi staż treningowy ćwiczących kobiet (GMIAT i współaut. 2018). Najnowsze badania wykazują, że do zwiększenia wydzielania iryzyny przyczynia się również ekspozycja na niską temperaturę otoczenia, która indukuje proces termogenezy poprzez drżenie mięśniowe. Napięcie mięśni i ich drżenie do jakiego dochodzi podczas stosowania ekspozycji na zimno (zanurzanie w zimnej wodzie lub zabiegi w kriokomorze, zakres temperatur od -110°C do -130°C) prawdopodobnie aktywuje te same szlaki, co wysiłek fizyczny (LEE i współaut. 2014). Mimo licznych badań, pytanie w jaki sposób iryzyna komunikuje się z innymi organami pozostaje bez dokładnej odpowiedzi. Wciąż trwają poszukiwania receptora dla iryzyny. Badania KIM i współaut. (2018) częściowo wyjaśniają mechanizm działania iryzyny. Badacze zidentyfikowali w osteocytach białko z rodziny integrzyn, które odpowiedzialne są za wymianę substancji odżywczych i metabolitów poprzez bezpośredni kontakt z naczyniami krwionośnymi. Biorąc więc udział w utrzymywaniu homeostazy tkanki kostnej przez bezpośrednią kontrolę modelowania cytoszkieletu. Osteocyty regulują funkcję osteoklastów na dwa sposoby: poprzez bezpośrednie wydzielanie RANKL, najsilniejszego czynnika indukującego osteoklastogenezę, oraz poprzez wydzielanie białka sklerostyny (Sost), lokalnego modulatora przebudowy kości, które również tłumi osteoprotogerynę działającą na czynnik RANKL. Kim odkrył, że iryzyna wiąże się z białkami integrzyn klasy α V, a badania biofizyczne potwierdziły oddziaływanie między iryzyną a integrzyną α V/ β 5. Chemiczne hamowanie integrzyn α V blokuje sygnalizację i funkcję iryzyny w osteocytach i komórkach tłuszczowych. Iryzyna zwiększa zarówno przeżycie osteocytów, jak i produkcję sklerostyny (KIM i współaut. 2018). Mięśnie i tkanka kostna to droga dwukierunkowa – oddziałują na siebie wzajemnie w celu utrzymania swojej struktury i funkcji. Badania pokazują, że obciążenie jakie pokonują mięśnie szkieletowe w odpowiedzi na ćwiczenia oporowe jest przenoszone do tkanki kostnej, która nie tylko inicjuje syntezę białek mięśniowych, ale także sygnalizuje zapotrzebowanie na energię w celu ułatwienia formowania kości, dostarczając tym samym dowodów na interakcję

biomechaniczną. Biochemiczne sygnały działające w sposób dwukierunkowy są koordynowane przez miokiny uwalniane przez miocyty i osteokiny produkowane przez osteocyty. Trening oporowy może zmieniać stężenie miokiny jaką jest miostatyna.

MIOSTATYNA

Miostatyna (ang. myostatin lub GDF-8 growth differentiation factor 8, MSTN) należy do rodziny cytokin transformującego czynnika wzrostu β (TGF β) (KIRK i współaut. 2020). To czynnik negatywnie regulujący proliferację i różnicowanie komórek macierzystych mięśni, a w konsekwencji hamujący przyrost masy mięśniowej, który indukuje zmiany typu włókien mięśniowych (ELLIOTT i współaut. 2012). Uwalniana z mięśni MSTN może działać miejscowo lub systemowo przez receptory aktywny typu II A. Podłączenie MSTN z receptorem powoduje aktywację czynników transkrypcyjnych rodziny Smad (Smad2 i Smad3), a te aktywują kolejne czynniki transkrypcyjne FOXO (1, 2 i 3), co prowadzi do inhibicji szlaku AKT/mTOR. Już w 1997 r. wykazano, że u zwierząt pozbawionych genu miostatyny dochodziło do 2-3 krotnego przyrostu tkanki mięśniowej (MCPHERRON i współaut. 1997). Ta zależność była i jest wykorzystywana np. w tworzeniu nowych ras bydła charakteryzujących się zauważalnie nadmiernym umięśnieniem. Udokumentowano, iż podwyższony poziom miostatyny koreluje z brakiem aktywności fizycznej, urazami mięśniowymi, a nawet sarkopenią. Ekspresja MSTN ma też związek z nieprawidłową gospodarką węglowodanową i insulinoopornością (KIRK i współaut. 2020). Miostatyna negatywnie wpływa na przebudowę kości, prowadząc do katabolicznego stanu resporpcyjnego ze zwiększoną osteoklastogenezą i ograniczeniem tworzenia kości. Przeciwstawne działanie do miostatyny ma inna miokina: folistatyna, inhibitor cytokin TGF β . Folistatyna hamuje jej działanie przez wiązanie się z miostatyną i aktywiną A. Prowadzi to między innymi do poprawy regeneracji kości w modelach zwierzęcych z cukrzycą typu 2 (WALLNER i współaut. 2017). Natomiast supresja szlaku sygnalizacji miostatyny może leżeć u podstaw efektów osteogennej pulsacyjnej terapii ultradźwiękowej w leczeniu złamań kości. Chociaż miostatyna ma wyraźny wpływ na przebudowę kości, podstawowy mechanizm jej działania pozostaje niejasny. Badania wskazują na rolę sygnalizacji w osteocytach i produkcji egzosomów jako potencjalnego mechanizmu leżącego u podstaw wpływu miostatyny na metabolizm kostny. Wykazano, że miostatyna hamuje ekspresję miRNA-218 w

