

УДК 57.021:57.023: 577.112.7:612.1/.8

DOI 10.29039/2413-1725-2024-10-3-128-146

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОИНДУЦИРОВАННОМ ПРОЦЕССЕ В МЫШЦАХ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Муженя Д. В.¹, Лысенков С. П.², Тугуз А. Р.¹, Шумилов Д. С.¹

¹*ФГБОУ ВО Адыгейский государственный университет, Майкоп, Россия*

²*ФГБОУ ВО Майкопский государственный технологический университет, Майкоп, Россия*

E-mail: dmuzhenya@mail.ru

Регулярная физическая нагрузка оказывает положительное влияние на организм и мышцы в целом, позволяя повысить выносливость, силу, а также предупредить развитие целого ряда заболеваний. Однако действие длительных нагрузок может спровоцировать развитие воспалительных реакций, которые способны вызвать снижение эффективности работы мышечного волокна. Согласно классическим представлениям, ключевыми маркерами воспаления как в организме, так и в мышцах являются цитокины. Однако современные данные доказывают, что цитокины не являются лимитирующим фактором развития воспаления, а входят в состав сложных функциональных систем, так как способны продуцироваться не только при физической нагрузке. В рамках данной публикации нами проведен теоретический анализ возможного механизма развития воспалительной реакции в мышцах с целью выявления ключевых элементов данного процесса.

Ключевые слова: мышцы, иммунологическая реакция, оксид азота, цитокины, воспаление, вагус, кальпаин.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что регулярные физические упражнения способствуют развитию силы, выносливости, улучшая качество жизни в целом, а также помогая предупредить развитие целого ряда заболеваний таких, как сахарный диабет 2 типа (СД-2) [1], ожирение [2], сердечно-сосудистые заболевания [3], саркопения [4].

Однако, следует отметить, что при выполнении физических нагрузок различной интенсивности происходит целый ряд изменений в организме как в функциональном плане, так и в иммунологическом аспекте, что может иметь как положительный эффект, так и негативный эффект [5, 6]. Согласно современным представлениям, интенсивные упражнения действуют как стресс-фактор, который способен вызывать развитие воспалительных реакций в мышцах [7], зависящих от типа, интенсивности, продолжительности, а также от возраста человека и его физического состояния [8–10].

Логично представить, что воспаление, вызванное физической нагрузкой, можно разделить на два типа: острое (реакция во время физической нагрузки и сразу после нее) и подострое изменение в состоянии покоя, когда острые эффекты, вызванные физической нагрузкой, исчезли [11, 12]. Более того, провоспалительные процессы,

возникающие после тренировки, могут иметь жизненно важное значение для долгосрочных адаптивных реакций, поддержания тканевого гомеостаза, элиминации вредных соединений и поврежденных мышечных тканей [8, 13].

Иммунологические сдвиги, возникающие во время и после физических упражнений, можно легко отследить по ряду классических маркеров, таких как: изменениям количественного состава клеток периферической крови, активности гранулоцитов, цитотоксической активности НК-клеток, пролиферации лимфоцитов [14–16]. Также, согласно современным литературным данным, одним из информативных показателей изменения физиологических процессов в организме в ответ на физические упражнения является изменение цитокинового профиля [17].

Цитокины – это растворимые белки или гликопротеины, вырабатываемые во время воспалительных реакций, которые опосредуют коммуникацию между иммунными и неиммунными клетками и регулируют многочисленные биологические процессы [18]. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами необходим для поддержания гомеостаза. Нарушение регуляции любого из них создает потенциал для развития патологических состояний во время и после физических нагрузок [19]. Первое исследование, предполагающее, что физическая нагрузка способна вызывать продукцию цитокинов, опубликовано в 1983 году J. G. Cannon et al. [20]. Крысам внутрибрюшинно вводили плазму, полученную от людей после физических упражнений, что приводило к повышению температуры у испытуемых особей. Однако образцы, полученные до физических упражнений, не вызывали такой реакции. Важно отметить, что, хотя цитокины вырабатываются по всему организму, однако при физических упражнениях основным источником цитокинов являются сами скелетные мышцы. На основании этого скелетные мышцы можно отнести к «эндокринному органу», так как они способны вырабатывать цитокины, названные миокинами, обладающие паракринными и дистантными эффектами [21].

Впервые термин «миокин» введен В. К. Pedersen et al. в 2003 году [22]. Согласно современным представлениям, миокины – это сигнальные пептиды, синтезируемые в скелетных мышцах, которые высвобождаются в мышечный интерстиций или в кровь, обеспечивая функциональную или метаболическую адаптацию в тканях посредством аутокринных, паракринных или эндокринных эффектов. Они также секретируются в состоянии покоя, независимо от сокращения мышц [23].

Данный факт подтвержден в экспериментах, в которых применялась клеточная линия мышечных миобластов C2C12 [24]. Первоначально данная модель применялась для изучения пролиферации и дифференцировки миобластов, однако в 2000-х годах впервые использована электрическая стимуляция изолированных клеток, в результате чего экспериментально доказана их способность секретировать цитокины такие как IL-6 и IL-15, в культуральную надосадочную жидкость [25, 26].

До открытия факта о способности мышц самостоятельно продуцировать цитокины считалось, что повышение уровня системного IL-6 является клеточным иммунным ответом на повреждение мышц во время физических упражнений [22; 27]. Поскольку моноциты являются основным источником IL-6 в иммунном ответе

на инфекцию, они были изучены в лабораторных условиях для определения их роли в реакциях на физические нагрузки. В результате экспериментов был получен неоднозначный результат, который свидетельствует о том, что концентрация мРНК IL-6 в моноцитах не повышалась после физических упражнений [28], доказывая, что повышение уровня IL-6 во время физических упражнений наблюдается вследствие активации не иммунных клеток, а в самих скелетных мышцах [29–31]. Сравнительный анализ концентрации IL-6 в работающих мышцах нижних конечностей и системном кровотоке выявил, что концентрация его в 17 раз выше в мышце, чем в артериальном кровообращении [17]. Кроме того, было также опровергнуто предположение о том, что повышение уровня IL-6 было иммунной реакцией на повреждение в мышечном волокне. В частности, были получены данные о том, что после «повреждающих» (эксцентрических) так и «не повреждающих» (концентрических) мышечных сокращений концентрация IL-6 в мышцах существенно не различалась [22, 32].

На основании данных о роли цитокинов в функционировании мышц L. L. Smith в 2000 году разработал «Цитокиновую гипотезу перетренированности». В которой утверждается, что ключевую роль в развитии состояния перетренированности играют провоспалительные цитокины, главным образом IL-6, IL-1 β и TNF- α [33], и они являются главными регуляторами изменения биохимического и иммунологического статуса организма в данном состоянии. Однако в 2017 году A. L. da Rocha et al. на основании собственных результатов отметили, что через 2 недели после достижения состояния перетренированности концентрация провоспалительных цитокинов нормализовалась, однако работоспособность также оставалась на низком уровне. Авторы сделали вывод о том, что в этом процессе, кроме цитокинов, задействованы и другие механизмы [34]. На основании вышесказанного можно заключить, что цитокины/миокины играют важную роль в развитии процессов утомления и восстановления, но не являются лимитирующим фактором, а являются важным элементом в сложной функциональной системе.

Однако возникает вопрос, что же является причиной развития первичных, так называемых локальных воспалительных реакций в мышцах в результате действия длительных интенсивных физических нагрузок, если повышение классических цитокинов таких как IL-6, IL-10, не является лимитирующим фактором? На сегодняшний день существуют отдельные исследования, частично отвечающие на этот вопрос, однако и они не дают полного представления об иммунологических процессах в мышцах. Мы полагаем, что изменения, происходящие в мышцах вовремя и после физической нагрузки, нельзя объяснить только увеличением или снижением цитокинов. Конечно, цитокины являются универсальными мессенджерами, играющими важную роль в развитии воспаления, однако, на наш взгляд, существуют и другие факторы, которые могут оказывать значительное влияние на течение этого процесса.

Цель работы – провести анализ современной литературы об иммуноиндуцированных реакциях при физических нагрузках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Литературный анализ проведен на основании опубликованных работ в международных базах данных (Pubmed.com, SCOPUS.com), опубликованных по данной тематике за последние сорок три года (с 1980 по 2023 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Активаторы воспалительной реакции

При действии длительной физической нагрузки в мышцах происходит накопление критической массы недоокисленных метаболитических продуктов, падение концентрации АТФ, кислорода и рост активных форм кислорода (АФК), что запускает целый ряд процессов, ответственных не только за снижение работоспособности, но и разрушение мышечного волокна. В условиях снижения биодоступности АТФ нарушается процесс откачки кальция из цитозоля, и это оказывает дополнительную нагрузку на митохондрии. В свою очередь, митохондрии начинают активно поглощать кальций, что может привести к перегрузке и резкому нарушению процессов, протекающих в них [35]. С другой стороны, на фоне неконтролируемого роста кальция активно снижается концентрация NAD, как одного из факторов, регулирующих нормальную работу митохондрий [36, 37]. В результате происходит развитие и прогрессирование сбоя в работе митохондрий. Начинается процесс перенаправления кислорода к недыхательным субстратам, образованию недоокисленных продуктов метаболизма и образованию АФК с потенциально опасными свойствами [35, 37]. Еще одним потенциальным генератором большого количества АФК во время физических нагрузок является NADPH-оксидаза [38]. В присутствии ADP и Fe^{3+} , NADPH-оксидаза катализирует перенос электронов от NADPH к молекулярному кислороду с образованием супероксидного радикала [39]. Все это способствует развитию и прогрессированию оксидативного стресса в мышце и возникновению воспалительных реакций в мышечном волокне.

