

ОГЛЯД

НОВИЙ МІОКІН ІРИЗИН: ФІЗІОЛОГІЧНА ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ

Новосколькоцев А.К.

e-mail: doctorartur3@gmail.com

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м.Київ, Україна

Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, м.Київ, Україна

Резюме: У сучасному світі активно вивчаються нові механізми впливу фізичних навантажень на організм людини, одним з яких є утворення пептидного гормону іризину. Після фізичної активності у м'язах синтезується PGC-1 α , який стимулює експресію FNDC5, що зазнає модифікації та виділяється у вигляді іризину в кров. Останні дані показують, що іризин грає важливе значення у енергетичному та метаболічному обміні, а також ряді інших функцій в організмі людини. В даному огляді висвітлені питання регуляції синтезу, основних функцій та клінічне значення гормону іризину в умовах фізичної активності.

Ключові слова: Іризин; FNDC5; PGC-1 α ; міокіни; фізичне навантаження.

Вступ. Гіподинамія є глобальною проблемою та становить велику загрозу для людства; ВООЗ ставить її на 4 місце за фактором ризику захворюваності та смертності у світі (3,2 млн випадків смертей щороку) [1]. Лише за причини відсутності фізичної активності в 2012 році США витратила понад \$ 18,3 млрд на лікування ускладнень цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) [2]. Відсутність фізичних вправ є головною причиною хронічних захворювань. Недостатнє фізичне навантаження і сидячий спосіб життя пов'язані з розвитком ожиріння, інсулінорезистентності, ЦД 2 типу, серцево-судинними, онкологічними захворюваннями, остеопорозом. Canadian Academy of Sport and Exercise Medicine зазначає, що фізична активність має вирішальний фактор в профілактиці та лікуванні хронічних захворювань [4]. Клінічно доведено, що фізична активність є важливою частиною профілактики та лікування хронічного запалення, ендокринних, серцево-судинних захворювань, а також алергічної та імунної патології. Поряд з цим, до кінця нез'ясованими залишаються механізми впливу фізичного навантаження на організм. Нещодавно виявлений гормон іризин, який утворюється при фізичному навантаженні, має важливе значення в підтриманні гомеостазу людини. Вивчення механізмів дії іризину може стати основою нових і ефективних методів ранньої діагностики, лікування та профілактики метаболічних захворювань.

Мета. З'ясувати роль іризину в організмі, визначити його клінічне значення в умовах фізичної активності.

Матеріали та методи. Дослідження проводилось з використанням літератури наукометричної бази даних PubMed. Було проаналізовано 70 наукових джерел за період 2000–2016 рр.

Результати

Концепція “м'яз як ендокринний орган”

За сучасними уявленнями скелетні м'язи не лише частина опорно-рухової системи, а великий ендокрин-

ний орган, що синтезує декілька сотень гормоноподібних факторів (цитокінів, пептидів, транскрипційних факторів та ін.), які здатні системно впливати на увесь організм. Біологічно активні речовини, які утворені та виділенні м'язовим волокном, здійснюють аутокринний, паракринний чи ендокринний ефект, називаються “міокінами” [5]. До відомих міокінів належить іризин, інтерлейкіни (IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15), міонектин, міостатин, BDNF (нейротрофічний фактор мозку), FGF21 (фактор росту фібробластів 21), остеонектин, декорин та ін. [6] (рис. 1).

В першу чергу міокіни здійснюють імунорегуляторний вплив, до яких належать переважно інтерлейкіни [5]. Другий важливий ефект – це регулювання енергетичного та ліпідного обміну [7, 8]. Також вони здійснюють нейропротективну роль, стимулюють ангиогенез, приймають участь у адаптації, регенерації, рості та проліферації м'язових волокон та кісток [9]. Також існує міокін, зокрема міостатин, який пригнічує розвиток та

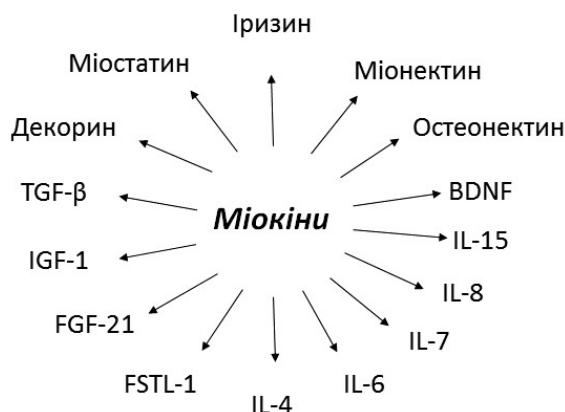


Рис. 1. Міокіни, що синтезуються при фізичному навантаженні

диференціювання м'язових волокон, зменшує адаптацію м'язів до фізичних вправ [10]. Клінічно доведено, що міостатин сприяє розвитку ожиріння, ЦД 2 типу, атеросклерозу [11, 12].

