

ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ, ОБЗОРЫ

УДК 636.4.053.087.74.084.413:637.05

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2023.2.5-27

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПОДДЕРЖАНИИ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ, ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ПЕЧЕНИ (обзор)

Черепанов Г.Г., Колоскова Е.М.

*ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФИЦ
животноводства - ВИЖ им. Л.К. Эрнста, Боровск Калужской области,
Российская Федерация*

В настоящее время известно, что многочисленные семейства цитокинов вырабатываются в клетках разных органов и тканей, они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют стимуляцию или подавление роста клеток, их дифференцировку и функциональную активность. Цель обзора – систематизация и обобщение результатов исследования действия цитокинов в органах и тканях, критически важных для продуктивных животных. Основные разделы: Общая характеристика системы цитокинов (структура и общие свойства цитокинов, рецепторы цитокинов, участие цитокинов в контроле экспрессии генов (метилирование ДНК, поливалентные модификации гистонов), цитокины и эпигенетика). Скелетные мышцы, миокины. Миостатин (синтез миостатина, сигнальный путь миостатина, сигнальный путь BMP, механизм саморегуляции миостатина, миостатин регулирует рост и развитие, исследования по ингибированию миостатина для стимуляции гипертрофии скелетных мышц), декорин, интерлейкин-6, интерлейкин-15, GDF11. Жировая ткань, адипокины (адипонектин, лептин, RBP4, TGF β). Печень, гепатокины (активин-Е, ангиопоэтин-подобный белок, фетуины). Плейотропность и взаимозаменяемость биологического действия, характерные для цитокинов, не исключают возможность влияния на отдельные элементы этой системы для практических целей. Так, выявлена возможность разработки биоинженерных способов повышения мясной продуктивности животных за счёт целенаправленного воздействия на экспрессию соматостатина. Закладка паттернов метилирования ДНК и эпигенетических эффектов цитокинов происходит в эмбриональный и плодный периоды, поэтому основное внимание в исследованиях по проблеме повышения уровня «первичного» здоровья необходимо уделять эффектам эпигенетического программирования показателей здоровья, уровня защитных сил и потенциала жизнеспособности продуктивных животных.

Ключевые слова: цитокины, общая характеристика, миокины, адипокины, гепатокины, эпигенетические эффекты, продуктивные животные

Проблемы биологии продуктивных животных, 2023, 2: 5-27

Введение. Общая характеристика системы цитокинов

Структура и общие свойства цитокинов

Интенсивное изучение цитокинов началось во второй половине XX века после открытия Т-клеточного ростового фактора (T-cell growth factors, TCGF), известного теперь как интерлейкин 2 (IL-2), и ряда других сигнальных молекул, стимулирующих рост и функциональную активность лейкоцитов. Термин «цитокины» был предложен в 1974 году для обозначения сигнальных факторов, продуцируемых клетками иммунной системы, но в настоящее время известно, что цитокины вырабатываются в клетках разных органов и тканей,

они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют стимуляцию или подавление роста клеток, их дифференцировку, функциональную активность, регулируют гемопоэз, ангиогенез и апоптоз. Существенный сдвиг в изучении цитокинов произошёл в 80-е годы после получения рекомбинантных молекул, повторявших биологические свойства природных цитокинов, открытия субъединичного строения рецепторов цитокинов и формированием понятия «цитокиновая сеть» (Castillo-Armengol et al., 2019).

Цитокины являются полипептидами или низкомолекулярными белками, часто гликозилированными, с молекулярной массой обычно до 50 кДа, которые не имеют антигенной специфичности биологического действия, хотя некоторые цитокины могут стимулировать антигензависимые процессы в иммунной системе, воздействуя на Т- и В-лимфоциты. Один и тот же цитокин может вырабатываться различными типами клеток в разных органах; они могут действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней.

Для цитокинов характерна взаимозаменяемость биологического действия, т.е. несколько разных цитокинов могут вызывать один и тот же биологический эффект либо обладать схожей активностью. Один и тот же цитокин способен действовать на гистологически разные типы клеток, имеющих к нему рецепторы, и индуцировать одну или разную функциональную активность клеток-мишеней, т.е. цитокины проявляют плеiotропность. Плеiotропность и взаимозаменяемость биологического действия, а также эффекты взмольвания цитокинов проявляются, в частности, в отношении их влияния на процессы метаболизма, в частности, на метаболизм глюкозы и тканевых липидов.

Направленность отклонений, индуцируемых цитокинами разного типа, в процессах метаболизма глюкозы и тканевых липидов

Адипокины	Гепатокины	Воспалительные цитокины	Миокины	Остеокины
↑Лептин	↑FGF21	↑TNF- α	↓Иризин	↓Остеокальцин
↓Адипонектин	↑Фетуин А	↑IL-1	↓IL-13	↑Остеопантин
↑Резистин	↑Фетуин В	↑IL-6	↓IL-15	↑Склеростин
↑Аспрозин	↑ Селенопротеин Р	↑MCP-1-	↓BDNF	↑LCN2
↑Хеморин				↑FGF23
↓Оментин-1				

↓Глюкозотолерантность, окислительная активность. ↑Инсулинорезистентность, липолиз, липогенез.

Цитокины действуют на клетки различными путями: аутокринно – на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин; паракринно – на клетки, расположенные вне клетки-продуцента или эндокринно, т.е. дистантно на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в циркуляцию. В последнем случае действие цитокинов напоминает действие гормонов.

Цитокины могут действовать только на те клетки-мишени, которые экспрессируют специфические для них рецепторы. Поэтому ответ популяции активированных клеток-мишеней критически зависит от микроокружения и наличия соответствующих регуляторных сигналов. Цитокины индуцируют либо подавляют синтез других цитокинов и их рецепторов, участвуя в формировании цитокиновой сети.

Рецепторы цитокинов

Все рецепторы цитокинов представляют собой трансмембранные гликопротеины, у которых внеклеточная часть отвечает за связывание сигнальной молекулы. Как правило, эти рецепторы состоят более чем из одной субъединицы, причём высокоаффинное связывание

является следствием взаимодействия с разными субъединицами. Одни субъединицы реагируют только с определённым сигнальным фактором, в то время как другие способны формировать общие рецепторы для разных цитокинов. Растворимый рецептор, связывающийся с цитокином, – это ферментативно отщеплённый внеклеточный домен мембранного рецептора. Растворимые рецепторы сохраняют высокую аффинность в отношении своих лигандов и благодаря этому способны нейтрализовать цитокины, препятствуя их доступу к интактным мембранным рецепторам. В результате взаимодействия цитокинов с мембранным рецептором инициируется сигнал, передача которого в клетку обычно происходит либо по пути с участием янус-киназы (JAK-STAT) с активацией экспрессии гена в клетке, либо по пути Ras-MAP киназы (регуляции клеточного цикла).

Синтез рецепторов протекает более интенсивно и длительно, чем синтез соответствующих цитокинов. Неконтролируемое увеличение концентрации воспалительных цитокинов может служить причиной развития патологических состояний, в том числе септического шока и деструкции тканей. Наличие механизмов отрицательной обратной связи способствует предотвращению гиперпродукции цитокинов.

Участие цитокинов в контроле экспрессии генов (метилирование ДНК, поливалентные модификации гистонов)

Изменения в экспрессии генов, инициируемые цитокинами, осуществляются в основном, двумя основными молекулярными модификациями: метилированием ДНК и модификацией гистонов (Goldberg et al., 2007).

Метилирование ДНК осуществляется присоединением метильной группы к цитозиновым или адениновым нуклеотидам с последующей модификацией корового белка (гистона), «разматыванием» двухцепочечной ДНК и инициацией транскрипции. Метилирование ДНК происходит путём обратимой химической реакции азотистого основания — цитозина, в результате чего метильная группа CH_3 присоединяется к углероду с образованием метилцитозина. Метильная группа метилцитозина находится в большой бороздке спирали ДНК, с которой взаимодействуют большинство ДНК-связывающих белков (Finnegan, Kovacs, 2000).

Метилирование цитозина осуществляется с помощью цитозин-ДНК-метилтрансфераз, которые включают 3 семейства: MET, хромометилазы, ДНК-метилтрансферазы *de novo* (Cao et al., 2000; Cao, Jacobsen, 2002). Для метилирования ДНК необходим гуанин, в результате образуются два нуклеотида, разделённые фосфатом (CpG). Большая часть метильных меток «стирается» в раннем эмбриогенезе за счёт деметилирования и/или гидроксирования метильных групп. Паттерн метилирования генома (распределение метилированных оснований) устанавливается заново в каждом поколении, в основном он не наследуется, но есть и исключения. Специфические паттерны метилирования поддерживаются в поколениях клеток, обеспечивая специфичность экспрессии генов. Таким образом, при смене поколений происходит последовательное циклическое метилирование/деметилирование по множеству позиций в геноме.

Показано, что изменение метильного статуса промоторных областей генов влияет на уровень их транскрипции. В настоящее время описаны два механизма репрессии генов при метилировании. В случае первого механизма с метилированными CpG-динуклеотидами связываются специфические белки, с которыми затем присоединяются белки, участвующие в ремоделировании хроматина, делая его транскрипционно неактивным (Jones, 2012). При альтернативном механизме метилирование препятствует связыванию ДНК с регуляторными белками, необходимыми для экспрессии генов. Чаще всего метилирование «выключает» ген, а деметилирование его «включает». У эукариот метилирование используется для стабильной репрессии собственных генов. В подавляющем большинстве случаев метилированию подвергаются цитозины, входящие в состав CpG-динуклеотидов. Около 80% CpG-

динуклеотидов рассеяно по геному, однако 20% собраны в кластеры, так называемые CpG-островки. Эти последовательности имеют размеры от 200 до нескольких тысяч п.н. и характеризуются чрезвычайно высоким содержанием CpG-пар по сравнению с их содержанием в среднем по геному. В большинстве случаев они располагаются в промоторных регионах и первых экзонах генов и предполагается, что до 50-60% генов может содержать CpG-островки, ассоциированные с промоторами (Comb, Goodman, 1990).

Поливалентные модификации коровых белков (четырёх гистонов ядра) включают в себя ацетилирование, фосфорилирование, дезаминирование и убиквитинирование аминокислот терминальных аминокислот (Bannister, Kouzarides, 2011).

Модификации гистонов важны для регуляции структуры хроматина (молекул ДНК, упакованных гистоном) и его функции, что, в свою очередь, может влиять на многие связанные с ДНК процессы, такие как транскрипция, рекомбинация, репарация и репликация (Bannister, Kouzarides, 2011). Метилирование и ацетилирование остатков лизина в хвостах гистонов являются двумя наиболее распространёнными модификациями с различным распределением по эухроматину и гетерохроматину (Hung, Sellappan, 2008).