При высоких внутриклеточных концентрациях кальция, наблюдаемых во время интенсивных физических нагрузок, подключается еще один важный элемент развития повреждения мышц – кальпаин [40, 41]. Основная функция кальпаинов – это снижение мышечной силы мышцы в ответ на физическую нагрузку, а также участие в процессах расщепления белков, воспаления и апоптоза. В отличие от других протеолитических систем (убиквитин-протеасомная, аутофагическая, каспазная) кальпаины способны активироваться без участия АТФ [42]. Кроме того, усиливать действие кальпаинов также могут продукты АФК, что вызывает конформационные изменения в структуре белков скелетных мышц, повышая тем самым их восприимчивость к кальпаинам [43].

Вследствие разрушения белков миофиламентов под действием кальпаиновой системы и продуктов АФК происходит возникновение локального воспаления и продукция эндогенных медиаторов цитокинов (миокинов), таких как интерлейкин IL-1 β , фактор некроза опухоли TNF- α и toll-подобный рецептор TLR-4 и др. [44]. Эти факторы являются мощными активаторами NF- κ B и p53 и таким образом

создают петлю положительной обратной связи, приводящую к чрезмерной стимуляции NF-κB и развитию сильной воспалительной реакции [45].

NF-κB представляет собой гетеродимер, состоящий из субъединиц p65 и p50 или p52. Одна из ролей NF-κB в мышце - это регуляция процесса активации белков системы убиквитин-протеасома, которые участвуют в деградации специфических мышечных белков [46]. Важно то, что NF-κB регулирует экспрессию ряда воспалительных молекул, включая цитокины, хемокины, молекулы клеточной адгезии и ферменты, разрушающие ткани, такие как матриксные металлопротеиназы (MMPs) [45]. Также следует заметить, что NF-κB является одним из активаторов индуцибельной синтазы азота (iNOS) на первых этапах воспаления в мышце без участия макрофагов [47, 48]. Усиление продукции i-NOS в условиях нарушения физиологических процессов в клетке будет способствовать усугублению окислительного стресса и дальнейшей клеточной дестабилизации [49]. Можно предположить, что iNOS взаимодействует с NF-κB по принципу обратной положительной связи, усиливая эффекты друг друга. H. Nakazawa et al. (2017) предполагают, что гиперпродукция iNOS вызывает S-нитрозилирование Sirt1, НАД⁺-зависимой деацетилазы, которая регулирует окислительный стресс и воспаление [50]. Инактивация Sirt1 увеличивает ацетилирование и активность ядерного фактора NF-κB и p53, усиливая тем самым процесс разрушения в мышце [51, 52]. В свою очередь гиперэкспрессия NF-κB вызывает нарушения в мышце, увеличивая транскрипцию мышечно-специфических убиквитинлигаз (они же атрогены), E3 ubiquitin-protein ligase TRIM63 (Murf1) и атрогина-1 (он же F-box или MAFbx) в скелетных мышцах [53]. Исследования F. Mourkioti et al. (2006) доказали, что ингибирование активности NF-κB может способствовать не только подавлению воспаления, но и регенерации скелетных мышц [54]. В свою очередь белок p53 способен к остановке клеточного цикла, апоптозу и атрофии скелетных мышц [55]. Активация p53 вызывает апоптоз путем усиления экспрессии проапоптотических генов, включая Bax, Fas и Fas лиганд (FasL) [56, 57]. Данный факт находит подтверждение в эксперименте H. Nakazawa et al. (2017), в котором показано, что системное воспаление, вызванное липополисахаридами (LPS), и истощение мышц у грызунов повышает продукцию iNOS, S-нитрозилирование Sirt1 и связанную с ним активацию p65 NF-κB и p53 [50].

Еще один путь активации iNOS без участия лейкоцитов, согласно литературным данным, может быть опосредован гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. В результате эксперимента установлено, что комбинация TNF-α/γ-IFN или IL-1β/γ-IFN приводит к значительному росту транскрипции iNOS [50, 51, 56]. Однако, на наш взгляд, в данном случае происходит не прямая, а косвенная активация через усиление активности за счет роста NF-κB. Вызываемая гиперпродукция NO и большое количество АФК внутри клетки могут способствовать образованию токсичной молекулы пероксинитрита (ONOO).

Пероксинитрит окисляет липиды, гемоглобин, миоглобин, цитохром, ДНК в клетках-мишенях: клетках крови, митохондриях, связывает SH-группы белков [57, 58]. Однако основными мишенями пероксинитрита являются гемопротеиды и сульфгидрильные группы аминокислот. Это взаимодействие заканчивается

образованием метгемоглобина и нитротирозина [59]. Также окисленные продукты оксида азота могут влиять на кальциевый баланс в клетке. Пероксинитрит в силу своих окислительных способностей может воздействовать на мембрану как самой клетки, так и эндоплазматического ретикулула, вызывая тем самым дополнительный приток экзогенного и выход эндогенного кальция в цитозоль, усугубляя данный патологический процесс в несколько раз.

Важно отметить, что в результате работы описанных процессов в мышечных волокнах возникает локальное воспаление, которое развивается медленно и требует значительно больше времени. В результате которого происходит миграция большого количества иммунных клеток и усиление продукции провоспалительных цитокинов. Это подтверждается существующими исследованиями, в которых отмечено, что число иммунных клеток имеет максимальную концентрацию в среднем только через 24 часа после воздействия на мышцу [60, 61].

Противовоспалительная система в мышцах

Следующим аспектом, который хотелось бы рассмотреть более подробно, это регуляция активности воспалительной реакции в мышце. Классическим противовоспалительным цитокином является IL-10, способный регулировать активность TNF- α и IL-1 β , что является важным фактором при воспалении во время физических нагрузок [62]. С другой стороны, IL-10 способен блокировать ядерный фактор NF- κ B, используя посттрансляционные механизмы, а также ингибировать экспрессию iNOS и выработку провоспалительных цитокинов [63]. В отличие от IL-10, который влияет на широкий спектр цитокинов, IL-1Ra опосредует свое воздействие только на IL-1, ингибируя передачу сигнала путем конкурентного связывания с комплексом рецепторов IL-1 [64].

Несмотря на то, что наиболее изученным цитокином/миокином, участвующими в прогрессировании воспаления, является IL-6, который, являясь главным стимулятором синтеза белков острой фазы в печени, в мышечной ткани он может действовать как защитный противовоспалительный миокин. Данный факт объясняется тем, что увеличение продукции IL-6 приводит к активации противовоспалительных компонентов, таких как IL-10 и IL-1Ra [65, 66]. Следует отметить, что IL-6 активно ингибирует TNF- α [67]. У мышей с нокаутом IL-6 отмечается значительный рост концентрации TNF- α [68]. В исследованиях на людях было отмечено, что при введении эндотоксина *Escherichia coli* (*E.coli*) наблюдалось повышение уровня TNF- α , однако инфузия IL-6 нивелировала этот рост [69]. Данная гипотеза подтверждается исследованиями В. Baeza-Raja et al. (2004) в котором установлено, что сврехэкспрессия мРНК IL-6 в мышцах после физических нагрузок усиливала степень миогенной дифференцировки, а добавление IL-6 смогло значительно снизить негативное влияние NF- κ B на этот процесс [70]. Таким образом, IL-6 выступает как промиогенный фактор, подавляя активность ядерного фактора.

Как отмечалось выше, iNOS играет важную роль в развитии воспалительной реакции, однако, согласно литературным данным, она также может способствовать подавлению гипериммунного ответа. D.M. McCafferty et al. (1997) [71] и E. Rigamonti et al. (2013) [72] отметили, что продукция i-NOS уменьшает степень

инфильтрации иммунными клетками, а также способствует установлению эффективной гомеостатической реакции при повреждении мышцы. P. Rovere-Querini et al. (2014) установили, что дефицит продукции i-NOS у мышей с нокаутом по данному гену вызывал более высокие уровни хемокинов в мышцах в сравнении с диким типом, а также большее количество инфильтрирующих нейтрофилов после длительной интенсивной физической нагрузки в более поздние временные периоды [73]. В исследовании M. Kawashima et al. (2020) выявлено, что снижение активности iNOS в процессе регенерации мышцы задерживает появление активированных клеток-сателлитов в регенерирующей области, уменьшает содержание клеток-сателлитов в неповрежденной области [74]. Таким образом, согласно представленным данным, можно предположить, что ключевым моментом в развитии воспалительной реакции может являться концентрация оксида азота, а также активация других защитных механизмов. Поэтому роль i-NOS в развитии воспалительных реакций в мышцах требует дальнейшего изучения.