egzosomach pochodzących z osteocytów, a także zwiększa produkcję czynników anabolicznych, Sost, czynnika RANKL i inhibitora szlaku sygnałowego 1 Dickkopf Wnt (DKK1). miRNA-218 jest inhibitorem sygnalizacji Wnt, a ponieważ egzosomy pochodzące z osteocytów ulegają szybkiemu wychwytywi przez miejscowe osteoblasty, prowadzi to do zmniejszenia osteoblastogenezy i tworzenia kości (QIN i współaut. 2017). Ze względu na fakt, iż miostatyna negatywnie wpływa na przyrost masy mięśniowej, jej zahamowanie może być strategią leczenia zaburzeń mięśniowych, takich jak: zanik mięśni, sarkopenia, dystrofia mięśniowa czy kacheksja. Badania wykazały, że zarówno spontanicznie podejmowana aktywność fizyczna, jak i regularny trening zmniejszają stężenie miostatyny w mięśniach i w surowicy krwi. Ponadto udowodniono, że zmniejszone stężenie MSTN obniża zawartość tkanki tłuszczowej i poprawia metabolizm glukozy (KIRK i współaut. 2020). Większość danych wskazuje, iż regularny trening aerobowy obniża stężenie miostatyny, ale istnieją też dane sugerujące, że trening oporowy może mieć podobne działanie. Trening oporowy z wykorzystaniem własnej masy ciała (ang. high interval circuit training, HICT) spowodował zmniejszenie spoczynkowego stężenia miostatyny w surowicy ćwiczących kobiet. Co ciekawe, spadek wartości spoczynkowej miostatyny, zarejestrowany po 5 tygodniach treningowych, był wyraźny i znaczący w grupie starszych kobiet, w porównaniu do kobiet młodszych. Wyższy spadek miostatyny zaobserwowano u kobiet, które zostały sklasyfikowane na początku badań na podstawie wskaźnika HOMA-IR jako insulinooporne (IR) (MIELESKA i współaut. 2019). Zmniejszenie poziomu miostatyny zaobserwowano również po 4-tygodniowym okresie treningu siłowego wspomaganego ekspozycją na niską temperaturę (3 min., następnego dnia po treningu, -110°C). Spadek miostatyny był widoczny zarówno po całym okresie treningowym, jak i po testowym wysiłku ekscentrycznym, wykonywanym przed i po interwencji w grupie osób niezaadaptowanych do treningu oporowego (JAWORSKA i współaut. 2020). Obniżenie poziomu miostatyny w odpowiedzi nawet na pojedynczą jednostkę treningu siłowego zaobserwował KAZEMI (2016). Przeciwstawne wyniki uzyskał WILLOUGHBY (2004), który odnotował wzrost poziomu tego białka w odpowiedzi na taki sam bodziec treningowy. Badania ZAK i współaut. (2017) wskazały, że 3-godzinna ekspozycja na temperaturę 7°C nie wpływa na ekspresję genów miostatyny. Przyczyna tak zróżnicowanej odpowiedzi może mieć związek z zastosowanym treningiem, różnicami w obciążeniu i czasie

trwania, które prawdopodobnie decydują o zmianach stężenia miostatyny. Spadek jej stężenia w odpowiedzi na trening połączony z krioterapią można wytłumaczyć odkryciem KONGA i współaut. (2018), którzy wykazali, że mięśnie szkieletowe i brunatna tkanka tłuszczowa są ze sobą funkcjonalnie powiązane. Opisali intrygującą rolę czynnika transkrypcyjnego, regulującego interferon 4 (IRF4) w BAT, który pośredniczy za pomocą miostatyny w komunikacji BAT z tkanką mięśniową. Stwierdzili, że termoneutralność lub utrata IRF4 prowadzi do podwyższenia poziomu miostatyny w surowicy i zmniejszenia wydolności wysiłkowej. Dlatego ekspozycja na skrajnie niską temperaturę, połączona z treningiem daje tak dobre rezultaty w postaci obniżenia poziomu miostatyny. W komunikacji między miokinami a czynnością tkanki kostnej ważne jest nie tylko stężenie poszczególnych białek, ale również stosunek ich stężeń, np. miostatyna/folistatyna czy miostatyna/dekoryna.

DEKORYNA

Dekoryna (ang. decorin) została zidentyfikowana jako miokina regulowana przez aktywność fizyczną i działająca jako antagonist miostatyny. Dekoryna należy do grupy proteoglikanów SLRPs (ang. small leucine-rich proteoglycans), wchodzących w skład macierzy pozakomórkowej. Dotychczas jako jedyna z tej grupy została zdefiniowana jako białko kontrolujące procesy rozrostu tkanek i komórek (IOZZO i SCHAEFER 2015). Dekoryna, skąd ta nazwa? Białko swoją nazwę zawdzięcza jednej z pełnionych przez nią funkcji – jest niezbędna w procesie firbylogenezy, tj. „dekoruje”, oplata włókna kolagenowe typu I (IOZZO i MURDOCH 1996). Dekoryna jako proteoglikan, w którego skład wchodzi rdzeń białkowy połączony kowalencyjnie z łańcuchami glikozaminoglikanów, wiążąc się z kolagenem warunkuje grubość jego włókien. Zawartość dekoryny w procesie rozwoju włókien opóźnia ten proces i warunkuje powstawanie cieńszych włókien kolagenowych. Dodatkowo, dekoryna swoim działaniem wpływa na komórki mięśni szkieletowych poprzez pobudzenie proliferacji, różnicowanie i stymulowanie procesów naprawczych tej tkanki (HEINEMEIER i współaut. 2013). Wykazano, że ma również wpływ na procesy przebudowy tkanki kostnej (GUO i współaut. 2017). Badania przeprowadzone w Kanadzie, na komórkach guza piersi pobranych po operacji 140 kobiet poddanych terapii hormonalnej wykazały, że niski poziom ekspresji dekoryny w tym nowotworze związany jest ze zwiększonym rozmiarem guza oraz ze zwiększonym ryzykiem nawro-