Ацетилирование лизина используется в регуляции связывания гистонов с ДНК в нуклеосомах и тем самым – в контроле экспрессии генов (Zhao et al., 2010). Убиквитинирование коровых гистонов играет важную роль в инициации и осуществлении транскрипции генов, сумоилирование гистонов является модификацией убиквитинирования (Bannister, Kouzarides, 2011).

Эпигенетические эффекты цитокинов

Изучение функциональной роли цитокиновой системы в организме животных неразрывно связано с эпигенетическими исследованиями. Эпигенетика определяется как изучение наследования модифицированных фенотипических признаков, которое происходит без изменения кодирующих последовательностей структурных генов. Механизмы возникновения эпигенетических факторов изучены пока недостаточно; предполагается, что они появляются в разных тканях в результате взаимодействий между клетками, опосредованных сигнальными функциями цитокинов. Эпигенетическое наследование модифицированных признаков имеет место в двух-трёх поколениях, а в последующих генерациях они элиминируются, если модифицирующий эпигенетический фактор перестаёт функционировать.

В последние десятилетия установлено, что определённые изменения условий внутриутробной жизни могут существенно влиять не только на показатели эмбриональной смертности, но и на жизнеспособность потомства. В последние десятилетия получает распространение понимание того, что проблемы жизнеспособности у человека и у животных могут быть связаны с воздействием неблагоприятных факторов питания и окружающей среды во время беременности, что может запрограммировать плод на более высокий риск хронических заболеваний во взрослой жизни. Это нашло отражение в новой концепции DOHaD («Ду Эйч Ди», Developmental Origins of Health and Disease), согласно которой источники здоровья и болезней следует искать в процессах раннего развития (Gillman, 2005; Swanson, Wadhwa, 2006; Carpinello et al., 2018). Понимание физиологических, эпигенетических и молекулярных механизмов DOHaD жизненно важно для поддержания оптимальных уровней здоровья у продуктивных животных.

Термин «фетальное программирование» (ФП) был определён в начале 1990-х г.г. как явление, связывающее долгосрочные негативные последствия для здоровья с неблагоприятными воздействиями в периоды внутриутробного и раннего постнатального развития (Khanal, Nielsen, 2017; Costa et al., 2021). В настоящее время содержательная основа феномена ФП трактуется как существование системы межклеточных коммуникаций, опосредованных сигнальной функцией цитокинов (Du et al., 2010), которые вызывают эпигенетические модификации экспрессии генов в разных тканях (Ramírez-Zamudio et al., 2022;

Du, Tong et al., 2010; Carvalho et al., 2022). В последующем, в постнатальной жизни, эффекты, вызванные внутриутробными условиями, могут проявляться у потомства, в частности, в виде изменений скорости роста (Hoffman et al., 2017; Zago et al., 2020), соотношения мышечной и жировой ткани (Bonnet et al., 2010), выхода мяса (McLean et al., 2018) и его качества (Maresca et al., 2018). Сдвиги в условиях питания матери могут вызывать фетальное программирование развития не только в поколении F1 (Underwood et al., 2010; Rodriguez et al., 2009), но в некоторых случаях – и в последующих поколениях.

Поскольку эпигенетические модификации экспрессии генов происходят, в основном, в ранние периоды онтогенеза, в том числе в эмбриональный и плодный периоды, в последнее время основное внимание в исследованиях по этой проблеме уделяется эффектам ранней детерминации показателей здоровья, уровня защитных сил и потенциала жизнеспособности организма (Swanson et al., 2006; Barker, 2007).

В свете складывающихся в настоящее время представлений, для снижения потерь от вынужденной выбраковки молодняка и снижения сроков жизни продуктивного поголовья необходимо изменять расстановку акцентов в исследованиях и приоритет отдавать вложениям в новые направления фундаментальной биологии. В исследованиях по изучению возрастной динамики выживаемости дойных коров получены новые данные, хорошо коррелирующие с основными положениями концепции DOHaD. Результаты исследования, проведенного на большой популяции молочного скота, показали, что потенциал жизнеспособности, оцениваемой по средней (для выборки, стада или популяции) длительности продуктивной жизни коров, формируется в периоды, предшествующие достижению возраста репродуктивной зрелости, так как он (потенциал) манифестируется уже на первой лактации (Cherepanov et al., 2022).

Этот результат согласуется с информацией, полученной исследователями, работающими по проблемам ФП и передачи эпигенетических модификаций. Таким образом, выявляется возможность объединения достижений в понимании физиологических, эпигенетических и молекулярных механизмов DOHaD и результатов исследовательских работ на уровне организма и популяций животных, которые могут использоваться на практике, в том числе для улучшения племенных качеств и жизнеспособности продуктивных животных.

Таким образом, неадекватное питание, отклонения в температурном режиме, недостаточность кислородного обеспечения организма матери в период беременности и другие факторы существенно влияют на эмбриологическое программирование ключевых эндокринных органов, формирующих потенциал иммунного статуса и защитных функций (Gillman, 2005). В физиологических механизмах, лежащих в основе этого влияния, в значительной степени «задействована» обширная группа разнообразных семейств цитокинов.

Миокины

В настоящее время твердо установлено, что ткань скелетных мышц продуцирует и секретирует цитокины и другие белки, получившие название «миокины», которые оказывают ауто-, пара- и/или эндокринные эффекты (Schnyder, Handschin, 2015). Таким образом, скелетные мышцы можно отнести к эндокринным органам. Со времени описания первых членов семейства миокинов их список постоянно рос, демонстрируя, что скелетные мышцы обладают способностью экспрессировать несколько миокинов. Для большинства описанных в настоящее время миокинов сократительная активность является ключевым элементом регуляции экспрессии и секреции.

Миостатин

Миостатин, известный также как фактор дифференцировки роста-8 (GDF-8), является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β), который экспрессируется в развивающихся и взрослых скелетных мышцах (Matsakas, Diel, 2005). Ген

миостатина высоко консервативен у разных видов позвоночных. Основная функция миостатина заключается в негативном регулировании мышечной массы через аутокринные и паракринные сигнальные пути (McPherron et al., 1997; Chen, 2021). Мутации гена миостатина у некоторых пород крупного рогатого скота, включая пьемонтскую и бельгийскую голубую, приводят к выраженной мышечной гипертрофии (фенотипу с «двойной мускулатурой») (Kambadur et al., 1997; Grobet et al., 1997). Аналогичные фенотипы наблюдались у овец и собак (Mosher et al., 2007). У мышей с нокаутом гена миостатина, и, как следствие, с дефицитом миостатина, помимо выраженного гипертрофического фенотипа мышц, наблюдалось снижение общего и внутримышечного жира по сравнению с животными дикого типа (McPherron et al., 1997; McPherron, Lee, 2002). Увеличение мышечной массы у таких мышей сопровождалось увеличением расхода энергии в покое, снижением уровня в крови «гормона сытости» (лептина) и уменьшением содержания жира в теле (Lin et al., 2002).

Синтез миостатина.

Как и другие члены семейства TGF- β , миостатин синтезируется в виде белка-предшественника – препромиостатина (375 аминокислот). Белок-предшественник гидролизуется дважды: в первый раз с образованием сигнального пептида (24 аминокислоты с N-конца); второй с образованием N-концевого пропептида и зрелого C-концевого миостатина (109 аминокислот). Циркулирующая форма миостатина состоит из комплекса C-концевого димера миостатина и других белков, включая пропептид миостатина, которые ингибируют биологическую активность C-концевого дисульфид-связанного димера. Этот латентный комплекс активируется представителями семейства металлопротеаз костного морфогенетического белка-1/толлоида (BMP-1/TLD), что позволяет считать эти протеиназы потенциальными объектами воздействия для разработки агентов активации/деактивации миостатина *in vivo* (Wolfman et al., 2003; Lee, 2008).

Сигнальный путь миостатина

Миостатин передаёт свой сигнал в ядро посредством серии тандемных реакций. Димер миостатина сначала связывается с расположенным на внешней мембране клеток рецептором ActRIIB (рецепторы активина типа 2B); в результате ActRIIB активируется, и, связываясь с мембранным белком ALK4 (активин рецепторподобная киназа 4) фосфорилирует его. Активный рецепторный комплекс далее фосфорилирует цитозольные белки Smad2 и Smad3, которые взаимодействуют с белком Smad4. Комплекс Smad2/3/4 проникает в ядро, связывается с ДНК и активирует транскрипцию генов-мишеней. Модуляция экспрессии транскрипционных мишеней рецептор-опосредованных белков Smad (R-Smad) регулируется ингибирующими белками. Белок Smad7 связывается с рецепторным комплексом и предотвращает связывание с ним и фосфорилирование белков Smad2 и Smad3, сигнал миостатина блокируется, тогда как Smad6, в основном, функционирует в рамках пути костного морфогенетического белка (член семейства TGF- β) (Cohen et al., 2015). У *Smad7*^{-/-} мышей замедлялись рост мышц, регенерация мышечных волокон, снижалась сила их сокращения. Ген *Smad7* и белок Smad7 представляют потенциально значимую мишень в механизме ингибирования миостатина.

Связывание миостатина с ActRIIB ингибируется активин-связывающим белком фоллистатином (FST) и, при более высоких концентрациях, – с пропептидом миостатина. Передача сигналов GDF11 (фактор дифференцировки роста 11) или костного морфогенетического белка (BMP-11)) и миостатина модифицируется под влиянием внеклеточных связывающих белков, включающих в себя фоллистатин, фоллистатин-подобный белок-3 (FSTL3), декорин и ассоциированные с фактором роста/дифференцировки сывороточные белки 1 и 2 (Sidis et al., 2006). Несмотря на их сходство в последовательности белка, использовании рецепторов и передачи сигналов, накопленные данные свидетельствуют о том, что GDF11 и миостатин во многих ситуациях имеют разные функции (Walker et al., 2016). GDF11 необходим для развития млекопитающих, он регулирует старение многих тканей, тогда

как миостатин выполняет функцию негативного регулятора массы постнатальных скелетных и сердечных мышц, участвует в регуляции метаболических процессов.

Сигнальный путь BMP

Морфогенетические белки кости (BMP) являются членами суперсемейства TGF- β , которые вместе с миостатином вовлечены в широкий спектр ролей (Chen et al., 2004). Показано, что BMP являются секретлируемыми факторами роста, которые инициируют передачу сигналов с поверхности клетки путём связывания с двумя рецепторами: рецептор I типа BMPR1A и BMPR1B и рецептор II типа BMPR2, а также активинные рецепторы первого ACVR1 и второго типа ACVR2 (ActRIIA и ActRIIB). Рецептор II типа связывается с лигандом в отсутствие рецептора I типа. Гетеродимерное образование рецепторов I R и II R может происходить до- или после связывания BMP, индуцируя пути передачи сигнала через SMAD и BMP могут действовать аутокринным или паракринным образом, их секреция регулируется специфическими антагонистами, а именно: ноггином и хордином, как ингибиторами белков BMP. Белки группы BMP потенциально полезны в терапии ряда заболеваний: рекомбинантные BMP2 (индуцирует образование костей и хрящей) и BMP7 (ключевая роль в дифференцировке остеобластов, в развитии и восстановлении почек, экспрессии SMAD1) хорошо проявили себя в клинических исследованиях при лечении разных видов костных патологий.