Интересным аспектом является роль *nervus vagus* (блуждающего нерва) в развитии воспаления в мышце. Известно, что *n. Vagus* – это один из ключевых регуляторов воспалительного процесса в организме. Однако его роль в регуляции мышечного воспаления изучена слабо. В результате экспериментов установлено, что стимуляция блуждающего нерва (VNS) уменьшает высвобождение провоспалительных цитокинов при остром воспалении [76]. У грызунов, подвергнутых минутному воздействию VNS, наблюдается снижение высвобождения провоспалительных цитокинов в течение 24 ч [77, 78]. Данный эффект получил название «холинергический противовоспалительный путь» и может быть использован в качестве терапевтической платформы для коррекции нарушений после воздействия длительных физических нагрузок [79]. Контроль осуществляется через взаимодействие ацетилхолина с альфа-7-никотиновым ацетилхолиновым рецептором ($\alpha 7nAChR$) на иммунных клетках и различных типах тканей. Например, в макрофагах и моноцитах противовоспалительные эффекты блуждающего нерва опосредуются присоединением тирозинкиназы JAK2 к $\alpha 7nAChR$ и последующим фосфорилированием STAT3, которое блокирует NF- κ B, а также TNF- α и продукцию других провоспалительных цитокинов [80]. Следует также отметить, что животные с дефицитом активности блуждающего нерва более чувствительны к экспериментальному сепсису и панкреатиту. На фоне этого развивается неконтролируемое гипертрофическое воспаление вследствие повышенной продукции провоспалительных цитокинов [77, 79].

Y. Lai (2019), T. Inoue et al. (2016) и Y. Zhang (2019) [80–82] показали, что активация блуждающего нерва также снижает повреждения от ишемически-реперфузионного повреждения (I/R) во многих органах, уменьшая воспалительную реакцию и снижая вероятность апоптоза. В своем исследовании Y. Xin et al. (2022) [83] отметили, что при I/R уровни Вах, расщепленной каспазы-3 и расщепленного PARP снизились, в то время как уровни Bcl-2 были повышены в группе, в которой проводилась стимуляция парасимпатической нервной системы, в сравнении с группой без такой стимуляции. В свою очередь, С. М. Knight et al. (2011) [84] обнаружили, что ингибирование активности *n. Vagus* приводило к снижению

экспрессии SIRT1, который участвует в протекции скелетных мышц, а также защищает эндотелиальные клетки от апоптоза в условиях ишемии [33].

Также интересно отметить, что спустя две недели после наступления состояния перетренированности уровень провоспалительных цитокинов возвращается к нормальным показателям, однако работоспособность может оставаться на низком уровне [33]. Возникает вопрос, что может вызывать такое состояние? Одной из возможных причин данного эффекта, на наш взгляд, может быть активность кальпаиновой системы. Так, согласно литературным данным, кальпаины могут напрямую участвовать в снижении мышечной силы при длительных нагрузках. В мышцах существуют так называемые «триады» - места соединения Т-системы и эндоплазматического ретикулума (ER), способствующие высвобождению Ca^{2+} в ответ на потенциал действия [85, 86]. В состав этого комплекса входят дигидропиридиновые рецепторы (DHPR), которые являются медленными потенциалчувствительными Ca -каналами L-типа, передающими электрический сигнал на мембрану саркоплазматического ретикулума. В исследовании K. Kanzaki et al. (2017) доказано, что фармакологическое ингибирование кальпаинов предотвращает уменьшение мышечной активности, вызванное длительной нагрузкой. Это обусловлено тем, что не происходит снижение содержания белка junctophilin 1 (JP1) и junctophilin 2 (JP2), который расположен в DHPR [87]. Junctophilins проходят через мембрану Т-образных канальцев и связывают ER и необходимы для формирования тройничного соединения. Следует отметить, что мышцы с нокаутом по данному гену практически не выживают [88].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно представленным данным, важно подчеркнуть, что воспалительная реакция в мышцах в ответ на физические нагрузки – это сложная динамическая система, в которой сдвиг в одну из сторон может привести к развитию гипериммунного ответа или, напротив, погасить его. Следует отметить, что представленный материал в статье является теоретическим анализом опубликованных работ, на основании которого нами описан один из возможных этапов развития воспалительной реакции в мышце в ответ на физическую нагрузку. Исходя из этого, можно обозначить важную роль двух элементов, участвующих в этом процессе, таких как NF- κ B, i-NOS. Интересным моментом является то, что они могут усиливать активность друг друга по принципу обратной связи, что представляет потенциальный интерес для изучения данного эффекта. На основании изложенного материала можно сделать вывод о том, что цитокины являются важными участниками данного процесса, однако они не являются триггерами воспаления, а скорее выполняют роль координаторов в организме, так как их концентрация способна колебаться в широком диапазоне не только при патологии, но и в норме. Важно продолжить дальнейшее изучение этого вопроса с целью более полного понимания их роли при физических нагрузках в мышцах не на системном, а на тканевом и молекулярном уровне.

Перспективным направлением в физиологии спорта может быть изучение роли кальпаина при физических нагрузках. Так как кальпаин не только участвует в

развитии воспалительных реакций на начальных этапах, но может оказывать влияние на уровень работоспособности организма через взаимодействие с белками junctophilin, влияя на высвобождение кальция из эндоплазматического ретикула. Еще одним интересным направлением исследований является понимание значения функции п. Vagus во время воспалительных процессов в мышцах. На основании вышеизложенного можно предположить, что блуждающий нерв может оказывать большое влияние на физиологические и биохимические процессы в мышце при выполнении интенсивных физических нагрузок путем регулирования иммунного ответа. В связи с этим п. Vagus представляет собой хорошую терапевтическую мишень для регуляции работоспособности, защиты мышц от развития патологических процессов и гибели миоцитов. Интересным остается вопрос: способен ли блуждающий нерв оказывать прямое воздействие на мышечное волокно при воспалении или только косвенное, посредством регуляции активности иммунных клеток. К сожалению, количество работ в области понимания роли парасимпатической нервной системы в регуляции физиологических процессов в мышцах на данный момент ограничено. Проведение дальнейших исследований в этом направлении, несомненно, принесет много интересных фактов.

Список литературы

1. Karstoft K. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation / Karstoft K., Pedersen B. K. // *Immunol Cell Biol.* – 2016. – 94(2). – P. 146–50. doi: 10.1038/icb.2015.101.
2. Balducci S. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. / Balducci S., Sacchetti M., Haxhi J., Orlando G., D'Errico V., Fallucca S., Menini S., Pugliese G. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2014. – Suppl 1. – P. 13–23. doi: 10.1002/dmrr.2514. PMID: 24353273.
3. Lavie C. J. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. / Lavie C. J., Arena R., Swift D. L., Johannsen N. M., Sui X., Lee D. C., Earnest C. P., Church T. S., O'Keefe J. H., Milani R. V., Blair S. N. // *Circ Res.* – 2015. – 117(2). – P. 207–19. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305205.
4. Naseeb M. A. Protein and exercise in the prevention of sarcopenia and aging. / Naseeb M. A., Volpe S. L. // *Nutr Res.* – 2017. – Vol. 40. – P. 1–20. doi: 10.1016/j.nutres.2017.01.001.
5. Rhind S. G. Indomethacin modulates circulating cytokine responses to strenuous exercise in humans. / Rhind S. G., Gannon G. A., Shephard R. J., Shek P. N. // *Cytokine.* – 2002. – 19(3). – P.153–8. doi: 10.1006/cyto.2002.1954.
6. Nara H. Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. / Nara H., Watanabe R. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – 22(18). – P. 9889. doi: 10.3390/ijms22189889.
7. Silveira L. S. Macrophage Polarization: Implications on Metabolic Diseases and the Role of Exercise. / Silveira L. S., Antunes Bde M., Minari A. L., Dos Santos R. V., Neto J. C., Lira F. S. // *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* – 2016. – 26(2). – P.115–132. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2016015920. PMID: 27480774.
8. Allen J. Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses. / Allen J., Sun Y., Woods J. A. // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2015. – 135. – P. 337–54. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.003.
9. Hennigar S. R. Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise. / Hennigar S. R., McClung J. P., Pasiakos S. M. // *FASEB J.* – 2017. – 31(9). – P. 3719–3728. doi: 10.1096/fj.201700080R.
10. Peake J. M. Recovery of the immune system after exercise. / Peake J. M. // *J Appl Physiol* (1985). – 2017. – 122(5). – P.1077–1087. doi: 10.1152/jappphysiol.00622.2016.
11. Roca-Rodríguez Mdel M. Effects of exercise on inflammation in cardiac rehabilitation. / Roca-Rodríguez M. M., Garrido-Sánchez L., García-Almeida J. M., Ruiz-Nava J., Alcaide-Torres J., Gómez-González A., Montiel-Trujillo A., Tinahones-Madueño F. // *Nutr Hosp.* – 2015. – 31(6). – P. 2633–40. doi: 10.3305/nh.2015.31.6.8868.