tów i szybszą progresją tej choroby, co może być powiązane z supresją transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β) (TROUP i współaut. 2003). W badaniach na modelu *in vivo* (na myszach) oraz *in vitro* (przy użyciu hodowli komórkowych) wykazano, że w nowotworze piersi, dekoryna może powodować hamowanie rozprzestrzeniania się przerzutów do tkanki kostnej nawet do 90% (ARAKI i współaut. 2009). Mimo że dekoryna, jako białko syntetyzowane i uwalniane przez tkankę mięśniową, opisana została już w 1991 r. (BRANDAN i współaut. 1991), nasz dzisiejszy stan wiedzy na temat jej parakrynnnej funkcji jest wciąż ubogi. Większość badań opisująca ekspresję tego białka opiera się na badaniach związanych z biopsją mięśniową lub więzadłową lub modelami *in vitro*. Dotychczas wykazano, że jednorazowy wysiłek fizyczny powoduje wzrost obwodowego stężenia dekoryny zarówno u trenowanych zwierząt (KANZLEITER i współaut. 2014), jak i ludzi (BAHL i współaut. 2018). Badania tego ostatniego zespołu wykazały, że u mężczyzn, którzy regularnie podejmowali aktywność fizyczną, stężenie dekoryny w osoczu było podwyższone, co mogło być uzależnione od stężenia hormonu wzrostu. Wzrost stężenia dekoryny stanowi jedną z pożądanych zmian adaptacyjnych jaka może być indukowana regularnym wysiłkiem fizycznym. Wspomniany powyżej program treningowy HICT nie zmodyfikował jednak stężenia spoczynkowego dekoryny w żadnej grupie ani nie zmienił stężenia po wykonywanym wysiłku (MICIELSKA i współaut. 2019). Co ciekawe, popularny trening Nordic walking również nie przyczynił się do zmiany stężenia dekoryny u starszych kobiet, jednak zaobserwowano odwrotną korelację ze spadkiem miostatyny. Zmianom tym towarzyszyło obniżenie poziomu żelaza (KORTAS i współaut. 2020).

INTERLEUKINA 15

Kolejną dobrze zbadaną miokiną jest interleukina 15 (ang. interleukin 15, IL-15), która ma korzystny wpływ na homeostazę metaboliczną poprzez redukcję WAT i zwiększenie metabolizmu glukozy (LEAL i współaut. 2018). Trening oporowy to główny czynnik stymulujący uwalnianie IL-15 (PEREZ-LOPEZ i współaut. 2018), w przeciwieństwie do treningu wytrzymałościowego, którego wpływ nie jest jednoznaczny. Nie zaobserwowano zmian stężenia IL-15 zarówno po 2,5-godzinym biegu, jak i po 3-godzinnej jeździe na cykloergometrze. Zaskakujące wyniki uzyskała TAMURA i współaut. (2011), którzy odnotowali wzrost poziomu IL-15 w osoczu w odpowiedzi na 30 minut intensywnego biegu

na bieżni. Poziom IL-15 powrócił jednak do wartości wyjściowych 3 godziny po zakończonym wysiłku. W związku z tym można tylko spekulować, czy ćwiczenia o charakterze wytrzymałościowym mają wpływ na stymulację uwalniania IL-15 z mięśni do krwiobiegu. Celem dalszych badań powinno być ustalenie optymalnego bodźca, który istotnie działa na produkcję tej miokiny. Wyrażna tendencja wzrostowa IL-15 utrzymuje się natomiast w odpowiedzi na trening oporowy. Udokumentowano 2-3 krotny wzrost poziomu IL-15 mRNA 24 godziny po treningu siłowym, jednak wielkość efektu zależała od rodzaju włókien mięśniowych i była większa we włóknach mięśniowych typu II. Co ciekawe, zmianom mRNA nie towarzyszył wzrost stężenia białka w osoczu (NIELSEN i współaut. 2007). PEREZ-LOPEZ i współaut. (2018) wykazali, że pojedyncza jednostka treningowa składająca się z 4 serii wyciskania i prostowania nóg z obciążeniem równym 75% RM (ang. maximal repetition) stymulowała szlak sygnałowy IL-15/IL-15R α , z podwyższonym stężeniem IL-15 w surowicy. Aktywacja tego szlaku sygnałowego wspierała syntezę białek miofibrylarnych. Badania prowadzone w moim zespole wykazały, że 12 jednostek regularnego treningu oporowego z obciążeniem porównywalnym z badaniem Perez-Lopeza, ale w połączeniu z ogólnoustrojową kriostymulacją, spowodowało istotny wzrost spoczynkowego stężenia IL-15 (JAWORSKA i współaut. 2020). Jednostki treningowe i ekspozycja na niską temperaturę były realizowane 3 razy. Badania Perez-Lopeza weryfikowały efekt pojedynczej jednostki ćwiczeń bez żadnej metody wspomagającej regenerację. We wcześniejszym, naszym badaniu program treningu siatkarskiego (2-tygodniowy trening wytrzymałości siłowej plus trening plyometryczny) połączony z ogólnoustrojową kriostymulacją nie wpływał istotnie na stężenie IL-15 (JAWORSKA i współaut. 2018), co może sugerować, iż istotnym czynnikiem jest jednak obciążenie treningowe, a nie metoda wspomagająca regenerację. Połączenie treningu oporowego z obciążeniem 70% RM wraz z terapią zimnem (-110°C 3 min) nie osłabiło syntezy IL-15 (JAWORSKA i współaut. 2020). Te obserwacje mają szczególne znaczenie, gdyż terapię zimnem są często stosowane w treningu sportowym. Okazuje się, że istotne znaczenie dla syntezy miokiny ma czas aplikowania tej procedury regeneracyjnej oraz obciążenie treningu.

CZYNNIK WZROSTU FIBROBLASTÓW 21

Miokina, która zmienia swoje stężenie w odpowiedzi na ekspozycję na niskie tempe-