BMP функционируют в большинстве тканей, и специфический для данного типа клеток выход сигналов BMP необходим для правильного функционирования и дифференцировки тканей, в том числе для развития костей. В скелетных мышцах передача сигналов BMP необходима для пролиферации клеток-сателлитов, а её подавление запускает выход из клеточного цикла и дифференцировку *in vivo* (Friedrichs et al., 2011). Дефицит миостатина оказывает положительное влияние на формирование костей (Tang et al., 2020). Некоторые члены суперсемейства TGF- β активируют процессы адипогенеза и хондрогенеза. (Hoffmann and Gross, 2001).

Выявлены перекрёстные взаимодействия между BMP и миостатином. Миостатин специфически противодействует BMP7, конкурируя за связывание с ActRIIB для регуляции адипогенеза (Rebbapragada et al., 2003). Накопленные данные показывают, что миостатин и BMP оказывают противоположное действие на скелетные мышцы. Более низкие концентрации фосфорилированного Smad2/3 приводят к высвобождению Smad4, который рекрутируется в сигнальный путь BMP, способствуя гипертрофии и противодействуя атрофии мышц (Sartori et al., 2013b). И наоборот, больше Smad4 доступно для фосфорилированного Smad2/3, когда путь BMP заблокирован или экспрессия миостатина увеличена, что приводит к атрофии мышц (Sartori et al., 2013b). Это указывает на то, что мышечная гипертрофия, вызванная ингибированием миостатина, является результатом активации пути BMP, что также свидетельствует о том, что передача сигналов BMP играет важную роль в контроле поддержания, роста и атрофии мышц. Однако белки BMP выполняют функцию многофункционального фактора роста, они регулируют не только развитие мышц и рост костей, но и формирование эмбриональной оси (Bier and Robertis, 2015), развитие черепной кости (Chen et al., 2020) и нейроваскулярный гомеостаз (Petersen et al., 2021).

Механизм саморегуляции миостатина.

В дополнение к регулированию большого количества генов-мишеней, миостатин автоматически регулирует промотор своего гена посредством ингибирования отрицательной обратной связи. Миостатин может индуцировать подавление экспрессии Smad7, в то время как сверхэкспрессия Smad7, в свою очередь, ингибирует активность промотора гена миостатина (Forbes et al., 2006). В мышечных волокнах, экспрессирующих нефункциональный миостатин, экспрессия мРНК Smad7 снижается, в то время как экспрессия миостатина увеличивается (Forbes et al., 2006). Эти наблюдения показывают, что миостатин регулирует экспрессию своих генов в клетках мышечного происхождения через Smad7-зависимый механизм. У эукариот

регуляция транскрипции не является единственным механизмом, с помощью которого контролируется экспрессия генов. Например, повышенная экспрессия мышечных микроРНК miR-499 и miR-208a приводит к снижению экспрессии мРНК и активности миостатина (Bell et al., 2010; Li et al., 2013).

Миостатин регулирует рост и развитие.

В большинстве исследований показано, что миостатин отрицательно регулирует пролиферацию и дифференцировку сателлитных клеток-скелетных мышц. (Taylor et al., 2001; Langley et al., 2002). Кроме того, эндогенный миостатин защищает недифференцированные миобласты от апоптоза, а его сверхэкспрессия ингибирует вывод миобластов в фазе G0/G1 из клеточного цикла и увеличивает агрегацию клеток в фазе G2. У овец фактор miR-27b может воздействовать на миостатин для регулирования пролиферации сателлитных клеток мышц (Zhang et al., 2018). Недавнее исследование внутриклеточной мишени миостатина, транскрипционного фактора Smad2, показало, что подавление экспрессии Smad2 в первичных миобластах не влияет на эффективность миогенной дифференцировки, но приводит к образованию меньших по размеру мышечных волокон. Сверхэкспрессия Smad2 стимулирует экспрессию миогенина и усиливает дифференцировку и слияние клеток (Lamarche et al., 2021).

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* проанализирована роль сигнального пути миостатина в деградации мышечного белка и показано, что Smad2 и Smad3 являются факторами транскрипции, опосредующими негативное влияние миостатина на мышечную массу. Ингибирование действия миостатина по сигнальному пути Smad2/3 приводит к переключению на сигнальный путь IGF1/Akt/mTOR с индукцией программы мышечной гипертрофии; миостатин, белки семейств FoxO, Smad и mTOR синергетически влияют на синтез и деградацию мышечного белка, тем самым регулируя мышечную массу (Amirouche et al., 2009; Sartori et al., 2009).

Волокна скелетных мышц содержат большое количество митохондрий, которые обеспечивают энергию для сокращения мышц. По сравнению с мышцами дикого типа, гипертрофия мышц наблюдается с более высокой долей гликолитических и окислительных миоволокон у мышцей с нокаутом миостатина (Hennebry et al., 2009); это позволяет предположить, что миостатин может влиять на содержание митохондрий в скелетных мышцах. Мышцы с нокаутом гена миостатина также имеют меньшее содержание митохондриальной ДНК и меньший объем митохондрий в скелетных мышцах по сравнению с мышцами дикого типа (Ploquin et al., 2012), т.е. миостатин участвует в регуляции митохондриального биогенеза (Ge et al., 2012).

Миостатин, как единственный известный ингибитор роста мышц, играет ключевую роль в пролиферации и дифференцировке мышечных клеток, трансформации типа мышечных волокон, физиологии мышц, а также в процессах синтеза и деградации мышечного белка. Фактор дифференцировки роста 11 (GDF11 или BMP-11) и миостатин являются очень близкими членами суперсемейства TGF- β . Как и другие члены этого семейства, белки-предшественники GDF11 и миостатина протеолитически обрабатываются с образованием биологически активных карбоксиконцевых димеров, а их активные домены имеют 90%-ную идентичность аминокислотной последовательности. В реализации действия GDF11 и миостатина участвуют преимущественно киназы рецепторов активина II типа II-A и II-B (ActRIIB) и киназы 4 и 5 рецептора активина типа I (ALK4/5) с использованием сигнального пути Smad 2/3 (Andersson et al., 2006). Несмотря на сходство в последовательности белка, использовании рецепторов и передаче сигналов, эти белки выполняют различные функции; GDF11 необходим для процессов развития и старения тканей у млекопитающих, рост костей и развитие нервов и миокарда (Walker et al., 2016).

Функции миостатина не ограничиваются скелетными мышцами, он может оказывать влияние на сердечную мышцу, адипоциты, кости и головной мозг (Rodgers, Garikipati, 2008).

При этом может существовать взаимная регуляция функций миостатина и GDF11. Показано, что снижение активности миостатина повышает экспрессию GDF11, активирует сигнальный путь костного морфогенетического белка (BMP), способствует созреванию дифференцированных клеток и хондроцитов, ингибирует образование остеокластов, способствует остеогенной дифференцировке и остеогенезу (Suh et al., 2020).

Можно предположить, что миостатин может напрямую влиять на клеточную физиологию адипоцитов, хотя результаты опытов неоднозначны. Показано, что миостатин ингибирует дифференцировку преадипоцитов 3T3-L1 и снижает экспрессию адипогенных маркеров и факторов транскрипции, таких как γ -рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PPAR γ), транскрипционный фактор ССААТ-энхансер-связывающий белок α (C/EBP α) и адипоцитарный белок 2 (aP2 или FABP4), осуществляющий перенос незатерифицированных жирных кислот (Kim et al., 2001).

Напротив, в мультипотентной мезенхимальной клеточной линии (C3H10T1/2) миостатин способствовал адипогенезу, что больше соответствует данным о снижении жировых депо у животных с нокаутом миостатина (Artaza et al., 2005; Feldman et al., 2006). Само по себе применение фармакологических форм миостатина *in vivo* не вызывает повышения липолиза и уменьшения жировой массы (Stolz et al., 2008). Это позволяет предположить, что уменьшение жировых отложений у животных с отсутствием миостатина действительно связано с увеличением мышечной массы и только в меньшей степени -- с прямым воздействием на жировую ткань.

Несмотря на то, что на момент открытия он не назывался миокином, миостатин является одним из первых представителей этого класса белков. Однако, поскольку физические нагрузки у животных и человека значительно снижают экспрессию миостатина в скелетных мышцах, он больше похож на «обратный» миокин по сравнению с большинством других членов семейства, экспрессия которых повышается при физических нагрузках.

Таким образом, с выявлением механизма взаимодействия сигнальных путей миостатина, GDF11 и BMP, роль миостатина в жировом обмене и развитии костей постепенно стала новой областью интенсивных исследований. Учитывая, что миостатин может координировать регуляцию развития скелетных мышц разными способами, ожидается, что углубленное изучение сигнального механизма и регуляторной сети миостатина ещё больше раскроет его роль в синтезе и деградации белка, метаболизме жиров и развитии костей.

Исследования по ингибированию экспрессии миостатина для стимуляции гипертрофии скелетных мышц

В настоящее время ведутся поиск и разработка эффективных, безопасных и относительно недорогих блокаторов действия миостатина, которые можно было бы использовать в период откорма животных с целью повышения мясной продуктивности. Естественные мутации гена миостатина вызывают фенотип «двойной» мускулатуры у различных животных, таких как крупный рогатый скот (McPherron, Lee, 1997), овцы (Clor et al., 2006), собаки (Mosher et al., 2007; Williams, 2004). Мыши с нокаутом гена миостатина демонстрировали фенотип с «двойной» мускулатурой и увеличение общей мышечной массы из-за гипертрофии мышечных волокон (Zhu et al., 2000). На сегодняшний день используется несколько видов экспериментальных молекулярных стратегий для улучшения производства мяса продуктивных животных, например, с использованием РНК-интерференции или нокаута генов для получения генно-модифицированных овец, получения антител к миостатину (Aiello et al., 2018; McPherron et al., 1997; Hu et al., 2010, 2013).

Особое внимание уделяется современным биотехнологическим методам. Существуют разные пути блокирования действия эндогенного миостатина с использованием рекомбинантных белков. Растворимый рекомбинантный рецептор ActR2B, выделенный из экспрессирующей клеточной культуры, связывается со свободным миостатинем и блокирует

его способность активировать собственные клеточные рецепторы. За две недели после введения мышам их мышечная масса увеличивалась на 60% (Lee et al., 2005).