12. Pedersen B. K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. / Pedersen B. K. // *Eur J Clin Invest.* – 2017. – 47(8). – P. 600–611. doi: 10.1111/eci.12781.
13. Oishi Y. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. / Oishi Y., Manabe I. // *Int Immunol.* – 2018. – 30(11). – P. 511–528. doi: 10.1093/intimm/dxy054.
14. Gleeson M. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. / Gleeson M., Bishop N. C., Stensel D. J., Lindley M. R., Mastana S. S., Nimmo M. A. // *Nat Rev Immunol.* – 2011. – 11(9). – P. 607–15. doi: 10.1038/nri3041.
15. Lightfoot A. P. The role of myokines in muscle health and disease. / Lightfoot A. P., Cooper R. G. // *Curr Opin Rheumatol.* – 2016. – 28(6). – P. 661–666. doi: 10.1097/BOR.0000000000000337.
16. Shaw D. M. T-cells and their cytokine production: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of strenuous exercise. / Shaw D. M., Merien F., Braakhuis A., Dulson D. // *Cytokine.* – 2018. – 104. – P. 136–142. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.001.
17. Steensberg A. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. / Steensberg A., van Hall G., Osada T., Sacchetti M., Saltin B., Klarlund Pedersen B. // *J Physiol.* – 2000. – 529(Pt 1). – P. 237–42. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x.
18. Chen L. The roles of interleukins in perfusion recovery after peripheral arterial disease. / Chen L., Liu H., Yuan M., Lu W., Wang J., Wang T. // *Biosci Rep.* – 2018. – 38(1). – P. BSR20171455. doi: 10.1042/BSR20171455.
19. Zhang J. M. Cytokines, inflammation, and pain. / Zhang J. M., An J. // *Int Anesthesiol Clin.* – 2007. – 45(2). – P. 27–37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
20. Cannon J. G. Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. / Cannon J. G., Kluger M. J. // *Science.* – 1983. – 220(4597). – P. 617–619. doi: 10.1126/science.6836306.
21. Lightfoot A. P. The role of myokines in muscle health and disease. / Lightfoot A. P., Cooper R. G. // *Curr Opin Rheumatol.* – 2016. – 28(6). – P. 661–6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000337.
22. Pedersen B. K. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. / Pedersen B. K., Febbraio M. A. // *Physiol Rev.* – 2008. – 88(4). – P. 1379–406. doi: 10.1152/physrev.90100.2007.
23. Aguer C. Editorial: The Role of the Muscle Secretome in Health and Disease. / Aguer C., Loro E., Di Raimondo D. // *Front Physiol.* – 2020. – 8(11). – P. 1101. doi: 10.3389/fphys.2020.01101.
24. Furuichi Y. Evidence for acute contraction-induced myokine secretion by C2C12 myotubes. / Furuichi Y., Manabe Y., Takagi M., Aoki M., Fujii N. L. // *PLoS One.* – 2018. – 13(10). – P. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0206146.
25. Nedachi T. Contractile C2C12 myotube model for studying exercise-inducible responses in skeletal muscle. / Nedachi T., Fujita H., Kanzaki M. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2008. – 295(5). – P. E1191–204. doi: 10.1152/ajpendo.90280.2008.
26. Manabe Y. Evaluation of an in vitro muscle contraction model in mouse primary cultured myotubes. / Manabe Y., Ogino S., Ito M., Furuichi Y., Takagi M., Yamada M., Goto-Inoue N., Ono Y., Fujii N. L. // *Anal Biochem.* – 2016. – 497. – P. 36–38. doi: 10.1016/j.ab.2015.10.010.
27. Peake J. M. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. / Peake J. M., Della Gatta P., Suzuki K., Nieman D. C. // *Exerc Immunol Rev.* – 2015. – 21. – P. 8–25. PMID: 25826432.
28. Scott L. J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. / Scott L. J. // *Drugs.* – 2017. – 77(17). – P. 1865–1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
29. Keller C. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. / Keller C., Steensberg A., Pilegaard H., Osada T., Saltin B., Pedersen B. K., Neufer P. D. // *FASEB J.* – 2001. – 15(14). – P. 2748–50. doi: 10.1096/fj.01-0507fje.
30. Pedersen B. K. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. / Pedersen B. K., Steensberg A., Schjerling P. // *J Physiol.* – 2001. – 536(Pt 2). – P. 329–37. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0329e.xd.
31. Hiscock N. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. / Hiscock N., Chan M. H., Bisucci T., Darby I. A., Febbraio M. A. // *FASEB J.* – 2004. – 18(9). – P. 992–4. doi: 10.1096/fj.03-1259fje.
32. Bruunsgaard H. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. / Bruunsgaard H., Galbo H., Halkjaer-Kristensen J., Johansen T. L., MacLean D. A., Pedersen B. K. // *J Physiol.* – 1997. – 499(Pt 3). – P. 833–41. doi: 10.1113/jphysiol.1997.sp021972.

33. Smith L. L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? / Smith L. L. // *Med Sci Sports Exerc.* – 2000. – 32(2). – P. 317–31. doi: 10.1097/00005768-200002000-00011.
34. da Rocha A. L. Treadmill Slope Modulates Inflammation, Fiber Type Composition, Androgen, and Glucocorticoid Receptors in the Skeletal Muscle of Overtrained Mice. / da Rocha A. L., Pereira B. C., Teixeira G. R., Pinto A. P., Frantz F. G., Elias L. L. K. // *Front Immunol.* – 2017. – 8. – P.1378. doi: 10.3389/fimmu.2017.01378.
35. Pinton P. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. / Pinton P., Giorgi C., Siviero R., Zecchini E., Rizzuto R. // *Oncogene.* – 2008. – 27(50). – P. 6407–18. doi: 10.1038/onc.2008.308.
36. Kuo I. Y. Signaling in muscle contraction. / Kuo I. Y., Ehrlich B. E. // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2015. – 7(2). – P. 1–10. doi: 10.1101/cshperspect.a006023.
37. Tengan C. H. Nitric oxide in skeletal muscle: role on mitochondrial biogenesis and function. / Tengan C. H., Rodrigues G. S., Godinho R. O. // *Int J Mol Sci.* – 2012. – 13(12). – P.17160–84. doi: 10.3390/ijms131217160.
38. Bejma J. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. / Bejma J., Ji L. L. // *J Appl Physiol* (1985). – 1999. – 87(1). – P. 465–70. doi: 10.1152/jappl.1999.87.1.465.
39. Tidball J. G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. / Tidball J. G. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2005. – 288(2). – P. 345–53. doi: 10.1152/ajpregu.00454.2004.
40. Ono Y. Calpain research for drug discovery: Challenges and potential. / Ono Y., Saido T. C., Sorimachi H. // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – 15. – P. 854–876. doi:10.1038/nrd.2016.212.
41. Murphy R. M. Calpains, skeletal muscle function and exercise. / Murphy R. M. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2010. – 37. – P. 385–391. doi:10.1111/j.1440-1681.2009.05310.x.
42. Lek A. Calpains, cleaved mini-dysferlinC72, and L-type channels underpin calcium-dependent muscle membrane repair. / Lek A., Evesson F. J., Lemckert F. A., Redpath G. M., Lueders A. K., Turnbull L. // *J Neurosci.* – 2013. – 33(12). – P. 5085–94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3560-12.2013.
43. Smuder A. J. Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. / Smuder A. J., Kavazis A. N., Hudson M. B., Nelson W. B., Powers S. K. // *Free Radic Biol Med.* – 2010. – 49(7). – P. 1152–60. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.025.
44. Cerqueira É. Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise-A Systematic Review. / Cerqueira É., Marinho D. A., Neiva H. P., Lourenço O. // *Front Physiol.* – 2020. – 10. – P. 1550. doi: 10.3389/fphys.2019.01550.
45. Kumar A. Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease. / Kumar A., Takada Y., Boriek A. M., Aggarwal B. B. // *J Mol Med (Berl).* – 2004. – 82(7). – P. 434–48. doi: 10.1007/s00109-004-0555-y.
46. Li H. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. / Li H., Malhotra S., Kumar A. // *J Mol Med (Berl).* – 2008. – 86(10). – P. 1113–26. doi: 10.1007/s00109-008-0373-8.
47. Di Marco S. The translation inhibitor pateamine A prevents cachexia-induced muscle wasting in mice. / Di Marco S., Cammas A., Lian X. J., Kovacs E. N., Ma J. F., Hall D. T. // *Nat Commun.* – 2012. – 3. – P. 896. doi: 10.1038/ncomms1899.
48. Ma J. F. STAT3 promotes $IFN\gamma/TNF\alpha$ -induced muscle wasting in an NF- κ B-dependent and IL-6-independent manner. / Ma J. F., Sanchez B. J., Hall D. T., Tremblay A. K., Di Marco S., Gallouzi I. E. // *EMBO Mol Med.* – 2017. – 9(5). – P. 622–637. doi: 10.15252/emmm.201607052.
49. Buck M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants. / Buck M., Chojkier M. // *EMBO J.* – 1996. – 15(8). – P. 1753–65. PMID: 8617220
50. Nakazawa H. iNOS as a Driver of Inflammation and Apoptosis in Mouse Skeletal Muscle after Burn Injury: Possible Involvement of Sirt1 S-Nitrosylation-Mediated Acetylation of p65 NF- κ B and p53. / Nakazawa H., Chang K., Shinozaki S., Yasukawa T., Ishimaru K., Yasuhara S. // *PLoS One.* – 2017. – 12(1). – P. e0170391. doi: 10.1371/journal.pone.0170391.
51. Zhang W. Sirt1 Inhibits Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. / Zhang W., Huang Q., Zeng Z., Wu J., Zhang Y., Chen Z. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – 2017. – P. 7543973. doi: 10.1155/2017/7543973.
52. Hall D. T. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in muscle wasting syndrome, sarcopenia, and cachexia. / Hall D. T., Ma J. F., Marco S. D., Gallouzi I. E. // *Aging (Albany NY).* – 2011. – 3(8). – P. 702–15. doi: 10.18632/aging.100358.