ratury jest również FGF21 (ang. fibroblast growth factor 21, FGF21), który należy do heterogennej rodziny białek FGF. Czynnikiem wzrostu fibroblastów 21 został niedawno zidentyfikowany jako miokina produkowana przez mięśnie szkieletowe. Mięśniowy FGF21 zwiększa pobór glukozy i zwiększa ekspresję transportera glukozy 1 (GLUT1) w mięśniach szkieletowych (HOJMAN i współaut. 2009). Ponadto, jego poziom jest modyfikowany przez dietę i aktywność czynników transkrypcyjnych w wątrobie (PPAR- α) oraz w adipocytach (PPAR- γ). FGF21 działa w kontroli homeostazy glukozy i lipidów, reguluje ekspresję genów zaangażowanych w glukoneogenezę, lipogenezę, lipolizę i utlenianie kwasów tłuszczowych. Wykazano, że FGF21 poprawia przeżycie i funkcję komórek β -trzustki (BONDURANT i współaut. 2017). Charakteryzuje się dobową zmiennością. Wydzielany jest przez tkanki zaangażowane w metabolizm, takie jak: wątroba, tkanka tłuszczowa, mięśnie szkieletowe czy trzustka. Pomimo zwiększonej ekspresji mRNA FGF21 w tych tkankach, większość FGF21 krążącego we krwi pochodzi z wątroby. Jedną z funkcji fizjologicznych przypisywanych FGF21 jest zdolność do regulowania procesu termogenezy w tkance tłuszczowej w odpowiedzi na zimno. Iniekcja FGF21 zwiększa wydatek energetyczny i uruchamia proces brązowienia białej tkanki tłuszczowej (HUANG i współaut. 2017). Działanie FGF21 może więc wspomagać funkcje iryzyny. Pomimo faktu, iż źródłem FGF21 są mięśnie szkieletowe, to jednak wpływ wysiłku na zmiany tej adipo-miokiny nie są jednoznaczne i wymagają dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Wiedza w zakresie miokiny i ich funkcji jest ciągle aktualizowana. Regularnie ukazują się opracowania przedstawiające zależności między aktywnością fizyczną, miokinami a szlakami regulacyjnymi, jakie inicjują te peptydy. Stale uaktualniane są bazy prezentujące sposób uwalniania miokiny i ich spektrum działania (Tabela 1). Miokiny, uwalniane podczas wysiłku fizycznego przez kurczące się włókna mięśni szkieletowych, zmieniają funkcje wielu narządów, z których najważniejsze to mózg, wątroba, serce i tkanka tłuszczowa. To dysfunkcje tych organów są najczęstszą przyczyną śmierci. Nie można jednak zapomnieć, jak duży odsetek zgonów wynika z braku aktywności fizycznej i siedzącego trybu życia. Ogólnoustrojowy „niski przewlekły stan zapalny”, charakteryzujący się 2-3-krotnym podwyższeniem stężenia w osoczu TNF- α , IL-1 β , IL-6, białka C-reaktywnego u osób prowadzących siedzący tryb życia, z chorobami,

Tabela 1. Obecność znanych miokin/adipokin (określanych terminem angielskim "exerkines") w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych uwalnianych pod wpływem wysiłku fizycznego, ich powiązanie z chorobą lub zmianami zachodzącymi w organizmie w odpowiedzi na wysiłek fizyczny zamieszczone w ogólnodostępnych bazach danych www.exocarta.org i www.microvesicles.org (wg SAFDAR i TARNOPOLSKY 2018, zmieniona).

Białko	Powiązanie z chorobą lub zmianami zachodzącymi w organizmie w odpowiedzi na wysiłek, wg baz:	www. exocar- ta.org	<a href="http://www. microve-
sicles.org">www. microve- sicles.org
Adiponektyna (AdipoQ)	otyłość, cukrzyca typu II	TAK	TAK
Apelina (APLN)	otyłość, choroba nowotworowa	TAK	TAK
Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF)	otyłość, choroba nowotworowa	TAK	TAK
Betotropina (ANGPTL8)	cukrzyca typu II	NIE	NIE
Katepsyna B (CTSB)	cukrzyca typu II, choroba nowotworowa, zaburzenia kognitywne	TAK	TAK
Cbp/p300-interaktywny transaktywator (CITED4)	choroba nowotworowa, hipertrofia mięśni	NIE	TAK
Ligand chemokiny 1 (CXCL1)	zwłóknienie płuc, astma	TAK	TAK
Ligand chemokiny 2 (CCL2)	ogólnoustrojowy stan zapalny, choroba nowotworowa	TAK	TAK
Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów 3 (CSF3)	nieznane	TAK	TAK
Czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF)	tkanka łączna, przyrost masy mięśniowej	TAK	TAK
Peptydaza dipeptydylowa 4 (DPP4)	cukrzyca typu II ?, funkcjonowanie jelit	TAK	TAK
Czynnik wzrostu fibroblastów-2 (FGF-2)	regeneracja chondrocytów i tkanki mięśniowej	NIE	TAK
Czynnik wzrostu fibroblastów-21 (FGF-21)	otyłość, cukrzyca typu II, niealkoholowe stłuszczenie wątroby	NIE	NIE
Folistatyna)	funkcja śródbłonna	TAK	TAK
Czynnik różnicowania wzrostu 11 (GDF-11)	przyrost masy mięśniowej	TAK	TAK
Czynnik różnicowania wzrostu 15 (GDF-15)	funkcja mięśnia szkieletowego i sercowego, neurogeneza	NIE	TAK
Irisin	otyłość, cukrzyca typu II	NIE	NIE
Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1)	przyrost masy mięśni szkieletowych	NIE	TAK
Interleukina-1 (IL-1)	przewlekły stan zapalny	NIE	NIE
Interleukina-4 (IL-4)	odpowiedź przeciwzapalna	NIE	TAK

Interleukina-6 (IL-6)	glukoneogeneza, choroba nowotworowa, przewlekły stan zapalny	NIE	TAK
Interleukina-7 (IL-7)	przewlekły stan zapalny	TAK	TAK
Interleukina-8 (IL-8)	przewlekły stan zapalny	NIE	TAK
Interleukina-10 (IL-10)	odpowiedź przeciwzapalna	TAK	TAK
Interleukina-15 (IL-15)	przyrost masy mięśniowej, zdrowie skóry	NIE	TAK
Interleukina-18 (IL-18)	przewlekły stan zapalny	NIE	TAK
Interleukina-15 receptor α (IL-15RA)	odporność	NIE	TAK
Leptyna (LEP)	otyłość	NIE	TAK
Czynnik hamujący białaczkę (LIF)	choroba nowotworowa	TAK	TAK
Meteorynopodobne białko (METRNL)	otyłość, cukrzyca typu II, neurogeneza	TAK	TAK
Mionektyna (CTRP15)	regulacja tkanki tłuszczowej	NIE	NIE
Miostatyna (GDF-8)	przyrost masy mięśniowej	NIE	NIE
Czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego A (VEGFA)	angiogeneza	TAK	TAK