Однако применение этих подходов на практике осложняется их высокой стоимостью и запретом на использование во многих странах генетически модифицированного скота. Целесообразен поиск более простых и безопасных биотехнологических методов для повышения мясной продуктивности скота. Антитела к миостатину и основным звеньям его сигнального пути являются идеальными молекулами для использования в этом направлении (Ruigrok et al., 2011). Обычные антитела состоят из двух тяжелых и двух легких цепей, что является серьезным препятствием для получения их рекомбинантных аналогов. Верблюдовые продуцируют функциональные антитела, которые называются однодоменными антителами, они лишены лёгких цепей и известны как нанотела (Hamers-Casterman et al., 1993; Ruigrok et al., 2011). Нанотела имеет общие характеристики обычных антител и подходят для исследований, диагностики и лечения заболеваний (Siontorou, 2013; Salvador et al., 2019).

Благодаря небольшому размеру, прочной структуре, простоте производства, высокому сродству и специфичности, нанотела стали идеальным исследовательским инструментом для разработки сложных нанобиотехнологий (Wang et al. 2016). Была исследована возможность использования рекомбинантного нанотела ингибировать миостатин и способствовать росту мышц. Был получен одновариабельный домен тяжелой цепи рекомбинантного наноантитела к миостатину. Выбранный домен экспрессировали, очищали и оценивали на его цитотоксичность, аффинность и специфичность. Результаты показали, что полученное наноантитло может специфически обнаруживать и связывать миостатин, дополнительно ингибировать его активность и усиливать рост мышц. Так, после внутримышечной инъекции наноантитла к овечьему миостатину наблюдали значительное увеличение массы скелетных мышц (Ou et al., 2020). Усиленный рост мышц происходил за счет гипертрофии мышечных волокон.

Вместо дорогостоящих наноантител можно использовать рекомбинантный миостатин (pMST) в составе вакцины для образования аутоантител к эндогенному белку самим организмом. Введение свиного pMST мышам вызывало иммунную реакцию с выработкой антител, блокирующих как чужеродный, так и собственный белок; в результате вакцинации у мышей увеличивалась масса тела за счёт повышения роста мышечной ткани (Tang et al., 2007; Zhang et al., 2011, 2012). Выращивание продуктивного скота с помощью иммунорегуляторного метода может быть достаточно эффективным (Zakria et al., 2019).

В целом, в настоящее время активно разрабатываются разные способы ингибирования активности миостатина (Nielsen et al., 2021):

- системное введение антител против миостатина;
- сверхэкспрессия или введение пропептида миостатина (пропептид является ингибитором функционально активного димера зрелого миостатина);
- системное введение рецептора ActR2B; введение антител против ActR2B;
- сверхэкспрессия или введение фоллистатина, ингибитора миостатина;
- использование РНК-интерференции и анти-олигонуклеотидов против ActR2B;
- редактирование гена миостатина с использованием системы AAV-Cas9 (система редактирования CRISPR/Cas с использованием аденоассоциированного вируса для доставки её компонентов).
- получение генно-модифицированных животных с нокаутом гена миоста-тина.

Декорин

В отличие от миостатина, декорин является сравнительно недавно открытым миокином, уровень которого повышается у мышей и людей после острых и хронических физических нагрузок (Kanzleiter et al., 2014). В роли миокина он способствует гипертрофии мышц путём связывания с миостатином. Сверхэкспрессия декорина в трансгенных моделях приводила к повышенной экспрессии генов *Mighty*, *MyoD* и

фоллистатина. Декорин, по-видимому, действует паракринно, напрямую связываясь с миостатином и тем самым подавляя его действие (Kanzleiter et al., 2014). Следовательно, декорин может действовать как миокин, противодействующий эффектам другого миокина, в данном случае миостатина, и, кроме того, также может нейтрализовать миостатин немышечного происхождения, например, миостатин, высвобождаемый из опухолевых клеток при раковой кахексии (Fearon et al., 2012).

Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) продуцируется рядом клеток *in vivo*, включая стимулированные моноциты/макрофаги, фибробласты и эндотелиальные клетки сосудов (Akira et al., 1993). Скелетные мышечные волокна экспрессируют и высвобождают ИЛ-6 при физической нагрузке (Jonsdottir et al., 2000). Производство ИЛ-6 также увеличивается в соединительной ткани, мозге и жировой ткани после тренировки (Pedersen, 2011). Индуцированные концентрации ИЛ-6 в плазме достигают пика в конце или вскоре после прекращения физических нагрузок и быстро возвращаются к базовому уровню (Febbraio, Pedersen, 2002).

Поскольку ИЛ-6 является классическим воспалительным цитокином, первоначально предполагалось, что индуцированный физической нагрузкой ИЛ-6 высвобождается в ответ на повреждение мышц, однако данные исследований указывают на то, что значительное количество ИЛ-6 вырабатывается независимо от мышечного повреждения. Было показано, что ИЛ-6 обладает некоторыми характеристиками истинного «фактора упражнений», который оказывает влияние как локально в мышечном ложе, так и периферически на дистальные органы эндокринно (Pedersen et al., 2007). Таким образом, высвобождение ИЛ-6 в ответ на физическую нагрузку, по-видимому, оказывает плеiotропное действие, увеличивая окисление жирных кислот в скелетных мышцах и усиливая секрецию инсулина, что увеличивает поглощение глюкозы мышечными клетками. В то же время стимулируется высвобождение жирных кислот из жировой ткани (Wueest et al., 2014), что обеспечивает скелетные мышцы энергетическими субстратами.

Интерлейкин-15

Интерлейкин-15 (ИЛ-15) представляет собой провоспалительный цитокин со структурным сходством с ИЛ-2 (Grabstein et al., 1994; Giri et al., 1995). Экспрессия мРНК ИЛ-15 обнаруживается в разных органах, но наиболее часто в плаценте и скелетных мышцах. Первоначально ИЛ-15 был описан как анаболический фактор в скелетных мышцах, стимулирующий продукцию сократительных белков (Quinn et al., 1995, 2002; Nielsen et al., 2007)

При длительном введении ИЛ-15 снижается липогенез в печени (Lopez-Soriano et al., 2004) и уменьшается масса бурой жировой ткани у крыс (Almendro et al., 2008); при этом индуцируется образование разобщающих белков 1 и 3 (UCP1, 3) и других белков, участвующих в мембранном и митохондриальном транспорте и окислении жирных кислот.

Жировая ткань. Адипокины

Жировая ткань состоит из зрелых адипоцитов, преадипоцитов, эндотелиальных клеток, фибро-бластов, тучных клеток и клеток иммунной системы. и активно участвует в регуляции клеточных функций и генезе заболеваний посредством сложной сети эндокринных, паракринных и аутокринных сигнальных молекул цитокинов, влияющих на реакцию многих тканей, включая гипоталамус, поджелудочную железу, печень, скелетные мышцы, почки, эндотелий, и иммунная система (Li et al., 2011; Coelho et al., 2013). В течение последних двух десятилетий все большее внимание уделяется изучению жировой ткани как эндокринного органа, способного вырабатывать адипоцитокينات - биологически активные вещества, синтезируемые жировой тканью и обладающие многочисленными метаболическими эффектами. В настоящее время не разработаны четкие определения терминов «адипоцитокин»

и «адипокин». Некоторые авторы описывают адипоцитокينات как вещества, синтезированные в жировой ткани вследствие взаимодействия между адипоцитами и иммунными клетками (Сао, 2014), другие не выделяют различий между терминами «адипоцитокин» и «адипокин» (Booth et al., 2015), так что биологически активные вещества, продуцируемые жировой тканью, могут быть представлены как адипоцитокинами, так и адипокинами.

Адипонектин

Адипонектин представляет собой белок, состоящий из 244 аминокислот и имеющий коллагено-подобный участок. Данный адипоцитокин циркулирует в плазме крови в виде различных изоформ: низкомолекулярного тримера, средномолекулярного гексамера и биологически активного высокомолекулярного олигомера. Получены данные, что адипонектин синтезируется не только адипоцитами жировой ткани, но и другими клетками, включая остеобласты, клетки паренхимы печени, миоциты, эпителиальные клетки и плацентарную ткань (Khoramiour et al., 2021)

Адипонектин взаимодействует с двумя типами рецепторов: AdipoR1 и AdipoR2. AdipoR1 расположен во многих тканях организма, преимущественно в скелетных мышцах. AdipoR2 представлен главным образом в клетках печени. С помощью данных рецепторов адипонектин оказывает многочисленные метаболические эффекты. Под действием адипонектина в скелетных мышцах происходит усиление поглощения глюкозы, а также активируется процесс окисления жирных кислот. При изучении эффектов адипонектина на гепатоциты выявлено подавление процессов глюконеогенеза и гликогенолиза. Кроме того, адипонектин способен повышать активность карнитин-пальмитоилтрансферазы I и усиливать окисление жирных кислот в митохондриях клеток печени, одновременно уменьшая активность ключевых ферментов, участвующих в синтезе жирных кислот.

Высокая экспрессия адипонектина отмечается не только в скелетных мышцах и печени, но и в жировой ткани. Благодаря своей аутокринной активности адипонектин способствует дифференцировке клеток адипоцитов, стимулирует адипогенез, повышает содержание липидов в адипоцитах, а также усиливает инсулин-направленный транспорт глюкозы (Kim et al., 2007).

Лептин

Это белок, состоящий из 146 аминокислот (Cammisotto, Bendayan, 2007), который синтезируется преимущественно жировой тканью и в небольшом количестве в слизистой дна желудка. Структура лептина схожа по своему строению с провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-6 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКС-Ф). Лептин опосредует свои эффекты, связываясь со специфическими рецепторами (ObR), экспрессируемыми в головном мозге, а также в периферических тканях (нервной ткани, печени, поджелудочной железе, сердце и кишечнике) (Rabe et al., 2008). Главным органом-мишенью лептина служит дугообразное ядро гипоталамуса, которое играет важную роль в регулировании аппетита и энергетического гомеостаза. Лептин также воздействует на печень, скелетные мышцы и жировую ткань, ограничивает накопление триглицеридов в печени и скелетных мышцах.

RBP4

RBP4 (ретинолсвязывающий белок, витамин А, переносящий в кровеносном русле ретинол) относится к семейству транспортных белков липокалинов. Экспрессия RBP4 наиболее высока в печени, где содержится основное количество витамина А в организме. В настоящее время идентифицированы два рецептора RBP4 (STRA6 и RBPR2), которые опосредуют поглощение и высвобождение ретинола через клеточную мембрану (Alapatt et al., 2013; Munkhtulga et al., 2010).

В настоящее время наиболее детально изучено влияние данного адипоцитокина на метаболизм глюкозы и липидов у животных. Так, искусственно индуцированное повышение уровня RBP4 вызывает стеатоз печени у лабораторных животных (Lee et al., 2016). Повышение уровня RBP4 увеличивает экспрессию основного фермента глюконеогенеза – фосфоенолпируваткарбоксикиназы в печени и нарушает действие инсулина в скелетных мышцах (Ma et al., 2016). Таким образом, RBP4 – это не только белок, участвующий в транспорте ретинола, но и вещество, регулирующее обмен глюкозы и липидов, а также участник иммунных реакций.