53. Judge A. R. Role for IκappaBα, but not c-Rel, in skeletal muscle atrophy. / Judge A. R., Koncarevic A., Hunter R. B., Liou H. C., Jackman R. W., Kandarian S. C. // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2007. – 292(1). – P. C372–82. doi: 10.1152/ajpcell.00293.2006.
54. Mourkioti F. Targeted ablation of IKK2 improves skeletal muscle strength, maintains mass, and promotes regeneration. / Mourkioti F., Kratsios P., Luedde T., Song Y. H., Delafontaine P., Adami R., Parente V., Bottinelli R., Pasparakis M., Rosenthal N. // *J Clin Invest*. – 2006. – 116(11). – P. 2945–54. doi: 10.1172/JCI28721.
55. Fox D. K. p53 and ATF4 mediate distinct and additive pathways to skeletal muscle atrophy during limb immobilization. / Fox D. K., Ebert S. M., Bongers K. S., Dyle M. C., Bullard S. A., Dierdorff J. M., Kunkel S. D., Adams C. M. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2014. – 307(3). – P. 245–61. doi: 10.1152/ajpendo.00010.2014.
56. Chen J. SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-beta toxicity through inhibiting NF-κappaB signaling. / Chen J., Zhou Y., Mueller-Steiner S., Chen L. F., Kwon H., Yi S. // *The Journal of biological chemistry*. – 2005. – 280(48). – P. 40364–74. doi: 10.1074/jbc.M509329200
57. Lysenkov S. P. Cholinergic deficiency in the cholinergic system as a pathogenetic link in the formation of various syndromes in COVID-19. / Lysenkov S. P., Muzhenya D. V., Tuguz A. R., Urakova T. U., Shumilov D. S., Thakushinov I. A., Thakushinov R. A., Tatarkova E. A., Urakova D. M. // *Chin J Physiol*. – 2023. – 66(1). – P. 1–13. doi: 10.4103/cjop.CJOP-D-22-00072.
58. Boccini F. Mechanistic studies of the oxidation of oxyhemoglobin by peroxynitrite. / Boccini F., Herold S. // *Biochemistry*. – 2004. – 43. – P. 16393–404. <https://doi.org/10.1021/bi0482250>.
59. Kojouharov H. V. A simple model of immune and muscle cell crosstalk during muscle regeneration. / Kojouharov H. V., Chen-Charpentier B. M., Solis F. J., Biguetti C., Brotto M. // *Math Biosci*. – 2021. – 333. – P.108543. doi: 10.1016/j.mbs.2021.108543.
60. de Oliveira A. K. Mapping the Immune Cell Microenvironment with Spatial Profiling in Muscle Tissue Injected with the Venom of *Daboia russelii*. / de Oliveira A. K., Pramoongjago P., Rucavado A., Moskaluk C., Silva D. T., Escalante T., Gutiérrez J. M., Fox J. W. // *Toxins (Basel)*. – 2023. – 15(3). – P. 208. doi: 10.3390/toxins1503020.
61. Ostrowski K. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. / Ostrowski K., Rohde T., Asp S., Schjerling P., Pedersen B. K. // *J Physiol*. – 1999. – 515 (Pt 1). – P. 287–91. doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x.
62. Dobbs R. J. Association of circulating TNF-alpha and IL-6 with ageing and parkinsonism. / Dobbs R. J., Charlett A., Purkiss A. G., Dobbs S. M., Weller C., Peterson D. W. // *Acta Neurol Scand*. – 1999. – 100(1). – P. 34–41. doi: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb00721.x.
63. Kluth D. C. Inhibiting inflammatory cytokines. / Kluth D. C., Rees A. J. // *Semin Nephrol*. – 1996. – 16(6). – P. 576–82. PMID: 9125802.
64. Muñoz-Cánoves P. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? / Muñoz-Cánoves P., Scheele C., Pedersen B. K., Serrano A. L. // *FEBS J*. – 2013. – 280(17). – P. 4131–48. doi: 10.1111/febs.12338
65. Daou H. N. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: a focus on interleukin-6 regulation. / Daou H. N. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2020. – 318(2). – P. 296–310. doi: 10.1152/ajpregu.00147.2019.
66. Nara H. Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. / Nara H., Watanabe R. // *Int J Mol Sci*. – 2021. – 22(18). – P. 9889. doi: 10.3390/ijms22189889.
67. Schindler R. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. / Schindler R., Mancilla J., Endres S., Ghorbani R., Clark S. C., Dinarello C. A. // *Blood*. – 1990. – 75(1). – P. 40–7. PMID: 2294996
68. Matthys P. Anti-gamma interferon and anti-interleukin-6 antibodies affect staphylococcal enterotoxin B-induced weight loss, hypoglycemia, and cytokine release in D-galactosamine-sensitized and unsensitized mice. / Matthys P., Mitera T., Heremans H., Van Damme J., Billiau A. // *Infect Immun*. – 1995. – 63(4). – P. 1158–64. doi: 10.1128/iai.63.4.1158-1164.1995.

69. Starkie R. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. / Starkie R., Ostrowski S.R., Jauffred S., Febbraio M., Pedersen B.K. // *FASEB J.* – 2003. – 17(8). – P. 884–6. doi: 10.1096/fj.02-0670fje.
70. Baeza-Raja B. p38 MAPK-induced nuclear factor-kappaB activity is required for skeletal muscle differentiation: role of interleukin-6. / Baeza-Raja B., Muñoz-Cánoves P. // *Mol Biol Cell.* – 2004. – 15(4). – P. 2013–26. doi: 10.1091/mbc.e03-08-0585.
71. McCafferty D. M. Inducible nitric oxide synthase plays a critical role in resolving intestinal inflammation. / McCafferty D. M., Mudgett J. S., Swain M. G., Kubes P. // *Gastroenterology.* – 1997. – 112(3). – P. 1022–7. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041266.
72. Rigamonti E. Requirement of inducible nitric oxide synthase for skeletal muscle regeneration after acute damage. / Rigamonti E., Touvier T., Clementi E., Manfredi A. A., Brunelli S., Rovere-Querini P. // *J Immunol.* – 2013. – 190(4). – P. 1767–77. doi: 10.4049/jimmunol.1202903.
73. Rovere-Querini P. Nitric oxide and muscle repair: multiple actions converging on therapeutic efficacy. / Rovere-Querini P., Clementi E., Brunelli S. // *Eur J Pharmacol.* – 2014. – 730. – P. 181–5. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.11.006
74. Kawashima M. Unloading during skeletal muscle regeneration retards iNOS-expressing macrophage recruitment and perturbs satellite cell accumulation. / Kawashima M., Miyakawa M., Sugiyama M., Miyoshi M., Arakawa T. // *Histochem Cell Biol.* – 2020. – 154(4). – P. 355–367. doi: 10.1007/s00418-020-01897-3.
75. Olofsson P. S. Single-Pulse and Unidirectional Electrical Activation of the Cervical Vagus Nerve Reduces Tumor Necrosis Factor in Endotoxemia. / Olofsson P. S., Levine Y. A., Caravaca A. // *Bioelectron Med.* – 2015. – 2. – P. 37–42. <https://doi.org/10.15424/bioelectronmed.2015.00006>.
76. Pavlov V. A. Molecular and Functional Neuroscience in Immunity. / Pavlov V. A., Chavan S. S., Tracey K. J. // *Annu Rev Immunol.* – 2018. – 36. – P. 783–812. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158
77. Caravaca A. S. An Effective Method for Acute Vagus Nerve Stimulation in Experimental Inflammation. / Caravaca A. S., Gallina A. L., Tarnawski L., Tracey K. J., Pavlov V. A., Levine Y. A. // *Front Neurosci.* – 2019. – 3. – P. 877. doi: 10.3389/fnins.2019.00877.
78. Tracey K. J. Hacking the inflammatory reflex. / Tracey K. J. // *Lancet Neurol.* – 2021. – 3. – P. 237–239. doi:10.1016/s2665-9913(20)30448-3.
79. Pavlov V. A. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. / Pavlov V. A., Tracey K. J. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2012. – 8(12). – P. 743–54. doi: 10.1038/nrendo.2012.189.
80. Lai Y. Vagus nerve stimulation protects against acute liver injury induced by renal ischemia reperfusion via antioxidant stress and anti-inflammation. / Lai Y., Deng J., Wang M., Zhou L., Meng G. // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – 117. – P. 109062. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109062.
81. Inoue T. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through $\alpha 7$ nAChR+ splenocytes. / Inoue T., Abe C., Sung S. S., Moscalu S., Jankowski J., Huang L., Ye H., Rosin D. L., Guyenet P. G., Okusa M. D. // *J Clin Invest.* – 2016. – 126(5). – P.1939–52. doi: 10.1172/JCI83658.
82. Zhang Y. Vagus Nerve Stimulation Attenuates Acute Skeletal Muscle Injury Induced by Ischemia-Reperfusion in Rats. / Zhang Y., Li H., Wang M., Meng G., Wang Z., Deng J. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. – 2019. – P. 9208949. doi: 10.1155/2019/9208949.
83. Xin Y. Vagus Nerve Stimulation Attenuates Acute Skeletal Muscle Injury Induced by Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. / Xin Y., Zhang Y., Deng S., Hu X. // *Front Pharmacol.* – 2022. – 12. – P.756997. doi: 10.3389/fphar.2021.756997.
84. Knight C. M. Mediobasal Hypothalamic SIRT1 Is Essential for Resveratrol's Effects on Insulin Action in Rats. / Knight C. M., Gutierrez-Juarez R., Lam T. K., Arrieta-Cruz I., Huang L., Schwartz G., Barzilai N., Rossetti L. // *Diabetes.* – 2011. – 60. – P. 2691–2700. doi: 10.2337/db10-0987.
85. Corona B. T. Junctophilin damage contributes to early strength deficits and EC coupling failure after eccentric contractions. / Corona B. T., Balog E. M., Doyle J. A., Rupp J. C., Luke R. C., Ingalls C. P. // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2010. – 298. – P. 365–376. doi: 10.1152/ajpcell.00365.2009.
86. Franzini-Armstrong C. Structure and development of E-C coupling units in skeletal muscle. / Franzini-Armstrong C., Jorgensen A. O. // *Ann Rev Physiol.* – 1994. – 56. – P. 509–534. doi:10.1146/annurev.ph.56.030194.002453