takimi jak: chromanie przestankowe, oporność insulinowa, cukrzyca typu 2, miażdżyca czy wreszcie u osób starszych, skłania do dalszych poszukiwań przeciwzapalnej roli wysiłku fizycznego. Często to nie nieświadomość, ale zwykle lenistwo zniechęca nas do podejmowania aktywności fizycznej. Jak ważne jest, aby tej decyzji nie odkładać, pokazuje eksperyment duńskich naukowców (KNUDSEN i współaut. 2012), którzy w grupie młodych mężczyzn ograniczyli liczbę wykonywanych kroków z 15 tysięcy do 1500 dziennie. Dodatkowo, do spożywanych 2700 kalorii, dodali tzw. „pakiecik energetyczny” w postaci batoników, ciasteczek itp. przekąsek. Zaledwie po 3 dniach takiego leniuchowania i objadania się zaobserwowano niekorzystne zmiany we wrażliwości na działanie insuliny! To doświadczenie pokazuje, że nie należy odkładać postanowienia (często noworocznego lub wakacyjnego), że jutro już się zaktywizuje ruchowo. Wysiłek fizyczny jest medycyną jutra, ale stale jeszcze niedocenianą. Dokładne i rzetelne badania, związane z kategoryzowaniem miokina uwalnianych podczas konkret-

nych protokołów treningowych oraz dalsze ustalenie skutków ich działania pozwolą powiązać rolę poszczególnych miokina z praktycznym zastosowaniem zarówno w leczeniu chorób, jak i bardziej efektywnym rezultatem treningowym.

Streszczenie

Wysiłek fizyczny stymuluje mięśnie do zwiększonej czynności hormonalnej, polegającej na uwalnianiu peptydów, mikroRNA, metabolitów i pęcherzyków pozakomórkowych, które zostały określone wspólnym mianem *miokina*. Mogą one mieć działanie lokalne, jak również ogólnoustrojowe tj. komunikować się i zmieniać czynność innych organów w naszym organizmie. Są użytecznymi biomarkerami w monitorowaniu treningu sportowego, ale też w rehabilitacji osób z cukrzycą, chorobami neurodegeneracyjnymi, układu krążenia, a nawet osób z nowotworami. Jednorazowy i regularny wysiłek fizyczny decyduje o uwalnianych peptydach. Istotnym bodźcem jest też rodzaj skurczu mięśniowego. Miokiny mogą regulować zmiany w funkcjonowaniu wielu układów, stymulując powstawanie nowych szlaków sygnałowych. Często jest to droga dwukierunkowa. Mimo, że ta funkcja biologiczna została opisana tylko dla 5% wszystkich znanych z pośród ponad 600 miokina, to jej identyfikacja stanowi nowy paradygmat dla roli wysiłku fizycznego jako „me-

dycyny jutra”.