Іризин/FNDC5

У 2012 році Pontus Boström et al. ідентифікували новий пептидний гормон іризин, який утворюється у відповідь на фізичне навантаження. Іризин був названий в честь грецької богині-вісниці Іриди [13].

Після фізичної активності в мітохондріях синтезується PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptors gamma coactivator-1 α), який грає важливу роль у мітохондріальному біогенезі, енергетичному забезпеченні клітини (рис. 2). PGC1 α відіграє роль транскрипційного коактиватора та регулює гени, що беруть участь в енергетичному обміні. Високий рівень експресії PGC1 α у м'язах забезпечує збільшення кількості експресії мембранного білка, який синтезується з фібронектину (Fibronectin type III domain containing 5, FNDC5) – попередника іризину. Потім активується протеаза, яка шляхом обмеженого протеолізу та глікозилювання FNDC5 індукуює утворення пептидного гормону іризину. Іризин складається з 112 амінокислотних залишків з молекулярною масою 22 кДа [13].

Слід зазначити, що PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), що належить до групи ядерних рецепторів, має важливе значення у регуляції енергетичного обміну і впливає на регуляцію іризину, шляхом активації експресії UCP1 (Uncoupling protein 1) [14, 15].

Іризин та бурий жир

На думку Boström et al. основним завданням іризину є утворення бурого жиру, активація транскрипційних факторів та генів термогенезу в білих та бурих адипоцитах для підтримання енергетичного гомеостазу організму [13].

Біла та бура жирова тканина відрізняється особливостями будови та функціями [16]. Так, біла жирова тка-

нина є джерелом синтезу та депо триацилгліцеридів, порушення обміну яких призводить до ожиріння, атеросклерозу та інсулінорезистентності. Бурий жир забезпечує енергетичні потреби організму та реалізує процеси термогенезу – підтримання сталої температури тіла організму [17]. Бурі адипоцити отримали свою назву за характерний колір, який обумовлений наявністю значної кількості мітохондрій. Раніше вважалося, що бурий жир присутній лише у новонароджених дітей, однак дослідження виявили його і у дорослих [18]. Симпатична нервова система є основним посередником в утворенні бурого жирової тканини, синтез якої може відбуватися внаслідок дії термічних (холод) та стресових факторів. Разом з тим, ідентифіковано нові фактори, що сприяють активації бурого жиру, одним з яких є синтез іризину [19].

Крім того, одним з важливих факторів ліполізу жирів та синтезу бурих адипоцитів є вище згадані рецептори PPAR γ , які функціонують як фактор транскрипції для диференціації бурих та білих адипоцитів [15, 20]. Другим фактором активації генів бурого жиру, опосередкованим дією PPAR γ , є PRDM16 (PR domain-containing protein 16) [21]. Також PPAR γ разом з іризином стимулює утворення бурих адипоцитів, шляхом експресії UCP1 в мітохондріях [13] і інших генів через MAP (Mitogen-activated protein). MAP належить до сигнальних шляхів, зокрема позаклітинна сигнальна кіназа (Extracellular signal-regulated kinase, ERK) та p38 (protein 38) значення у активації та диференціації бурих адипоцитів. Іризин за допомогою MAP-кіназної активності та p38 сприяє процесам ліполізу білого жиру, або "browning" (спалювання жирів), з подальшим перетворенням білих адипоцитів у бурі, збільшуючи енергетичний потенціал клітини та зменшуючи вміст жиру [22].

Бурий жир також метаболізує глюкозу та ліпіди, покращуючи обмін речовин незалежно від втрати ваги [23]. Експериментально доведено, що ожиріння розвивається у трансгенних мишей з первинним дефіцитом