87. Kanzaki K. Role of calpain in eccentric contraction-induced proteolysis of Ca²⁺-regulatory proteins and force depression in rat fast-twitch skeletal muscle. / Kanzaki K., Watanabe D., Kuratani M., Yamada T., Matsunaga S., Wada M. // *J Appl Physiol* (1985). – 2017. – 122(2). – P. 396–405. doi: 10.1152/jappphysiol.00270.2016.
88. Ito K. Deficiency of triad junction and contraction in mutant skeletal muscle lacking junctophilin type 1. / Ito K., Komazaki S., Sasamoto K., Yoshida M., Nishi M., Kitamura K., Takeshima H. // *J Cell Biol.* – 2001. – 154(5). – P. 1059–67. doi: 10.1083/jcb.200105040.

MODERN VIEWS ABOUT THE IMMUNO-INDUCED PROCESS IN MUSCLES DURING PHYSICAL ACTIVITY

Muzhenya D. V.¹, Lysenkov S. P.², Tuguz A. R.¹, Shumilov D. S.¹

¹*FSBEI HE «Adyghe State University», Maikop, Russia*

²*FSBEI HE «Maikop State Technological University», Maikop, Russia*

E-mail: dmuzhenya@mail.ru

According to classical concepts, the key markers of inflammation both in the body and in the muscles are cytokines such as IL-6 and IL-10. They are able to have both pro-inflammatory and anti-inflammatory effects in muscle fiber. For example, it note that after intense physical exercise, an increase in the concentration of IL-6 mRNA in monocytes was observed and did not increase after exercise, indicating that the increase in IL-6 levels during exercise is due to activation not of immune cells, but in the skeletal muscles themselves. However, later a series of experimental studies proved that even after the restoration of the normal cytokine profile in the muscles because of severe overtraining, performance also remained at a low level. As a result, it suggested that cytokines are not a limiting factor in the development of inflammation, but are part of complex functional systems, since they can produced not only during physical activity. Therefore, a current direction in sports physiology is the study of the mechanisms of development of inflammatory reactions, as well as the search for new informative markers. In accordance with this, we conducted a literature analysis, the purpose of which is to identify and substantiate new informative markers involved in the inflammatory response in muscles. This literature review examines both the classical mechanisms of the development of the inflammatory response, based on the cytokine theory, and examines new possible elements that can play a significant role in the development of this process. For example, due to an uncontrolled increase in calcium concentration during intense physical activity, calpains activated, which can cause the destruction of protein structures in muscles. Therefore, a local inflammatory reaction may occur. This effect may significantly enhanced by NF-κB, which causes muscle disturbances by increasing the transcription of muscle-specific ubiquitin ligases, as well as regulating the expression of a number of inflammatory molecules. It should also note that NF-κB is one of the activators of inducible nitrogen synthase (iNOS) in the first stages of inflammation in muscle without the participation of macrophages. Increased production of i-NOS under conditions of disruption of physiological processes in the cell will contribute to the aggravation of

oxidative stress and further cellular destabilization. The resulting overproduction of NO and large amounts of ROS within the cell may contribute to the formation of the toxic molecule peroxynitrite (ONOO⁻). Peroxynitrite, due to its oxidative abilities, can affect the membrane of both the cell itself and the plasma reticulum, thereby causing an additional influx of exogenous calcium and release of endogenous calcium into the cytosol, aggravating this pathological process several times. An interesting aspect to study is the role of the nervus vagus (vagus nerve) in the development of inflammation in the muscle, which is one of the key regulators of the inflammatory process in the body. Thus, according to separate studies, it found that vagus nerve stimulation (VNS) reduces the release of pro-inflammatory cytokines during acute inflammation. This effect called the “cholinergic anti-inflammatory pathway.” However, its role in the regulation of muscle inflammation has poorly studied, so further study of its role in inflammation processes is an urgent scientific direction with the aim of possible use as a therapeutic platform for the correction of disorders after exposure to prolonged physical activity. It is important to emphasize that the inflammatory response in muscles in response to physical activity is a complex dynamic system in which a shift in one direction can lead to the development of a hyperimmune response or, on the contrary, reduce it. Therefore, understanding this process, as well as identifying trigger mechanisms, will in the future make it possible to increase not only the effectiveness of the training process, but also to prevent the development of pathological conditions.

Keywords: muscles, immunological reaction, nitric oxide, cytokines, inflammation, vagus, calpain.

References

1. Karstoft K., Pedersen B. K. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol.*, **94(2)**, 146 (2016). doi: 10.1038/icb.2015.101.
2. Balducci S., Sacchetti M., Haxhi J., Orlando G., D'Errico V., Fallucca S., Menini S., Pugliese G. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.*, **1**, 13 (2014). doi: 10.1002/dmrr.2514. PMID: 24353273.
3. Lavie C. J., Arena R., Swift D. L., Johannsen N. M., Sui X., Lee D. C., Earnest C. P., Church T. S., O'Keefe J. H., Milani R. V., Blair S. N. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res.*, **117(2)**, 207 (2015). doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305205.
4. Naseeb M. A., Volpe S. L. Protein and exercise in the prevention of sarcopenia and aging. *Nutr Res.*, **40**, 1 (2017). doi: 10.1016/j.nutres.2017.01.001.
5. Rhind S. G., Gannon G. A., Shephard R. J., Shek P. N. Indomethacin modulates circulating cytokine responses to strenuous exercise in humans. *Cytokine.*, **19(3)**, 153 (2002). doi: 10.1006/cyto.2002.1954.
6. Nara H., Watanabe R. Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.*, **22(18)**, 9889 (2021). doi: 10.3390/ijms22189889.
7. Silveira L. S., Antunes Bde M., Minari A. L., Dos Santos R. V., Neto J. C., Lira F. S. Macrophage Polarization: Implications on Metabolic Diseases and the Role of Exercise. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.*, **26(2)**, 115 (2016). doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2016015920.
8. Allen J., Sun Y., Woods J. A. Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses. *Prog Mol Biol Transl Sci.*, **135**, 337 (2015). doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.003.
9. Hennigar S. R., McClung J. P., Pasiakos S. M. Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise. *FASEB J.*, **31(9)**, 3719 (2017). doi: 10.1096/fj.201700080R.
10. Peake J. M. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol* (1985)., **122(5)**, 1077 (2017). doi: 10.1152/jappphysiol.00622.2016.