Трансформирующий фактор роста-β (TGFβ)

TGFβ является членом большого семейства факторов роста у млекопитающих (Weiss, Attisano, 2013). Почти все клетки могут продуцировать TGFβ и реагировать на него. На клеточном уровне члены надсемейства TGF участвуют в регуляции фундаментальных процессов, таких как пролиферация, дифференцировка, гибель, организация цитоскелета, клеточная адгезия и миграция. Впервые обнаруженный как критический фактор для роста неиммунных клеток, TGFβ постепенно был признан важным цитокином в регуляции иммунных ответов (Chen, Konkel, 2010).

Передача сигналов TGFβ происходит через трансмембранные рецепторы серин/треонинкиназы типа I и типа II, которые рекрутируют и фосфорилируют активируемые рецептором Smads, включая Smad2 и Smad3, и канонические внутриклеточные медиаторы TGFβ.

Уровень TGFβ в жировой ткани связан с накоплением жира в теле (Yadav et al., 2011), хотя точная роль TGFβ в адипогенезе требует дальнейшего изучения. Хотя TGFβ положительно коррелирует с накоплением жировых депо на животных моделях и у людей, он ингибирует адипогенез в культуре клеток 3T3-F442A. С другой стороны, TGFβ способствует адипогенезу в плюрипотентных клетках-предшественниках во время начальной фазы экспансии жировой ткани, и ингибирует его в популяциях коммитированных преадипоцитов (Yadav et al., 2011).

Печень. Гепатокины

Гепатокины представляют собой гормоноподобные белки, секретируемые гепатоцитами, и многие из них связаны с внепечёночной регуляцией метаболизма. Производство секретируемых факторов печенью контролирует гомеостаз питательных веществ и энергии. гепатоциты секретируют несколько сот отдельных типов гепатокинов, многие из которых регулируют метаболические и воспалительные заболевания в печени или в отдаленных органах (Stefan, Haring, 2013; Jensen-Cody, Potthoff, 2021). Гепатокины также могут опосредовать положительные эффекты хронических физических нагрузок или, по крайней мере, представлять собой биомаркеры вызванных нагрузками метаболических улучшений (Ennequin et al., 2019).

Печень является ключевым регулятором системного энергетического гомеостаза и может реагировать на избыток и дефицит питательных веществ с участием межорганных взаимосвязей с участием цитокинов. Регуляция системного энергетического гомеостаза печенью частично опосредована регуляцией метаболизма глюкозы и липидов. Понимание механизмов экспрессии гепатокинов и их связей с периферическими тканями необходимо для разработки стратегий предупреждения метаболических дисфункций, в том числе стеатогепатита и цирроза печени (Eslam et al., 2020; Katsarou et al., 2020).

Вариации уровня экспрессии некоторых гепатокинов могут быть биомаркерами метаболической дисфункции. Гепатокины, секретируемые в ответ на физическую нагрузку, вызывают благоприятные метаболические изменения в жировой ткани, кровеносных сосудах и скелетных мышцах, что может снизить вероятность ряда заболеваний (Seo et al., 2021).

Изучение механизмов гепатокин-опосредованной межорганной коммуникации важно для идентификации новых диагностических и/или терапевтических мишеней при общих метаболических патологиях (Kim et al., 2021) и при заболеваниях других органов, таких как сердце, мышцы и кости (Oh et al., 2016; Wang et al., 2021).

Несмотря на достигнутый в последние годы значительный прогресс в понимании физиологических функций гепатокинов, пока ещё мало известно о механизмах перепрограммирования транскрипции, трансляции, модификации и секреции гепатокинов (Wang et al., 2021). Идентификация и функциональная характеристика гепатокинов могут дать важные сведения, необходимые для понимания патогенеза метаболических нарушений (Esfahani et al., 2019).

Активин-Е.

Активины являются членами суперсемейства трансформирующего фактора роста- β (TGF β). Субъединицы и рецепторы активина экспрессируются повсеместно и, как считается, оказывают аутокринное и паракринное действие. Активин-Е (также называемый субъединицей ингибина бета-Е) был идентифицирован у людей и грызунов, и, в отличие от других активинов, которые экспрессируются по всему телу, активин-Е экспрессируется и секретируется преимущественно печенью.

Активин-Е недавно был идентифицирован как важный регулятор расхода энергии и чувствительности к инсулину у грызунов (Hashimoto et al., 2018). Уровни экспрессии активина-Е тесно связаны с уровнями других термогенных генов в подкожной белой жировой ткани, а активин-Е напрямую усиливает экспрессию разобщающего белка 1 (UCP1) и фактора роста фибробластов (FGF21), двух важных регуляторов жирового термогенеза. Экспрессия активина-Е увеличивается во время голодания и заметно подавляется потерей рецептора инсулина в печени (Hashimoto, et al., 2018).

Ангиопоэтин-подобный белок (ANGPTL)

ANGPTL3 экспрессируется и секретируется исключительно печенью; он выполняет функцию одного из регуляторов уровня триглицеридов в плазме крови (Conklin et al., 1999). Ингибирование ANGPTL3 снижает содержание и размер липидов ЛПОНП за счёт изменения активности эндотелиальной липазы. Мыши, лишённые ANGPTL3, имеют повышенную активность LPL и сниженный уровень циркулирующих триглицеридов и незтерифицированных жирных кислот (Koster et al., 2005; Musunuru et al., 2010).

ANGPTL4, также называемый индуцированным голоданием жировым фактором (FIATF), является наиболее изученным членом семейства ANGPTL. У людей и мышей ANGPTL4 экспрессируется преимущественно в жировой ткани и печени и незначительно в скелетных мышцах и сердце (Mattijssen et al., 2014; Kovrov et al., 2019). ANGPTL4 может ингибировать липопротеинлипазу и активировать цАМФ-стимулированный липолиз в адипоцитах (Zhang et al., 2023).

Фетуины

Фетуин-А (альфа-2-НС-гликопротеин) был первым идентифицированным гепатокином, предположительно регулирующим метаболический гомеостаз посредством модулирования межорганных потоков, и одним из наиболее важных гепатокинов, регулирующих метаболизм у животных. Преимущественно синтезируемый и секретируемый печенью, фетуин-А представляет собой многофункциональный цитокин, в том числе он является эндогенным ингибитором тирозинкиназы и рецептора инсулина в печени, жировой ткани и скелетных мышцах (Igoz et al., 2015). Уровень фетуина-А может повышаться с помощью NF κ B и ERK1/2 после повышения уровня циркулирующих свободных жирных кислот и глюкозы соответственно. Фетуин-В значительно повышает риск развития стеатоза

печени, опосредует нарушение действия инсулина и резистентность к глюкозе (Yakout et al., 2023).

Фоллистатин

Фоллистатин (FST) был впервые идентифицирован как гликопротеин, обнаруживаемый в большинстве тканей организма. FST действует как многогранный гепатокин, участвующий в процессах репродукции, роста мышц и регуляции метаболизма. FST действует как ингибитор членов суперсемейства TGF- β , включая миостатин и активины (Sidis et al., 2006; Brown et al., 2011), и может действовать как стимулятор роста скелетных мышц (Lee et al., 2010). Большинство эффектов FST на репродуктивное здоровье обусловлено его взаимодействием с активинами и фолликулостимулирующим гормоном, тогда как его влияние на рост мышц является результатом взаимодействия с миостатином (Sidis et al., 2006; Brown et al., 2011). FST секретируется широким спектром типов клеток; считается, что его уровни в плазме являются результатом паракринной/аутокринной передачи сигналов (Hansen, Plomgaard. 2016).

Заключение

Хотя ранее считалось, что цитокины в качестве сигнальных молекул вырабатываются только в клетках иммунной системы (интерлейкины, интерфероны и др.), в настоящее время известно, что многочисленные семейства цитокинов вырабатываются в клетках разных органов и тканей, они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют стимуляцию или подавление роста клеток, их дифференцировку, функциональную активность, регулируют гемопоэз, ангиогенез и апоптоз, а изучение этих процессов составляет важную, быстро развивающуюся область современной биологии.

Плейотропность и взаимозаменяемость биологического действия, в целом характерную для системы цитокинов, не исключает возможность влияния на отдельные элементы этой системы для практического использования; так, выявлена возможность разработки биоинженерных способов повышения мясной продуктивности животных за счёт целенаправленного воздействия на экспрессию соматостатина.

Жировая ткань активно участвует в регуляции клеточных функций и генезе заболеваний посредством сложной сети эндокринных, паракринных и аутокринных воздействий цитокинов, влияющих на реакцию многих тканей, включая гипоталамус, поджелудочную железу, печень, скелетные мышцы, почки, эндотелий и клетки иммунной системы. Понимание механизмов экспрессии гепатокинов и их связей с периферическими тканями необходимо для разработки стратегий предупреждения метаболических дисфункций, в том числе стеатогепатита и цирроза печени.

Несмотря на достигнутый в последние годы значительный прогресс в понимании физиологических функций цитокинов, пока ещё мало известно о механизмах перепрограммирования транскрипции соответствующих локусов эпигенома, трансляции, модификации и секреции цитокинов.

Изучение функциональной роли цитокиновой системы в организме животных неразрывно связано с эпигенетическими исследованиями. Механизмы возникновения эпигенетических факторов изучены пока недостаточно; предполагается, что они проявляются в разных тканях в результате взаимодействий между клетками, опосредованных сигнальными функциями цитокинов. Эпигенетическое наследование модифицированных признаков имеет место в двух-трёх поколениях, а в последующих генерациях они элиминируются, если модифицирующий эпигенетический фактор перестаёт функционировать.

Эпигенетические модификации экспрессии генов происходят, в основном, в ранние периоды онтогенеза, в том числе в эмбриональный и плодный периоды. Так, экспрессия миогенина (антагониста миостатина) преимущественно имеет место в период эмбриогенеза, во взрослом состоянии миогениновые локусы ДНК метилированы, и экспрессия миогенина,

стимулирующая гиперплазию сателлитных клеток, наблюдается только в камбиальных клетках скелетных мышц; рост мышечной массы при ингибировании миостатина обусловлен увеличением числа ядер на 1 мм длины при количестве мышечных волокон, детерминированным в пренатальный период. Аналогичные феномены эмбрионального программирования развития, по всей вероятности, могут иметь место и в отношении структурно-метаболического статуса других тканей и органов у продуктивных животных. Поэтому основное внимание в исследованиях по проблеме повышения уровня «первичного» здоровья, как одного из детерминантов потенциала жизнеспособности, необходимо уделять эффектам ранней детекции показателей здоровья, уровня защитных сил и потенциала жизнеспособности организма.