LITERATURA

- ARAKI K., WAKABAYASHI H., SHINTANI K., MORIKAWA J., MATSUMINE A., KUSUZAKI K., SUDO A., UCHIDA A., 2009. *Decorin suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line*. *Oncology* 77, 92-99.
- BAHL N., STONE G., MCLEAN M., HO K. K. Y., BIRZNIEC V., 2018. *Decorin, a growth hormone-regulated protein in humans*. *Eur. J. Endocrinol.* 178, 147-154.
- BONDURANT L. D., AMEKA M., NABER M. C., MARKAN K. R., IDIGA S. O., ACEVEDO M. R., WALSH S. A., ORNITZ D. M., POTTHOFF M. J., 2017. *FGF21 regulates metabolism through adipose-dependent and -independent mechanisms*. *Cell Metab.* 25, 935-944 e934.
- BOSTROM P., WU J., JEDRYCHOWSKI M. P., KORDE A., YE L., LO J. C., RASBACH K. A., BOSTROM E. A., CHOI J. H., LONG J. Z., KAJIMURA S., ZINGARETTI M. C., VIND B. F., TU H., CINTI S., HOJLUND K., GYGI S. P., SPIEGELMAN B. M., 2012. *A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis*. *Nature* 481, 463-468.
- BRANDAN E., FUENTES M. E., ANDRADE W., 1991. *The proteoglycan decorin is synthesized and secreted by differentiated myotubes*. *Eur. J. Cell Biol.* 55, 209-216.
- CASSILHAS R. C., VIANA V. A., GRASSMANN V., SANTOS R. T., SANTOS R. F., TUFIK S., MELLO M. T., 2007. *The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly*. *Med. Sci. Sports Exerc.* 39, 1401-1407.
- DIENEL G. A., 2017. *The metabolic trinity, glucose-glycogen-lactate, links astrocytes and neurons in brain energetics, signaling, memory, and gene expression*. *Neurosci. Lett.* 637, 18-25.
- DINOFF A., HERRMANN N., SWARDFAGER W., LANCOTOT K. L., 2017. *The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis*. *Eur. J. Neurosci.* 46, 1635-1646.
- ELLIOTT B., RENSHAW D., GETTING S., MACKENZIE R., 2012. *The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis*. *Acta Physiol.* 205, 324-340.
- FEBBRAIO M. A., HISCOCK N., SACCHETTI M., FISCHER C. P., PEDERSEN B. K., 2004. *Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction*. *Diabetes* 53, 1643-1648.
- GIUDICE J., TAYLOR J. M., 2017. *Muscle as a paracrine and endocrine organ*. *Curr. Opin. Pharmacol.* 34, 49-55.
- GMIAT A., MIESZKOWSKI J., PRUSIK K., PRUSIK K., KORTAS J., KOCHANOWICZ A., RADULSKA A., LIPINSKI K., TOMCZYK M., JAWORSKA J., ANTOSIEWICZ J., ZIEMANN E., 2017. *Changes in pro-inflammatory markers and leucine concentrations in response to Nordic Walking training combined with vitamin D supplementation in elderly women*. *Biogerontology* 18, 535-548.
- GMIAT A., JAWORSKA J., MICIELSKA K., KORTAS J., PRUSIK K., PRUSIK K., LIPOWSKI M., RADULSKA A., SZUPRYCZYNSKA N., ANTOSIEWICZ J., ZIEMANN E., 2018. *Improvement of cognitive functions in response to a regular Nordic walking training in elderly women - A change dependent on the training experience*. *Exp. Gerontol.* 104, 105-112.
- GUO B., ZHANG Z. K., LIANG C., LI J., LIU J., LU A., ZHANG B. T., ZHANG G., 2017. *Molecular communication from skeletal muscle to bone: a review for muscle-derived myokines regulating bone metabolism*. *Calcif. Tissue Int.* 100, 184-192.
- HEINEMEIER K. M., BJERRUM S. S., SCHJERLING P., KJAER M., 2013. *Expression of extracellular matrix components and related growth factors in human tendon and muscle after acute exercise*. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 23, e150-e161.
- HOJMAN P., PEDERSEN M., NIELSEN A. R., KROGH-MADSEN R., YFANTI C., AKERSTROM T., NEELSEN S., PEDERSEN B. K., 2009. *Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia*. *Diabetes* 58, 2797-2801.
- HUANG Z., ZHONG L., LEE J. T. H., ZHANG J., WU D., GENG L., WANG Y., WONG C. M., XU A., 2017. *The FGF21-CCL11 axis mediates beiging of white adipose tissues by coupling sympathetic nervous system to type 2 immunity*. *Cell Metab.* 26, 493-508.
- HUH J. Y., MOUGIOS V., SKRAPARLIS A., KABA-SAKALIS A., MANTZOROS C. S., 2014. *Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans*. *Metabolism* 63, 918-921.
- IOZZO R. V., MURDOCH A. D., 1996. *Proteoglycans of the extracellular environment: clues from the gene and protein side offer novel perspectives in molecular diversity and function*. *FASEB J.* 10, 598-614.
- IOZZO R. V., SCHAEFER L., 2015. *Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans*. *Matrix Biol.* 42, 11-55.
- JAWORSKA J., MICIELSKA K., KOZLOWSKA M., WNOROWSKI K., SKROBECKI J., RADZIMINSKI L., BABINSKA A., RODZIEWICZ E., LOMBARDI G., ZIEMANN E., 2018. *A 2-week specific volleyball training supported by the whole body cryostimulation protocol induced an increase of growth factors and counteracted deterioration of physical performance*. *Front. Physiol.* 9, 1711.
- JAWORSKA J., RODZIEWICZ-FLIS E., KORTAS J., KOZLOWSKA M., MICIELSKA K., BABINSKA A., LASKOWSKI R., LOMBARDI G., ZIEMANN E., 2020. *Short-Term resistance training supported by whole-body cryostimulation induced a decrease in myostatin concentration and an increase in isokinetic muscle strength*. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17, doi.org/10.3390/ijerph17155496.
- JEDRYCHOWSKI M. P., WRANN C. D., PAULO J. A., GERBER K. K., SZPYT J., ROBINSON M. M., NAIR K. S., GYGI S. P., SPIEGELMAN B. M., 2015. *Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry*. *Cell Metab.* 22, 734-740.
- KANZLEITER T., RATH M., GORGENS S. W., JENSEN J., TANGEN D. S., KOLNES A. J., KOLNES K. J., LEE S., ECKEL J., SCHURMANN A., ECKARDT K., 2014. *The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 450, 1089-1094.
- KAZEMI F., 2016. *The correlation of resistance exercise-induced myostatin with insulin resistance and plasma cytokines in healthy young men*. *J. Endocrinol. Invest.* 39, 383-388.
- KEMPAINEN J., AALTO S., FUJIMOTO T., KALLIOKOSKI K. K., LANGSJO J., OIKONEN V., RINNE J., NUUTILA P., KNUUTI J., 2005. *High intensity*