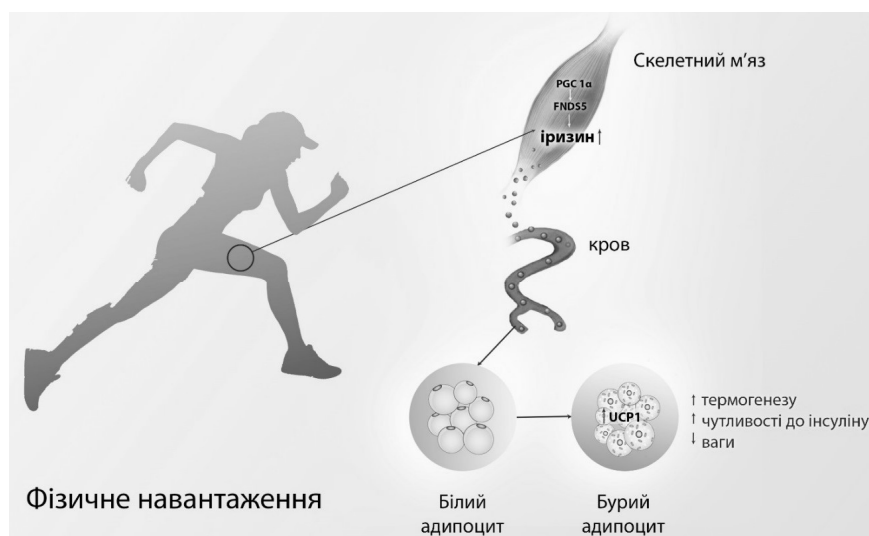


Рис. 2. Вплив фізичного навантаження на синтез іризину

бурої жирової тканини [24]. У дослідженні Zhang Q et al., в якому прийняло участь 62 здорових дорослих жінок та чоловіків, виявилось, що люди, які мали добре розвинуту буру жирову речовину, мали нижчий показник ІМС (індекс маси тіла), лептину (важливий пептидний гормон, що регулює ліпідний обмін та знижує апетит), меншу резистентність до інсуліну, значно менший рівень TNF α (фактору некрозу пухлини альфа, який грає важливу роль у запальних процесах) ніж у осіб з малорозвинутою бурою жировою тканиною [25]. Тому буру жирову тканину вважають перспективною мішенню лікування метаболічних захворювань та ожиріння [23, 25, 26].

Вплив фізичного навантаження на синтез іризину

Багато досліджень підтверджують, що фізичне навантаження збільшує експресію мРНК FNDC5 у гризунів [27] та людини [28]. Циркулюючий гормон іризин у мишей і людини був досліджений за допомогою Western blot [13] та ELISA [29].

Joo Young Huh et al. для виявлення тканинної локалізації мРНК іризину/FNDC5 використали метод ПЛР у реальному часі в 47 частинах тіла за допомогою дуже чутливого і точного аналізатора TissueScan qPCR Array. Експресія мРНК FNDC5, як зазначалось і в інших дослідженнях, найбільшою мірою виражена у м'язах і інших органах, що містять м'язи. FNDC5 мРНК помірно була виражена у серці. Більш низька активність експресії спостерігалась в інших органах, таких як легені, нирки, печінка та жирова тканина [30]. Інші дослідження також показують, що іризин, крім скелетних м'язів, локалізований у серцевому м'язі [31], клітинах Пуркінє та гіпокампу [32], слині [33], гепатоцитах [34] та жировій тканині [35]. Є інша думка стосовно іризину. Rosa-Rivad et al. вважають, що іризин належить до адипокінів, адже найбільшою мірою синтезується жировою тканиною та має велике значення у регулюванні ліпідного обміну [35] і грає ключову роль у патогенезі ожиріння та ЦД 2 типу [36].

Найбільше синтезуються іризину у скелетних м'язах. Рівень циркулюючого іризину корелює з окружністю двоголового м'яза плеча. Вік, стать та розвиток м'язової маси – основний показник кількості іризину. Так, у молодих спортсменів чоловічої статі значно більший рівень іризину, ніж у жінок середнього віку [30].

Цікаво відмітити, що застосування хірургічних методів лікування (баріатрична хірургія) ожиріння змінює регуляцію іризину. Так, у дослідженні, де взяли участь 14 суб'єктів (вік $53,1 \pm 8,9$ років, ІМТ $50,2 \pm 10,6$ кг м², рівень циркулюючого іризину $112,7 \pm 32,2$ нг/мл) за допомогою баріатричної хірургії корегували свою масу. Через 6 місяців лікування спостерігалось, крім зменшеної маси тіла, значно менший рівень циркулюючого іризину ($112,7 \pm 32,2$ проти $98,6 \pm 22,1$ нг/мл) в порівнянні з пацієнтами, що не застосовували даний метод лікування. Крім того, рівень мРНК FNDC5 в м'язах також був значно зменшений у пацієнтів, які застосовували оперативний метод лікування ожиріння [30].