Несмотря на достигнутый в последние годы значительный прогресс в понимании физиологических функций цитокинов, пока ещё мало известно о механизмах перепрограммирования транскрипции соответствующих локусов эпигенома, трансляции, модификации и секреции цитокинов. В то же время наблюдающийся бум исследований в этой области, несомненно, откроет новые возможности для разработки инновационных подходов в решении актуальных проблем биологии продуктивных животных.

References

1. Aiello D., Patel K., Lasagna E. The myostatin gene: An overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Anim. Genet.* 2018. 49. 505-519. DOI: 10.1111/age.12696
2. Akira S., Taga T., Kishimoto T. Interleukin- 6 in biology and medicine. *Adv.Immun.* 1993. 54: 1- 78.
3. Alapatt P., Guo F., Komanetsky S.M. et al. Liver retinol transporter and receptor for serum retinol-binding protein (RBP4). *J. Biol. Chem.* 2013. 288(2): 1250-1265. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.369132>
4. Almendro V. et al. Effects of IL- 15 on rat brown adipose tissue: uncoupling proteins and PPARs. *Obesity.* 2008. 16(2): 285- 289.
5. Amirouche A., Durieux A.-C., Banzet S. et al. Down-regulation of Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway in response to myostatin overexpression in skeletal muscle. *Endocrinology.* 2009. 150(1): 286-294. DOI: 10.1210/en.2008-0959
6. Andersson O., Reissmann E., Jörnvall H., Ibáñez C.F. Synergistic interaction between Gdf1 and Nodal during anterior axis development. *Develop. Biol.* 2006. 293(2): 370-381. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.02.002
7. Artaza J.N. et al. Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology.* 2005. 146(8): 3547- 3557.
8. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell. Res.* 2011. 21: 381-395. DOI: 10.1038/cr.2011.22
9. Barker D.J.P. Fetal origins of coronary heart disease. *Brit. Med. J.* 1995. 1311: 171-174.
10. Bell M.L., Buvoli M., Leinwand L.A. Uncoupling of expression of an intronic microRNA and its myosin host gene by exon skipping. *Mol. Cell Biol.* 2010. 30(8): 1937-1945. DOI: 10.1128/MCB.01370-09
11. Bier E., De Robertis E.M. Embryo development. BMP gradients: a paradigm for morphogen-mediated developmental patterning. *Science.* 2015. 348(6242): 5838. DOI: 10.1126/science.aaa5838
12. Bonnet M., Cassar-Malek I., Chilliard Y., Picard B. Ontogenesis of muscle and adipose tissues and their interactions in ruminants and other species. *Anim. Int. J. Anim. Biosci.* 2010. 4: 1093. DOI: 10.1017/S1751731110000601
13. Booth A., Magnuson A., Fouts J. et al. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm. Molec. Biol. Clin. Invest.* 2015. 21(1): 57-74. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0037>
14. Brown M.L. et al. Follistatin and follistatin like-3 differentially regulate adiposity and glucose homeostasis. *Obesity.* 2011. 19(10):1940-1949.
15. Callis T.E., Pandya K., Seok H.Y. et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J. Clin. Invest.* 2009. 119(9): 2772-2786. DOI: 10.1172/JCI36154
16. Cammisotto P.G., Bendayan M. Leptin secretion by white adipose tissue and gastric mucosa. *Histol. Histopath.* 2007. 22(2): 199-210. <https://doi.org/10.14670/HH-22.199>
17. Cao X., Springer N.M., Muszynski M.G., Phillips R.L., Kaeppler S., Jacobsen S.E. Conserved plant genes with similarity to mammalian de novo DNA methyltransferases. *PNAS USA.* 2000. 97(9): 4979-4984. DOI: 10.1073/pnas.97.9.4979

18. Cao X., Jacobsen S. Role of the arabidopsis DRM methyltransferases in de novo DNA methylation and gene silencing. *Curr. Biol.* 2002. 12: 1138-1144.
19. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J. Endocrin.* 2014. 220(2): T47-T59. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0339>
20. Carpinello O.J., DeCherney A.H., Hill M.J. Developmental origin of health and disease: the history of the Barker hypothesis and assisted technology. *Semin. Reprod. Med.* 2018. 36: 177-182. DOI: 10.1055/s-0038-1675779
21. Carvalho E.B., Costa T.C., Sanglard L.P., Nascimento K.B., Meneses J.A.M., Galvão M.C., Serão N.V.L., Duarte M.S., Gionbelli M.P. Transcriptome profile in the skeletal muscle of cattle progeny as a function of maternal protein supplementation during mid-gestation. *Livest. Sci.* 2022. 263: 104995. DOI: 10.1016/j.livsci.2022.104995
22. Castillo-Armengol J., Fajas L., Lopez-Mejia I.C. Fajas L., Lopez-Mejia, I.C. Inter-organ communication: a gatekeeper for metabolic health. *EMBO Reports.* 2019, 20(9): e47903.
23. Chen D., Zhao M., Mundy G.R. Bone morphogenetic proteins. *Growth factors.* 2004. 22(4): 233-241. doi:10.1080/08977190412331279890
24. Chen W., Konkel J.E. TGF-beta and 'adaptive' Foxp3(+) regulatory T cells. *J. Mol. Cell. Biol.* 2010. 2(1): 30-36
25. Chen G., Xu H., Yao Y. et al. BMP signaling in the development and regeneration of cranium bones and maintenance of calvarial stem cells. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. 8: 135. DOI: 10.3389/fcell.2020.00135
26. Chen M.M. Regulation of myostatin on the growth and development of skeletal muscle. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021. 9(Art. 785712): 1-10. DOI: 10.3389/fcell.2021.785712
27. Clop A., Marcq F., Takeda H. et al. A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nat. Genet.* 2006. 38: 813-818. DOI: 10.1038/ng1810
28. Cherepanov G.G., Kharitonov E.L., Ostrenko K.S. In silico predictions on the productive life span and theory of its developmental origin in dairy cows. *Animals (Basel).* 2022. 12(6): 684-698.
29. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013. 9(2): 191-200.
30. Cohen T.V., Kollias H.D., Liu N., Ward C.W., Wagner K.R. Genetic disruption of Smad7 impairs skeletal muscle growth and regeneration. *J. Physiol.* 2015. 593(11): 2479-2497. DOI: 10.1113/JP270201
31. Comb M., Goodman H.M. CpG methylation inhibits proenkephalin gene expression and binding of the transcription factor AP-2. *Nucleic. Acids Res.* 1990. 18(13): 3975-3982. DOI: 10.1093/nar/18.13.3975
32. Conklin D. et al. Identification of a mammalian angiopoietin-related protein expressed specifically in liver. *Genomics.* 1999. 62(3): 477-482.
33. Du M., Yan X., Tong J.F., Zhao J., Zhu M.J. Maternal obesity, inflammation, and fetal skeletal muscle development. *Biol. Reprod.* 2010. 82: 4-12. DOI: 10.1095/biolreprod.109.077099
34. Du M., Tong J., Zhao J., Underwood K.R., Zhu M., Ford S.P. Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. *J. Anim. Sci.* 2010. 88: E51-E60. DOI: 10.2527/jas.2009-2311
35. Ennequin G., Sirvent P., Whitham M. Role of exercise-induced hepatokines in metabolic disorders. *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.* 2019. 317(1): E11-E24. DOI: 10.1152/ajpendo.00433.2018. PMID 30964704. S2CID 106409704
36. Esfahani M., Baranchi M., Goodarzi M.T. The implication of hepatokines in metabolic syndrome. *Diab. Metab. Syndr.* 2019. 13 (4): 2477-2480. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.06.027. PMID 31405664. S2CID 198296158.
37. Feldman B.J. et al. Myostatin modulates adipogenesis to generate adipocytes with favorable metabolic effects. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2006. 103(42): 675- 686.
38. Finnegan E.J., Kovac K.A. Plant DNA methyltransferases. *Plant Mol. Biol.* 2000. 43 (2-3): 189-201. DOI: 10.1023/a:1006427226972
39. Fearon K.C., Glass D.J., Guttridge D.C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell. Metab.* 2012. 16(2): 153- 166.
40. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB (Feder. Amer. Soc. Exp. Biol.* 2002. 16(11): 1335- 1347.
41. Forbes D., Jackman M., Bishop A., Thomas M., Kambadur R. Sharma M. Myostatin auto-regulates its expression by feedback loop through Smad7 dependent mechanism. *J. Cell. Physiol.* 2006. 206(1): 264-272. DOI: 10.1002/jcp.20477