- exercise decreases global brain glucose uptake in humans.* J. Physiol. 568, 323-332.
- KERSTHOLT N., EWERT R., NAUCK M., SPIELHAGEN T., BOLLMANN T., STUBBE B., FELIX S. B., WALLASCHOFSKI H., GLASER S., FRIEDRICH N., 2015. Association of circulating irisin and cardiopulmonary exercise capacity in healthy volunteers: results of the Study of Health in Pomerania. BMC Pulm. Med. 15, 41.
- KIM H., WRANN C. D., JEDRYCHOWSKI M., VIDONI S., KITASE Y., NAGANO K., ZHOU C., CHOU J., PARKMAN V. A., NOVICK S. J., STRUTZENBERG T. S., PASCAL B. D., LE P. T., BROOKS D. J., ROCHE A. M., GERBER K. K., MATTHEIS L., CHEN W., TU H., BOUXSEIN M. L., GRIFFIN P. R., BARON R., ROSEN C. J., BONEWALD L. F., SPIEGELMAN B. M., 2018. Irisin mediates effects on bone and fat via αV integrin receptors. Cell 175, 1756-1768.
- KIM H. J., SO B., CHOI M., KANG D., SONG W., 2015. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. Exp. Gerontol. 70, 11-17.
- KIRK B., FEEHAN J., LOMBARDI G., DUQUE G., 2020. Muscle, bone, and fat crosstalk: the biological role of myokines, osteokines, and adipokines. Curr. Osteoporos. Rep. 18, 388-400.
- KNUDSEN S. H., HANSEN L. S., PEDERSEN M., DEJGAARD T., HANSEN J., HALL G. V., THOMSEN C., SOLOMON T. P., PEDERSEN B. K., KROGH-MADSEN R., 2012. Changes in insulin sensitivity precede changes in body composition during 14 days of step reduction combined with overfeeding in healthy young men. J. Appl. Physiol. 113, 7-15.
- KONG X., YAO T., ZHOU P., KAZAK L., TENEN D., LYUBETSKAYA A., DAWES B. A., TSAI L., KAHN B. B., SPIEGELMAN B. M., LIU T., ROSEN E. D., 2018. Brown adipose tissue controls skeletal muscle function via the secretion of myostatin. Cell Metab. 28, 631-643.
- KORTAS J., ZIEMANN E., JUSZCZAK D., MICIŁSKA K., KOZŁOWSKA M., PRUSIK K., PRUSIK K., ANTOSIEWICZ J., 2020. Iron Status in elderly women impacts myostatin, adiponectin and osteocalcin levels induced by nordic walking training. Nutrients 12, doi: 10.3390/nut12041129.
- KUJACH S., OLEK R. A., BYUN K., SUWABE K., SİTEK E. J., ZIEMANN E., LASKOWSKI R., SOYA H., 2019. Acute sprint interval exercise increases both cognitive functions and peripheral neurotrophic factors in humans: the possible involvement of lactate. Front. Neurosci. 13, 1455.
- LEAL L. G., LOPES M. A., BATISTA M. L. JR., 2018. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: a review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. Front. Physiol. 9, 1307.
- LEE M. J., LEE S. A., NAM B. Y., PARK S., LEE S. H., RYU H. J., KWON Y. E., KIM Y. L., PARK K. S., OH H. J., PARK J. T., HAN S. H., RYU D. R., KANG S. W., YOO T. H., 2015. Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients. Atherosclerosis 242, 476-482.
- LEE P., LINDERMAN J. D., SMITH S., BRYCHTA R. J., WANG J., IDELSON C., PERRON R. M., WERNER C. D., PHAN G. Q., KAMMULA U. S., KEBEBEW E., PACAK K., CHEN K. Y., CELI F. S., 2014. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. Cell Metab. 19, 302-309.
- LOURENCO M. V., FROZZA R. L., DE FREITAS G. B., ZHANG H., KINCHESKI G. C., RIBEIRO F. C., GONCALVES R. A., CLARKE J. R., BECKMAN D., STANISZEWSKI A., BERMAN H., GUERRA L. A., FORNY-GERMANO L., MEIER S. i współaut., 2019. Exercise-linked FND5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. Nat. Med. 25, 165-175.
- MARTINOWICH K., MANJI H., LU B., 2007. New insights into BDNF function in depression and anxiety. Nat. Neurosci. 10, 1089-1093.
- MAZUR-BIALY A. I., BILSKI J., POCHEC E., BRZOZOWSKI T., 2017. New insight into the direct anti-inflammatory activity of a myokine irisin against proinflammatory activation of adipocytes. Implication for exercise in obesity. J. Physiol. Pharmacol. 68, 243-251.
- MAZUR-BIALY A. I., KOZŁOWSKA K., POCHEC E., BILSKI J., BRZOZOWSKI T., 2018. Myokine irisin-induced protection against oxidative stress in vitro. Involvement of heme oxygenase-1 and antioxidizing enzymes superoxide dismutase-2 and glutathione peroxidase. J. Physiol. Pharmacol. 69, 117-125.
- MCPHERRON A. C., LAWLER A. M., LEE S. J., 1997. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature 387, 83-90.
- MICIŁSKA K., GMIAT A., ZYCHOWSKA M., KOZŁOWSKA M., WALENTUKIEWICZ A., LYSAK-RADOMSKA A., JAWORSKA J., RODZIEWICZ E., DUDA-BIERNACKA B., ZIEMANN E., 2019. The beneficial effects of 15 units of high-intensity circuit training in women is modified by age, baseline insulin resistance and physical capacity. Diabet. Res. Clin. Pract. 152, 156-165.
- MOON H. Y., BECKE A., BERRON D., BECKER B., SAH N., BENONI G., JANKE E., LUBEJKO S. T., GREIG N. H., MATTISON J. A., DUZEL E., VAN PRAAG H., 2016. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. Cell Metab. 24, 332-340.
- NIELSEN A. R., MOUNIER R., PLOMGAARD P., MORTENSEN O. H., PENKOWA M., SPEERSCHNEIDER T., PILEGAARD H., PEDERSEN B. K., 2007. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. J. Physiol. 584, 305-312.
- NORHEIM F., LANGLEITE T. M., HJORTH M., HOLEN T., KIELLAND A., STADHEIM H. K., GULSETH H. L., BIRKELAND K. I., JENSEN J., DREVON C. A., 2014. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1alpha, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. FEBS J. 281, 739-749.
- PALASZ E., WYSOCKA A., GASIOROWSKA A., CHALI-MONIUK M., NIEWIADOMSKI W., NIEWIADOMSKA G., 2020. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease. Int. J. Mol. Sci. 21, doi: 10.3390/ijms21031170.
- PEDERSEN B. K., 2011. Muscles and their myokines. J. Exp. Biol. 214, 337-346.
- PEDERSEN B. K., FEBBRAIO M., 2005. Muscle-derived interleukin-6—a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. Brain Behav. Immun. 19, 371-376.
- PEDERSEN B. K., FISCHER C. P., 2007. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 10, 265-271.
- PEDERSEN B. K., STEENBERG A., FISCHER C., KELLER C., KELLER P., PLOMGAARD P., FEBBRAIO M., SALTIN B., 2003. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? J. Muscle Res. Cell Motil. 24, 113-119.
- PEDERSEN B. K., AKERSTROM T. C., NIELSEN A. R., FISCHER C. P., 2007. Role of myokines in ex-