11. Roca-Rodríguez M. M., Garrido-Sánchez L., García-Almeida J.M., Ruiz-Nava J., Alcaide-Torres J., Gómez-González A., Montiel-Trujillo A., Tinahones-Madueño F. Effects of exercise on inflammation in cardiac rehabilitation. *Nutr Hosp.*, **31(6)**, 2633 (2015). doi: 10.3305/nh.2015.31.6.8868.
12. Pedersen B. K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.*, **47(8)**, 600 (2017). doi: 10.1111/eci.12781.
13. Oishi Y., Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *Int Immunol.*, **30(11)**, 511 (2018). doi: 10.1093/intimm/dxy054.
14. Gleeson M., Bishop N. C., Stensel D. J., Lindley M. R., Mastana S. S., Nimmo M. A. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.*, **11(9)**, 607 (2011). doi: 10.1038/nri3041.
15. Lightfoot A.P., Cooper R.G. The role of myokines in muscle health and disease. *Curr Opin Rheumatol.*, **28(6)**, 661 (2016). doi: 10.1097/BOR.0000000000000337.
16. Shaw D. M., Merien F., Braakhuis A., Dulson D. T-cells and their cytokine production: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of strenuous exercise. *Cytokine*, **104**, 136 (2018). doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.001.
17. Steensberg A., van Hall G., Osada T., Sacchetti M., Saltin B., Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.*, **529(Pt 1)**, 237 (2000). doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x.
18. Chen L., Liu H., Yuan M., Lu W., Wang J., Wang T. The roles of interleukins in perfusion recovery after peripheral arterial disease. *Biosci Rep.*, **38(1)**, BSR20171455 (2018). doi: 10.1042/BSR20171455.
19. Zhang J. M., An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.*, **45(2)**, 27 (2007). doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
20. Cannon J. G., Kluger M. J. Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science.*, **220(4597)**, 617 (1983). doi: 10.1126/science.6836306.
21. Lightfoot A. P., Cooper R. G. The role of myokines in muscle health and disease. *Curr Opin Rheumatol.*, **28(6)**, 661 (2016). doi: 10.1097/BOR.0000000000000337.
22. Pedersen B. K., Febbraio M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.*, **88(4)**, 1379 (2008). doi: 10.1152/physrev.90100.2007.
23. Aguer C., Loro E., Di Raimondo D. Editorial: The Role of the Muscle Secretome in Health and Disease. *Front Physiol.*, **811**, 1101 (2020). doi: 10.3389/fphys.2020.01101.
24. Furuichi Y., Manabe Y., Takagi M., Aoki M., Fujii N. L. Evidence for acute contraction-induced myokine secretion by C2C12 myotubes. *PLoS One.*, **13(10)**, 1 (2018). doi: 10.1371/journal.pone.0206146.
25. Nedachi T., Fujita H., Kanzaki M. Contractile C2C12 myotube model for studying exercise-inducible responses in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, **295(5)**, E1191 (2008). doi: 10.1152/ajpendo.90280.2008.
26. Manabe Y., Ogino S., Ito M., Furuichi Y., Takagi M., Yamada M., Goto-Inoue N., Ono Y., Fujii N. L. Evaluation of an in vitro muscle contraction model in mouse primary cultured myotubes. *Anal Biochem.*, **497**, 36 (2016). doi: 10.1016/j.ab.2015.10.010.
27. Peake J. M., Della Gatta P., Suzuki K., Nieman D. C. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc Immunol Rev.*, **21**, 8 (2015). PMID: 25826432.
28. Scott L. J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.*, **77(17)**, 1865 (2017). doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
29. Keller C., Steensberg A., Pilegaard H., Osada T., Saltin B., Pedersen B. K., Neufer P. D. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB J.*, **15(14)**, 2748 (2001). doi: 10.1096/fj.01-0507fje.
30. Pedersen B. K., Steensberg A., Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol.*, **536(Pt 2)**, 329 (2001). doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0329c.xd.
31. Hiscock N., Chan M. H., Bisucci T., Darby I. A., Febbraio M. A. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *FASEB J.*, **18(9)**, 992 (2004). doi: 10.1096/fj.03-1259fje.
32. Bruunsgaard H., Galbo H., Halkjaer-Kristensen J., Johansen T. L., MacLean D. A., Pedersen B. K. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol.*, **499(Pt3)**, 833 (1997). doi: 10.1113/jphysiol.1997.sp021972.

33. Smith L. L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc.*, **32(2)**, 317 (2000). doi: 10.1097/00005768-200002000-00011.
34. da Rocha A. L., Pereira B. C., Teixeira G. R., Pinto A. P., Frantz F. G., Elias L. L. K. Treadmill Slope Modulates Inflammation, Fiber Type Composition, Androgen, and Glucocorticoid Receptors in the Skeletal Muscle of Overtrained Mice. *Front Immunol.*, **8**, 1378 (2017). doi: 10.3389/fimmu.2017.01378.
35. Pinton P., Giorgi C., Siviero R., Zecchini E., Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca²⁺ transfer in the control of apoptosis. *Oncogene.*, **27(50)**, 6407 (2008). doi: 10.1038/onc.2008.308.
36. Kuo I. Y., Ehrlich B. E. Signaling in muscle contraction. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, **7(2)**, 1 (2015). doi: 10.1101/cshperspect.a006023.
37. Tengan C. H., Rodrigues G. S., Godinho R. O. Nitric oxide in skeletal muscle: role on mitochondrial biogenesis and function. *Int J Mol Sci.*, **13(12)**, 17160 (2012). doi: 10.3390/ijms131217160.
38. Bejma J., Ji L. L. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)*, **87(1)**, 465 (1999). doi: 10.1152/jappl.1999.87.1.465.
39. Tidball J. G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, **288(2)**, 345 (2005). doi: 10.1152/ajpregu.00454.2004.
40. Ono Y., Saïdo T. C., Sorimachi H. Calpain research for drug discovery: Challenges and potential. *Nat Rev Drug Discov.*, **15**, 854 (2016) doi:10.1038/nrd.2016.212.
41. Murphy R. M. Calpains, skeletal muscle function and exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, **37**, 385 (2010). doi:10.1111/j.1440-1681.2009.05310.x.
42. Lek A., Evesson F. J., Lemckert F. A., Redpath G. M., Lueders A. K., Turnbull L. Calpains, cleaved mini-dysferlinC72, and L-type channels underpin calcium-dependent muscle membrane repair. *J Neurosci.*, **33(12)**, 5085 (2013). doi: 10.1523/JNEUROSCI.3560-12.2013.
43. Smuder A. J., Kavazis A. N., Hudson M. B., Nelson W. B., Powers S. K. Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. *Free Radic Biol Med.*, **49(7)**, 1152 (2010). doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.025.
44. Cerqueira É., Marinho D. A., Neiva H. P., Lourenço O. Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise-A Systematic Review. *Front Physiol.*, **10**, 1550 (2020). doi: 10.3389/fphys.2019.01550.
45. Kumar A., Takada Y., Boriek A. M., Aggarwal B. B. Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease. *J Mol Med (Berl)*, **82(7)**, 434 (2004). doi: 10.1007/s00109-004-0555-y.
46. Li H., Malhotra S., Kumar A. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med (Berl)*, **86(10)**, 1113 (2008). doi: 10.1007/s00109-008-0373-8.
47. Di Marco S., Cammas A., Lian X. J., Kovacs E. N., Ma J. F., Hall D. T. The translation inhibitor pateamine A prevents cachexia-induced muscle wasting in mice. *Nat Commun.*, **3**, 896 (2012). doi: 10.1038/ncomms1899.
48. Ma J. F., Sanchez B. J., Hall D. T., Tremblay A. K., Di Marco S., Gallouzi I. E. STAT3 promotes IFN γ /TNF α -induced muscle wasting in an NF- κ B-dependent and IL-6-independent manner. *EMBO Mol Med.*, **9(5)**, 622 (2017). doi: 10.15252/emmm.201607052.
49. Buck M., Chojkier M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants. *EMBO J.*, **15(8)**, 1753 (1996). PMID: 8617220
50. Nakazawa H., Chang K., Shinozaki S., Yasukawa T., Ishimaru K., Yasuhara S. iNOS as a Driver of Inflammation and Apoptosis in Mouse Skeletal Muscle after Burn Injury: Possible Involvement of Sirt1 S-Nitrosylation-Mediated Acetylation of p65 NF- κ B and p53. *PLoS One.*, **12(1)**, e0170391 (2017). doi: 10.1371/journal.pone.0170391.
51. Zhang W., Huang Q., Zeng Z., Wu J., Zhang Y., Chen Z. Sirt1 Inhibits Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev.*, **2017**, 7543973 (2017). doi: 10.1155/2017/7543973.
52. Hall D. T., Ma J. F., Marco S. D., Gallouzi I. E. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in muscle wasting syndrome, sarcopenia, and cachexia. *Aging (Albany NY)*, **3(8)**, 702 (2011). doi: 10.18632/aging.100358.
53. Judge A. R., Koncarevic A., Hunter R. B., Liou H. C., Jackman R. W., Kandarian S. C. Role for I κ B α , but not c-Rel, in skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol.*, **292(1)**, C372 (2007). doi: 10.1152/ajpcell.00293.2006.
54. Mourkioti F., Kratsios P., Luedde T., Song Y. H., Delafontaine P., Adami R., Parente V., Bottinelli R., Pasparakis M., Rosenthal N. Targeted ablation of IKK2 improves skeletal muscle strength, maintains mass, and promotes regeneration. *J Clin Invest.*, **116(11)**, 2945 (2006). doi: 10.1172/JCI28721.