42. Franckhauser S. et al. Overexpression of Il6 leads to hyperinsulinaemia, liver inflammation and reduced body weight in mice. *Diabetologia*, 2008. 51(7): 1306- 1316.
43. Friedrichs M., Wirsdörfer F., Flohé S.B., Schneider S., Wuelling M., Vorkamp A. BMP signaling balances proliferation and differentiation of muscle satellite cell descendants. *BMC Cell. Biol.* 2011. 12(1): 26. DOI: 10.1186/ 1471-2121-12-26
44. Ge X., Vajjala A., McFarlane C., Wahli W., Sharma M., Kambadur R. Lack of Smad3 signaling leads to impaired skeletal muscle regeneration. *Am. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2012. 303(1): E90-E102. DOI: 10.1152/ajpendo.00113.2012
45. Gillman M.W. Developmental origins of health and disease. *N. Engl. J. Med.* 2005. 353: 1848-1850.
46. Giri J.G. et al. IL- 15, a novel T cell growth factor that shares activities and receptor components with IL- 2. *J. Leuk. Biol.*, 1995. 57(5): 763- 766.
47. Gluckman P.D, Hanson M.A., Beedle A.S. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. *Bioessays*. 2007. 29: 145-154.
48. Goldberg A.D., Allis C.D., Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*. 2007. 128: 635-638. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.006
49. Gonzalez-Gil A., Elizondo-Montemayor L. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: a review. *Nutrients*. 2020. 12(6): 1899. DOI: 10.3390/nu12061899
50. Grabstein K.H. et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*, 1994. 264(5161): 965- 968.
51. Grobet L. et al. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double- muscled phenotype in cattle. *Nat. Genet.*, 1997. 17(1): 71- 74.
52. Hoffman M., Reed S., Pillai S., Jones A., McFadden K., Zinn S., Govoni K. Physiology and endocrinology symposium: The effects of poor maternal nutrition during gestation on offspring postnatal growth and metabolism. *J. Anim. Sci.* 2017. 95: 2222-2232. DOI: 10.2527/jas.2016.1229
53. Hamers- Casterman C., Atarhouch T., Muyldermans S. et al. Naturally occurring antibodies devoid of light chains. *Nature*. 1993. 363: 446-448. DOI: 10.1038/363446a0
54. Hansen J.S., Plomgaard P. Circulating follistatin in relation to energy metabolism. *Mol. Cell. Endocr.* 2016. 433: 87-93.
55. Hoffmann A., Gross G. BMP signaling pathways in cartilage and bone formation. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2001. 11(1-3): 23-45. DOI: 10.1615/ critreveukargeneexpr.v11.i1-3.20
56. Hu S.; Chen C.; Sheng J., Sun Y., Cao X., Qiao J. Enhanced muscle growth by plasmid- mediated delivery of myostatin propeptide. *J. Biomed. Biotechn.* 2010. ID 862591. DOI: 10.1155/2010/862591
57. Hu S., Ni W., Sai W. et al. Knockdown of myostatin expression by RNAi enhances muscle growth in transgenic sheep. *PLoS One*. 2013. 8: 58521. DOI: 10.1371/journal.pone.0058521
58. Iroz A., Couty J.P., Postic C. Hepatokines: unlocking the multi-organ network in metabolic diseases. *Diabetologia*. 2015. 58 (8): 1699-1703. DOI: 10.1007/s00125-015-3634-4. PMID 26032022. S2CID 7141228.
59. Hennebry A., Berry C., Siriott V. et al. Myostatin regulates fiber-type composition of skeletal muscle by regulating MEF2 and MyoD gene expression. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2009. 296(3): C525-C534. DOI: 10.1152/ajpcell.00259.2007
60. Hung J., Sellappan S. Epigenetic modifications regulate gene expression. *Path. Magaz.* 2008. 8: 1-5.
61. Jensen-Cody S.O., Potthoff M.J. Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. *Mol. Metab.* 2021. 44: 101-138. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101138. PMC 7788242. PMID 33285302
62. Jones P.A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat. Rev. Genet.* 2012. 13(7): 484-492. DOI: 10.1038/nrg3230
63. Jonsdottir I.H. et al. Muscle contractions induce interleukin- 6 mRNA production in rat skeletal muscles. *J. Physiol.* 2000. 528(1): 157- 163.
64. Jung T.W., Yoo H.J., Choi K.M. Implication of hepatokines in metabolic disorders and cardiovascular diseases. *BBA Clin.* 2016. 5: 108-113. DOI: 10.1016/j.bbacli.2016.03.002
65. Hoffmann A., Gross G. BMP signaling pathways in cartilage and bone formation. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2001. 11(1-3): 23-45. DOI: 10.1615/ critreveukargeneexpr.v11.i1-3.20
66. Kambadur R. et al. Mutations in myostatin (GDF8) in double- muscled Belgian Blue and Piedmontese cattle. *Genome Res.* 1997. 7(9): 910- 916.

67. Kanzleiter T. et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2014. 450(2): 1089- 1094.
68. Khanal P., Nielsen M.O. Impacts of prenatal nutrition on animal production and performance: A focus on growth and metabolic and endocrine function in sheep. *J. Anim. Sci. Biotechn.* 2017. 8: 75. DOI: 10.1186/s40104-017-0205-
69. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A. et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients.* 2021. 13(4): 1180. <https://doi.org/10.3390/nu13041180>
70. Kim et al. Inhibition of preadipocyte differentiation by myostatin treatment in 3T3- L1 cultures. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2001. 281(4): 902- 906.
71. Kim J.Y., Van De Wall E., Laplante M. et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2007. 117: 2621-2637. <https://doi.org/10.1172/JCI31021>
72. Kim T.H., Hong D.G., Yang Y.M. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease: linking liver pathophysiology to metabolism. *Biomedicines.* 2021. 9(12): 1903. DOI: 10.3390/biomedicines9121903. PMC 8698516. PMID 34944728
73. Kovrov O. et al. On the mechanism of angiopoietin-like protein 8 for control of lipoprotein lipase activity. *J. Lipid Res.* 2019. 60(4): 783-793.
74. Kristiansen O.P., Mandrup- Poulsen T. Interleukin- 6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes.* 2005. 54(Suppl 2): 114- 124.
75. Koster A. et al. Transgenic angiopoietin-like (angptl)4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology.* 2005. 146(11): 4943-4950
76. Lamarche É., AlSudais H., Rajgara R., Fu D., Omaiche S., Wiper-Bergeron N. SMAD2 promotes myogenin expression and terminal myogenic differentiation. *Development.* 2021. 148(3). DOI: 10.1242/dev.195495
77. Langley B., Thomas M., Bishop A., Sharma M., Gilmour S., Kambadur R. Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating MyoD expression. *J. Biol. Chem.* 2002. 277(51): 49831-9840. DOI: 10.1074/jbc.M204291200
78. Lee S.J., Reed L.A., Davies M.V. et al. Regulation of muscle growth by multiple ligands signaling through activin type II receptors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2005. 102(50): 18117-18122. DOI: 10.1073/pnas.0505996102
79. Lee S. J. Genetic analysis of the role of proteolysis in the activation of latent myostatin. *PLoS One.* 2008. 3(2): e1628. DOI: 10.1371/journal.pone.0001628
80. Lee S.J. et al. 2010. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol. Endocr.* 24(10): 1998-2008.
81. Lee S.A., Yuen J.J., Jiang H. et al. Adipocyte specific overexpression of retinol-binding protein 4 causes hepatic steatosis in mice. *Hepatology.* 2016. 64: 1534-1546.
82. Li X., Wang J., Jia Z. et al. MiR-499 regulates cell proliferation and apoptosis during late-stage differentiation via Sox6 and cyclin D1. *PLoS One.* 2013. 8(9): e74504. DOI: 10.1371/journal.pone.0074504. eCollection 2013
83. Lin J. et al. Myostatin knockout in mice increases myogenesis and decreases adipogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2002. 291(3): 701- 706.
84. Lopez- Soriano J. et al. Rat liver lipogenesis is modulated by interleukin- 15. *Intern. J. Mol. Med.* 2004. 13(6): 817- 819.
85. Ma X., Zhou Z., Chen Y. et al. RBP4 functions as a hepatokine in the regulation of glucose metabolism by the circadian clock in mice. *Diabetologia.* 2016. 59: 354-362. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3807-1>
86. Maresca S., Valiente S.L., Rodriguez A.M., Long N.M., Pavan E., Quintans G. Effect of protein restriction of bovine dams during late gestation on offspring postnatal growth, glucose-insulin metabolism and IGF-1 concentration. *Livest. Sci.* 2018. 212: 120-126. DOI: 10.1016/j.livsci.2018.04.009
87. Matsakas A., Diel P. The growth factor myostatin, a key regulator in skeletal muscle growth and homeostasis. *Int. J. Sports Med.* 2005. 26. 83-89. DOI: 10.1055/s- 2004- 830451
88. Mattijssen F. et al. Angptl4 serves as an endogenous inhibitor of intestinal lipid digestion. *Mol Metab.* 2014. 3(2): 135-144.
89. Musunuru K. et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *New Engl. J. Med.* 2010. 363(23): 2220-2227.

90. McLean K.J., Boehmer B.H., Spicer L.J., Wettemann R.P. The effects of protein supplementation of fall calving beef cows on pre- and postpartum plasma insulin, glucose and IGF-I, and postnatal growth and plasma insulin and IGF-I of calves. *J. Anim. Sci.* 2018. 96: 2629-2639. DOI: 10.1093/jas/sky173
91. McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature.* 1997. 387(6628): 83- 90.
92. McPherron A.C., Lee S.J. Suppression of body fat accumulation in myostatin- deficient mice. *J. Clin. Invest.* 2002. 109(5): 595- 601.
93. Munkhtulga L, Nagashima S., Nakayama K., et al. Regulatory SNP in the RBP4 gene modified the expression in adipocytes and associated with BMI. *Obesity.* 2010. 18: 1006-1014. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.358>
94. Mosher D.S., Quignon P., Bustamante C.D. et al. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS Genet.* 2007. 3: e79. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030079
95. Nielsen A.R. et al. Expression of interleukin- 15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. *J. Physiol.* 2007. 584(1): 305- 312.
96. Nielsen T.L., Vissing J., Krag T.O. Antimyostatin treatment in health and disease: the story of great expectations and limited success. *Cells.* 2021. 10(3): 533. DOI: 10.3390/cells10030533
97. Oh Kyoung-Jin et al. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute).* 2016. 22 Dec. <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/1/8>
98. Ostrowski K., Schjerling P., Pedersen B.K., Physical activity and plasma interleukin- 6 in humans effect of intensity of exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000. 83(6): 512- 515.
99. Ou K., Li Y., Wu P. et al. A novel nanobody directed against ovine myostatin to enhance muscle growth in mouse. *Animals (Basel).* 2020. 10(1398): 1-9. DOI: 10.3390/ani10081398
100. Pedersen B.K. et al. Role of myokines in exercise and metabolism. *J. Appl. Physiol.* 2007. 103(3): 1093- 1098.
101. Petersen M.A., Tognatta R., Meyer-Franke A. et al. BMP receptor blockade overcomes extrinsic inhibition of remyelination and restores neurovascular homeostasis. *Brain.* 2021. 144(8): 2291-2301. DOI: 10.1093/brain/awab106
102. Ploquin C., Chabi B., Fouret G. et al. Lack of myostatin alters intermyofibrillar mitochondria activity, unbalances redox status, and impairs tolerance to chronic repetitive contractions in muscle. *Am. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2012. 302(8): E1000-E1008. DOI: 10.1152/ajpendo.00652.201
103. Quinn L.S., Haugk K.L., Grabstein K.H. Interleukin 15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle. *Endocrinology.* 1995. 136(8): 3669- 3672.
104. Quinn L.S. et al. Overexpression of interleukin- 15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders. *Exp. Cell. Res.* 2002. 280(1): 55- 63.
105. Ramírez-Zamudio G.D., da Cruz W.F., Schoonmaker J.P. et al. Effect of rumen-protected fat on performance, carcass characteristics and beef quality of the progeny from Nellore cows fed by different planes of nutrition during gestation. *Livest. Sci.* 2022. 258: 104851. DOI: 10.1016/j.livsci.2022.104851
106. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G. et al. Adipokines and insulin resistance. *Mol. Med.* 2008. 14(11-12): 741-751. <https://doi.org/10.2119/2008-00058>
107. Rebbapragada A., Benchabane H., Wrana J. L., Celeste A. J. Attisano L. Myostatin signals through a transforming growth factor β -like signaling pathway to block adipogenesis. *Mol. Cell Biol.* 2003. 23(20): 7230-7242. DOI: 10.1128/MCB.23.20.7230-7242.2003
108. Rodgers B.D., Garikipati D. K. Clinical, agricultural, and evolutionary biology of myostatin: a comparative review. *Endocr. Rev.* 2008. 29(5): 513-534. DOI: 10.1210/er.2008-0003
109. Perdiguero E., Sousa-Victor P., Ballestar E., Muñoz-Cánoves P. Epigenetic regulation of myogenesis. *Epigenetics.* 2009. 4: 541-550. DOI: 10.4161/epi.4.8.10258
110. Ruigrok V.J., Levisson M. Eppink M.H., Smidt H., van der Oost J. Alternative affinity tools: More attractive than antibodies? *Biochem. J.* 2011. 436: 1-13. DOI: 10.1042/bj20101860
111. Salvador J.P., Vilaplana L., Marco M.P. Nanobody: Outstanding features for diagnostic and therapeutic applications. *Anal. Bioanal. Chem.* 2019. 411: 1703-1713. DOI: 10.1007/s00216- 019- 01633- 4
112. Sartori R., Milan G., Patron M. et al. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009. 296(6): 1248-1257. DOI: 10.1152/ajpcell.00104.2009