- ercise and metabolism. *J. Appl. Physiol.* 103, 1093-1098.
- PEKKALA S., WIKLUND P. K., HULMI J. J., AHTIAINEN J. P., HORTTANAINEN M., POLLANEN E., MAKELA K. A., KAINULAINEN H., HAKKINEN K., NYMAN K., ALEN M., HERZIG K. H., CHENG S., 2013. *Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health?* *J. Physiol.* 591, 5393-5400.
- PERAKAKIS N., TRIANTAFYLLOU G. A., FERNANDEZ-REAL J. M., HUH J. Y., PARK K. H., SEUFERT J., MANTZOROS C. S., 2017. *Physiology and role of irisin in glucose homeostasis.* *Nat. Rev. Endocrinol.* 13, 324-337.
- PEREZ-LOPEZ A., MCKENDRY J., MARTIN-RINCON M., MORALES-ALAMO D., PEREZ-KOHLER B., VALADES D., BUJAN J., CALBET J. A. L., BREEN L., 2018. *Skeletal muscle IL-15/IL-15R α and myofibrillar protein synthesis after resistance exercise.* *Scand. J. Med. Sci. Sports* 28, 116-125.
- QIN Y., PENG Y., ZHAO W., PAN J., KSIEZAK-REDING H., CARDOZO C., WU Y., DIVIETI PAJEVIC P., BONEWALD L. F., BAUMAN W. A., QIN W., 2017. *Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication.* *J. Biol. Chem.* 292, 11021-11033.
- QING H., DESROULEAUX R., ISRANI-WINGER K., MINEUR Y. S., FOGELMAN N., ZHANG C., RASHED S., PALM N. W., SINHA R., PICCIOTTO M. R., PERRY R. J., WANG A., 2020. *Origin and function of stress-induced IL-6 in murine models.* *Cell* 182, 372-387.
- SAFDAR A., TARNOPOLSKY M. A., 2018. *Exosomes as mediators of the systemic adaptations to endurance exercise.* *Cold Spring Harb Perspect. Med.* 8, doi: 10.1101/cshperspect.a029827.
- SEVERINSEN M. C. K., PEDERSEN B. K., 2020. *Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines.* *Endocr. Rev.* 41, 594-609.
- TAMURA Y., WATANABE K., KANTANI T., HAYASHI J., ISHIDA N., KANEKI M., 2011. *Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise?* *Endocr. J.* 58, 211-215.
- TRAYHURN P., DREVON C. A., ECKEL J., 2011. *Secreted proteins from adipose tissue and skeletal muscle - adipokines, myokines and adipose/muscle cross-talk.* *Arch. Physiol. Biochem.* 117, 47-56.
- TROUP S., NJUE C., KLIEWER E. V., PARISIEN M., ROSKELLEY C., CHAKRAVARTI S., ROUGHLEY P. J., MURPHY L. C., WATSON P. H., 2003. *Reduced expression of the small leucine-rich proteoglycans, lumican, and decorin is associated with poor outcome in node-negative invasive breast cancer.* *Clin. Cancer Res.* 9, 207-214.
- TSUKAMOTO H., SUGA T., TAKENAKA S., TANAKA D., TAKEUCHI T., HAMAOKA T., ISAKA T., HASHIMOTO T., 2016. *Greater impact of acute high-intensity interval exercise on post-exercise executive function compared to moderate-intensity continuous exercise.* *Physiol. Behav.* 155, 224-230.
- WALLNER C., JAURICH H., WAGNER J. M., BECKERLI M., HARATI K., DADRAS M., LEHNHARDT M., BEHR B., 2017. *Inhibition of GDF8 (Myostatin) accelerates bone regeneration in diabetes mellitus type 2.* *Sci. Rep.* 7, 9878.
- WILLOUGHBY D. S., 2004. *Effects of heavy resistance training on myostatin mRNA and protein expression.* *Med. Sci. Sports Exerc.* 36, 574-582.
- WRANN C. D., WHITE J. P., SALOGIANNNIS J., LAZNIK-BOGOSLAVSKI D., WU J., MA D., LIN J. D., GREENBERG M. E., SPIEGELMAN B. M., 2013. *Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway.* *Cell Metab.* 18, 649-659.
- ZAK R. B., SHUTE R. J., HEESCH M. W., LA SALLE D. T., BUBAK M. P., DINAN N. E., LAURSEN T. L., SLIVKA D. R., 2017. *Impact of hot and cold exposure on human skeletal muscle gene expression.* *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 42, 319-325.
- ZEMBRON-LACNY A., DZIUBEK W., RYNKIEWICZ M., MORAWIN B., WOZNIEWSKI M., 2016. *Peripheral brain-derived neurotrophic factor is related to cardiovascular risk factors in active and inactive elderly men.* *Braz. J. Med. Biol. Res.* 49, doi: 10.1590/1414-431X20165253.
- ZOLADZ J. A., PILC A., 2010. *The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies.* *J. Physiol. Pharmacol.* 61, 533-541.

KOSMOS Vol. 69, 4, 673–687, 2020

EWA ZIEMANN

*Department of Athletics, Strength and Conditioning, Poznan University of Physical Education, 27/39 Królowej Jadwigi Str., 61-871
Poznań, E-mail: ziemann@awf.poznan.pl*

HOW DO MUSCLES COMMUNICATE WITH OTHER ORGANS, AND WHAT DOES IT RESULT FROM?

Summary

Physical exercise stimulates muscles to increase their hormonal activity - the release of peptides, microRNAs, metabolites and extracellular vesicles, collectively referred to as myokines which can exert autocrine, paracrine or endocrine effects. Myokines are, thus, useful biomarkers for monitoring sports training, but also in the rehabilitation of patients with diabetes, neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases and even with cancer. Both a single bout of exercise and regular training determine the release of peptides, with the type of muscle contraction also being an important stimulus. Myokines can regulate changes in the functioning of many systems, stimulating the formation of new signaling pathways, described as a 'cross-talk'. Although this biological function has been described only for 5% of over 600 currently known myokines, its identification is a new paradigm for the role of exercise as 'the medicine of tomorrow'.

Key words: endocrinological function, myokines, physical exercise

Ewa Ziemann ukończyła studia w Akademii Wychowania Fizycznego w Gdańsku. Doktorat i habilitację uzyskała w AWFis Gdańsk, natomiast o tytuł profesora nauk o zdrowiu wystąpił dla niej Gdański Uniwersytet Medyczny. Jest autorem 48 publikacji indeksowanych przez Web of Science, kierowała 4 grantami badawczymi dotyczącymi przede wszystkim czynników wspomagających i ograniczających efekty treningu prozdrowotnego oraz sportowego. W latach 2016-2019 była prodziekanem Wydziału Rehabilitacji i Kinezylogii w Gdańsku. Od grudnia 2019 roku jest pracownikiem Katedry Sportu Poznańskiej AWF. W latach 2004 - 2016 współpracowała z Polskim Związkiem Tenisowym, a od 2008 współpracuje z Polskim Związkiem Lekkiej Atletyki.