55. Fox D. K., Ebert S. M., Bongers K. S., Dyle M. C., Bullard S. A., Dierdorff J. M., Kunkel S. D., Adams C.M.p53 and ATF4 mediate distinct and additive pathways to skeletal muscle atrophy during limb immobilization. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, **307(3)**, 245 (2014). doi: 10.1152/ajpendo.00010.2014.
56. Chen J., Zhou Y., Mueller-Steiner S., Chen L. F., Kwon H., Yi S. SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-beta toxicity through inhibiting NF-kappaB signaling. *The Journal of biological chemistry*, **280(48)**, 40364 (2005). doi: 10.1074/jbc.M509329200
57. Lysenkov S. P., Muzhenya D. V., Tuguz A. R., Urakova T. U., Shumilov D. S., Thakushinov I. A., Thakushinov R. A., Tatarkova E. A., Urakova D. M. Cholinergic deficiency in the cholinergic system as a pathogenetic link in the formation of various syndromes in COVID-19. *Chin J Physiol.*, **66(1)**, 1 (2023). doi: 10.4103/cjop.CJOP-D-22-00072.
58. Boccini F., Herold S. Mechanistic studies of the oxidation of oxyhemoglobin by peroxynitrite. *Biochemistry*, **43**, 16393 (2004). <https://doi.org/10.1021/bi0482250>.
59. Kojouharov H. V., Chen-Charpentier B. M., Solis F. J., Biguetti C., Brotto M. A simple model of immune and muscle cell crosstalk during muscle regeneration. *Math Biosci.*, **333**, 108543 (2021). doi: 10.1016/j.mbs.2021.108543.
60. de Oliveira A. K., Pramoonjago P., Rucavado A., Moskaluk C., Silva D. T., Escalante T., Gutiérrez J. M., Fox J. W. Mapping the Immune Cell Microenvironment with Spatial Profiling in Muscle Tissue Injected with the Venom of *Daboia russelii*. *Toxins (Basel)*, **15(3)**, 208 (2023). doi: 10.3390/toxins1503020.
61. Ostrowski K., Rohde T., Asp S., Schjerling P., Pedersen B. K. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol.*, **515(Pt 1)**, 287 (1999). doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x.
62. Dobbs R. J., Charlett A., Purkiss A. G., Dobbs S. M., Weller C., Peterson D. W. Association of circulating TNF-alpha and IL-6 with ageing and parkinsonism. *Acta Neurol Scand.*, **100(1)**, 34 (1999). doi: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb00721.x.
63. Kluth D. C., Rees A. J. Inhibiting inflammatory cytokines. *Semin Nephrol.*, **16(6)**, 576 (1996). PMID: 9125802.
64. Muñoz-Cánoves P., Scheele C., Pedersen B. K., Serrano A. L. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J.*, **280(17)**, 4131 (2013). doi: 10.1111/febs.12338
65. Daou H. N. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: a focus on interleukin-6 regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, **318(2)**, 296 (2020). doi: 10.1152/ajpregu.00147.2019.
66. Nara H., Watanabe R. Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.*, **22(18)**, 9889 (2021). doi: 10.3390/ijms22189889.
67. Schindler R., Mancilla J., Endres S., Ghorbani R., Clark S. C., Dinarello C. A. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood.*, **75(1)**, 40 (1990). PMID: 2294996
68. Matthys P., Mitera T., Heremans H., Van Damme J., Billiau A. Anti-gamma interferon and anti-interleukin-6 antibodies affect staphylococcal enterotoxin B-induced weight loss, hypoglycemia, and cytokine release in D-galactosamine-sensitized and unsensitized mice. *Infect Immun.*, **63(4)**, 1158 (1995). doi: 10.1128/iai.63.4.1158-1164.1995.
69. Starkie R., Ostrowski S. R., Jauffred S., Febbraio M., Pedersen B. K. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J.*, **17(8)**, 884 (2003). doi: 10.1096/fj.02-0670fje.
70. Baeza-Raja B., Muñoz-Cánoves P. p38 MAPK-induced nuclear factor-kappaB activity is required for skeletal muscle differentiation: role of interleukin-6. *Mol Biol Cell.*, **15(4)**, 2013 (2004). doi: 10.1091/mbc.e03-08-0585.
71. McCafferty D. M., Mudgett J. S., Swain M. G., Kubes P. Inducible nitric oxide synthase plays a critical role in resolving intestinal inflammation. *Gastroenterology.*, **112(3)**, 1022 (1997). doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041266.
72. Rigamonti E., Touvier T., Clementi E., Manfredi A. A., Brunelli S., Rovere-Querini P. Requirement of inducible nitric oxide synthase for skeletal muscle regeneration after acute damage. *J Immunol.*, **190(4)**, 1767 (2013). doi: 10.4049/jimmunol.1202903.
73. Rovere-Querini P., Clementi E., Brunelli S. Nitric oxide and muscle repair: multiple actions converging on therapeutic efficacy. *Eur J Pharmacol.*, **730**, 181 (2014). doi: 10.1016/j.ejphar.2013.11.006
74. Kawashima M., Miyakawa M., Sugiyama M., Miyoshi M., Arakawa T. Unloading during skeletal muscle regeneration retards iNOS-expressing macrophage recruitment and perturbs satellite cell accumulation. *Histochem Cell Biol.*, **154(4)**, 355 (2020). doi: 10.1007/s00418-020-01897-3.

75. Olofsson P. S., Levine Y. A., Caravaca A. Single-Pulse and Unidirectional Electrical Activation of the Cervical Vagus Nerve Reduces Tumor Necrosis Factor in Endotoxemia. *Bioelectron Med.*, **2**, 37 (2015). <https://doi.org/10.15424/bioelectronmed.2015.00006>.
76. Pavlov V. A., Chavan S. S., Tracey K. J. Molecular and Functional Neuroscience in Immunity. *Annu Rev Immunol.*, **36**, 783 (2018). doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158
77. Caravaca A. S., Gallina A. L., Tarnawski L., Tracey K. J., Pavlov V. A., Levine Y. A. An Effective Method for Acute Vagus Nerve Stimulation in Experimental Inflammation. *Front Neurosci.*, **3**, 877 (2019). doi: 10.3389/fnins.2019.00877.
78. Tracey K. J. Hacking the inflammatory reflex. *Lancet Neurol.*, **3**, 237 (2021). doi:10.1016/s2665-9913(20)30448-3.
79. Pavlov V. A., Tracey K. J. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol.*, **8**(12), 743 (2012). doi: 10.1038/nrendo.2012.189.
80. Lai Y., Deng J., Wang M., Zhou L., Meng G. Vagus nerve stimulation protects against acute liver injury induced by renal ischemia reperfusion via antioxidant stress and anti-inflammation. *Biomed Pharmacother.*, **117**, 109062 (2017). doi: 10.1016/j.biopha.2019.109062.
81. Inoue T., Abe C., Sung S. S., Moscalu S., Jankowski J., Huang L., Ye H., Rosin D. L., Guyenet P. G., Okusa M. D. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through $\alpha 7$ nAChR+ splenocytes. *J Clin Invest.*, **126**(5), 1939 (2016). doi: 10.1172/JCI83658.
82. Zhang Y., Li H., Wang M., Meng G., Wang Z., Deng J. Vagus Nerve Stimulation Attenuates Acute Skeletal Muscle Injury Induced by Ischemia-Reperfusion in Rats. *Oxid Med Cell Longev*, **2019**, 9208949 (2019). doi: 10.1155/2019/9208949.
83. Xin Y., Zhang Y., Deng S., Hu X. Vagus Nerve Stimulation Attenuates Acute Skeletal Muscle Injury Induced by Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Front Pharmacol.*, **12**, 756997 (2022). doi: 10.3389/fphar.2021.756997.
84. Knight C. M., Gutierrez-Juarez R., Lam T. K., Arrieta-Cruz I., Huang L., Schwartz G., Barzilai N., Rossetti L. Mediobasal Hypothalamic SIRT1 Is Essential for Resveratrol's Effects on Insulin Action in Rats. *Diabetes.*, **60**, 2691 (2011). doi: 10.2337/db10-0987.
85. Corona B. T., Balog E. M., Doyle J. A., Rupp J. C., Luke R. C., Ingalls C. P. Junctophilin damage contributes to early strength deficits and EC coupling failure after eccentric contractions. *Am J Physiol Cell Physiol.*, **298**, 365 (2010). doi: 10.1152/ajpcell.00365.2009.
86. Franzini-Armstrong C., Jorgensen A. O. Structure and development of E-C coupling units in skeletal muscle. *Ann Rev Physiol.*, **56**, 509 (1994). doi:10.1146/annurev.ph.56.030194.002453
87. Kanzaki K., Watanabe D., Kuratani M., Yamada T., Matsunaga S., Wada M. Role of calpain in eccentric contraction-induced proteolysis of Ca²⁺-regulatory proteins and force depression in rat fast-twitch skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985).*, **122**(2), 396 (2017). doi: 10.1152/jappphysiol.00270.2016.
88. Ito K., Komazaki S., Sasamoto K., Yoshida M., Nishi M., Kitamura K., Takeshima H. Deficiency of triad junction and contraction in mutant skeletal muscle lacking junctophilin type 1. *J Cell Biol.*, **154**(5), 1059 (2001). doi: 10.1083/jcb.200105040.