113. Sartori R., Schirwis E., Blaauw B. Bortolanza S., Zhao J., Enzo E. et al. BMP signaling controls muscle mass. *Nat. Genet.* 2013. 45(11): 1309-1318. DOI: 10.1038/ng.2772
114. Seo D.Y., Park S.H., Marquez J., Kwak H.B., Kim T.N., Bae J.H. et al. hepatokines as a molecular transducer of exercise. *J. Clin. Med.* 2021. 10(3): 385. DOI: 10.3390/jcm10030385
115. Schnyder S., Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone.* 2015. 80: 115-125.
116. Sidis Y., Mukherjee A., Keutmann H., Delbaere A., Sadatsuki M., Schneyer A. Biological activity of follistatin isoforms and follistatin-like-3 is dependent on differential cell surface binding and specificity for activin, myostatin, and bone morphogenetic proteins. *Endocrinology.* 2006. 147(7): 3586-3597. DOI: 10.1210/en.2006-0089
117. Smati S., Régnier M., Fougeray T., Polizzi A., Fougerat A., Lasserre F. et al. Regulation of hepatokine gene expression in response to fasting and feeding: Influence of PPAR- α and insulin-dependent signalling in hepatocytes. *Diab. Metab.* 2020. 46(2): 129-136. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.05.005
118. Siontorou C.G. Nanobodies as novel agents for disease diagnosis and therapy. *Int. J. Nanomed.* 2013. 8: 4215-4227. DOI: 10.2147/ijn.s39428
119. Stefan N., Haring H.U. The role of hepatokines in metabolism. *Nature Rev. Endocr.* 2013. 9(3): 144-152.
120. Stolz L.E. et al. Administration of myostatin does not alter fat mass in adult mice. *Diab. Obes. Metab.* 2008. 10(2): 135- 142.
121. Suh J., Kim N.-K., Lee S.-H. et al. GDF11 promotes osteogenesis as opposed to MSTN, and follistatin, a MSTN/GDF11 inhibitor, increases muscle mass but weakens bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. 117(9): 4910-4920. DOI: 10.1073/pnas.1916034117
122. Swanson J.M., Wadhwa P.D. (Eds). *Genes, Environments and Human Development, Health and Disease (GEHDHD) meeting.* Arnold and Mabel Beckman Center of the National Academy of Sciences. September 7-8, 2006.
123. Tang L., Yan Z., Wan Y., Han W., Zhang Y. Myostatin DNA vaccine increases skeletal muscle mass and endurance in mice. *Muscle Nerve.* 2007. 36(3): 342-348. DOI: 10.1002/mus.20791
124. Taylor W.E., Bhasin S., Artaza J., Byhower F. et al. Myostatin inhibits cell proliferation and protein synthesis in C2C12 muscle cells. *Am. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2001. 280(2): 221-228. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.2.E221
125. Tang L., Kang Y., Sun S., Zhao T. et al. Inhibition of MSTN signal pathway may participate in LIPUS preventing bone loss in ovariectomized rats. *J. Bone Miner. Metab.* 2020. 38(1): 14-26. DOI: 10.1007/s00774-019-01029-5
126. Underwood K., Tong J., Price P., Roberts A., Grings E., Hess B., Means W., Du M. Nutrition during mid to late gestation affects growth, adipose tissue deposition, and tenderness in cross-bred beef steers. *Meat Sci.* 2010. 86: 588-593. DOI: 10.1016/j.meatsci.2010.04.008
127. Walker R.G., Poggioli T., Katsimpardi L., Buchanan S.M. et al. Biochemistry and biology of GDF11 and myostatin. *Circ. Res.* 2016. 118(7): 1125-1142. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308391
128. Wang Y., Fan Z., Shao L., Kong X., Hou X. Tian D., Sun Y., Xiao Y., Yu L. Nanobody- derived nanobiotechnology tool kits for diverse biomedical and biotechnology applications. *Int. J. Nanomed.* 2016. 11: 3287-3303. DOI: 10.2147/ijn.s107194
129. Wang F., So K.F., Xiao J., Wang H. Organ-organ communication: The liver's perspective. *Theranostics.* 2021. 11(7): 3317-3330. DOI: 10.7150/thno.55795.
130. Weiss A., Attisano L. The TGFbeta superfamily signaling pathway. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2013. 2(1): 47-63.
131. Williams M.S. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N. Engl. J. Med.* 2004. 351: 1030-1031.
132. Wueest S. et al. Interleukin- 6 contributes to early fasting- induced free fatty acid mobilization in mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* 2014. 306(11): R861- R867.
133. Wolfman N.M., McPherron A.C., Pappano W.N., Davies M.V. et al. Activation of latent myostatin by the bmp-1/ tolloid family of metalloproteinases. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003. 100(26): 15842-15846. DOI: 10.1073/pnas.2534946100
134. Yadav H., Quijano C., Kamaraju A.K. et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-beta/Smad3 signaling. *Cell Metab.* 2011. 14(1): 67-79.

135. Yakout S.M., Hussein S., Al-Attas O.S., Hussain S.D., Saadawy G.M., Al-Daghri N.M. Hepatokines fetuin A and fetuin B status in women with/without gestational diabetes mellitus. *Am. J. Transl. Res.* 2023. 15(2): 1291-1299. PMC 10006815. PMID 36915725
136. Yoo H.J., Choi K.M. hepatokines as a link between obesity and cardiovascular diseases. *Diab. Metab. J.* 2015. 39(1): 10-15. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.1.10. PMC 4342531. PMID 25729707
137. Zago D., Canozzi M.E.A., Barcellos J.O.J. Pregnant beef cow's nutrition and its effects on postnatal weight and carcass quality of their progeny. *PLoS One.* 2020. 15: e0237941. DOI: 10.1371/journal.pone.0237941
138. Zakria H.M., Han B., Yue F. et al. Significant body mass increase by oral administration of a cascade of shIL21-MSTN yeast-based DNA vaccine in mice. *Biomed. Pharmacother.* 2019. 118(109147). DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109147.
139. Zhang T., Yang H., Wang R. et al. Oral administration of myostatin-specific whole recombinant yeast *Saccharomyces cerevisiae* vaccine increases body weight and muscle composition in mice. *Vaccine.* 2011. 29(46): 8412-8416. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.08.007
140. Zhang T., Sun L., Xin Y. et al. A vaccine grade of yeast *Saccharomyces cerevisiae* expressing mammalian myostatin. *BMC Biotechnol.* 2012. 12(97). DOI: 10.1186/1472-6750-12-97
141. Zhao S., Xu W., Jiang W., Yu W. et al. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. *Science.* 2010. 327: 1000-1004. DOI: 10.1126/science.1179689
142. Zhang W., Wang S.-Y., Deng S.-Y., Gao L., Yang L.-W., Liu X.-N. et al. MiR-27b promotes sheep skeletal muscle satellite cell proliferation by targeting myostatin gene. *J. Genet.* 2018. 97(5), 1107-1117. DOI: 10.1007/s12041-018-0998-5
143. Zhang Y., Zhu Z., Sun L., Yin W., Liang Y., Chen H., Bi Y., Zhai W., Yin Y., Zhang W. Hepatic G protein-coupled receptor 180 deficiency ameliorates high fat diet-induced lipid accumulation via the Gi-PKA-SREBP pathway. *Nutrients.* 2023. 15(8): 1838. DOI: 10.3390/nu15081838
144. Zhu X.; Hadhazy M.; Wehling M.; Tidball J.G.; McNally E.M. Dominant negative myostatin produces hypertrophy without hyperplasia in muscle. *FEBS Lett.* 2000. 474: 71-75. DOI: 10.1016/s0014-5793(00)01570

UDC 636.4.053.087.74.084.413:637.05

**Functional role of the cytokine system in maintaining
the structural-metabolic status of the skeletal muscle, adipose tissue
and liver: a review**

Cherepanov G.G., Koloskova E.M.

*Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition, Federal Research
Center of Animal Husbandry, Ernst VIZh, Borovsk, Kaluga oblast,
Russian Federation*

ABSTRACT. It is now known that numerous families of cytokines are produced in cells of various organs and tissues, they regulate intercellular and intersystem interactions, determine the stimulation or suppression of cell growth, their differentiation and functional activity. The purpose of the review is to systematize and generalize the results of the study of the action of cytokines in organs and tissues that are critical for productive animals. Main sections: General characteristics of the cytokine system (structure and general properties of cytokines, cytokine receptors, involvement of cytokines in the control of gene expression (DNA methylation, polyvalent histone modifications), cytokines and epigenetics). Skeletal muscles, myokines. Myostatin (myostatin synthesis, myostatin signaling pathway, BMP signaling pathway, myostatin self-regulation mechanism, myostatin regulates growth and development, studies on myostatin inhibition to stimulate skeletal muscle hypertrophy), decorin. interleukin-6. interleukin-15,. GDF11. Adipose tissue, adipokines (adiponectin, leptin, RBP4. TGF β). Liver, hepatokines (activin-E, angiopoietin-like protein, fetuins). The pleiotropy and interchangeability of the biological action characteristic of cytokines do not exclude the possibility of influencing individual elements of this system for practical purposes. Thus, the possibility of developing bioengineering methods for increasing the meat productivity of animals due to a targeted effect on the expression of somatostatin was revealed. The laying of patterns of DNA methylation and epigenetic effects of cytokines occur in the embryonic and fetal periods. Therefore, the main attention in studies on the problem of increasing the level of "primary" health should be given to the effects of early determination of health indicators, the level of protective forces and the viability potential of the body of productive animals.

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh (Productive Animal Biology). 2023, 2: 5-27

Keywords: cytokines, general characteristics, myokines, adipokines, hepatokines, epigenetic effects, productive animals

Поступило в редакцию: 20.01.2023.

Получено после доработки: 10.03.2023

Сведения об авторах:

Черепанов Геннадий Георгиевич, д.б.н., с.н.с., гл. ред.; 89611243110@mail.ru
Колоскова Елена Михайловна, к.б.н., с.н.с., т. 8(910)590-92-83; heleko3@yandex.ru