Гострі та хронічні фізичні навантаження по-різному впливають на рівень іризину. Підвищення концентрації

іризину спостерігається після гострих фізичних навантажень (45 хвилин їзди на велосипеді), з наступним зменшенням його показників після відпочинку. Припускають, що рівень іризину збільшується за рахунок трансляції мРНК FNDC5 у скелетних м'язах [37]. З іншого боку, гострі фізичні вправи, що тривали менше 30 хвилин не збільшували рівень іризину в плазмі [38, 39]. При хронічних дозованих фізичних навантаженнях хоч і відбулось підвищення експресії PGC1 α і FNDC5 у м'язах, однак це не впливало на рівень іризину ані в плазмі, ані на експресію його мРНК в підшкірно-жировій клітковині та м'язах. Навіть спостерігалось зниження рівня іризину при хронічному фізичному навантаженні за даними двох незалежних досліджень [37].

Клінічне значення іризину

1) Нейропротекторна дія

Фізичне навантаження здійснює позитивний вплив на діяльність головного мозку та когнітивні функції людини. Дослідження Ruiz JR et al. показали покращення когнітивних функцій у 1820 фізично активних підлітків у порівнянні з підлітками, що не займалися спортом [40]. Крім того, фізична активність покращує перебіг психоневрологічних захворювань таких як депресія, епілепсія, інсульт, хвороби Паркінсона та хвороби Альцгеймера [41–43].

Іризин стимулює утворення нейротрофічного фактору мозку (BDNF – brain-derived neurotrophic factor). BDNF сприяє процесу диференціації нейронів, активує процеси нейрогенезу, синаптогенезу, розгалуження дендритів, ріст дендритних шипиків, а також має важливе значення для функціонування гіпокампу та синаптичної пластичності [32, 44]. Вважається, що синаптична пластичність є важливою у процесах навчання та мислення, а також забезпечує запам'ятовування, збереження інформації та відтворення втрачених функцій при травмах.

Одним із чутливих до дії нейротрофічних факторів є вищезгаданий регулятор транскрипції PGC1 α , який синтезується не лише в м'язах, а й головному мозку [32, 45]. Крім того, активність PGC1 α найбільша у гіпокампі, який відіграє важливе значення у запам'ятовуванні інформації. Christiane et al. повідомили про PGC-1 α /FNDC5 шлях опосередкований дією BDNF. Цей шлях активується в гіпокампі у відповідь на фізичне навантаження [46]. Тим не менш, молекулярні механізми дії іризину на мозок, а також функціонування PGC-1 α /FNDC5/BDNF шляху активації у людей вивчені недостатньо і потребують додаткових досліджень. Подальше вивчення терапевтичних ефектів іризину відкриє можливість використовувати його в профілактиці неврологічних захворювань та когнітивних порушень.

2) Регуляція серцево-судинної системи

Іризин здійснює прямий ефект на розвиток судин. Він активує проліферацію ендотеліальних клітин пупкових вен людини. Було показано, що цей ефект здійснюється за допомогою іризин-індукованої позаклітинної сигнальної кінази (ERK). Інгібування передачі сигналів ERK знижує проліферативну дію іризину [47]. Також іризин здійснює позитивний вплив на ангиогенез *in vitro* та *in vivo*. Іризин має потужну ангиогенну дію,

збільшуючи міграцію та формування капілярних структур, підвищення активності матриксних металопротеїназ (Matrix metalloproteinases, MMPs), зокрема MMP2 та MMP9. MMP мають вирішальне значення для міграції ендотеліальних клітин в навколишні тканини, після деградації базальної мембрани, під впливом MMP [48].

Іризин може впливати безпосередньо і на ендотеліальні судини. Підтверджено, що іризин зменшує ендотеліальну дисфункцію у хворих з ЦД2 типу та покращує вазодилатацію [49, 50]. Хоча клінічних досліджень впливу іризину на артеріальний тиск людини немає, є експериментальні дані, що свідчать про зниження артеріального тиску після одноразового введення іризину спонтанно гіпертензивним крисам. Механізм дії пояснюється впливом іризину на АМПК (5'-AMP-activated protein kinase), Akt (Protein kinase B), eNOS (Endothelial nitric oxide synthase), що мають важливе значення у регуляції судинного тонуусу [51]. Рівень іризину в сироватці крові корелює з наявністю та тяжкістю ішемічної хвороби серця (ІХС). Deng W et al. визначали ступінь ІХС у осіб з атеросклеротичним ураженням за допомогою САІ (Coronary atherosclerosis index.), з постійним моніторингом концентрації іризину. Виявилось, що у осіб з ІХС рівень іризину був значно менший ніж у контрольній групі [52].

Враховуючи ці дані, зниження рівня іризину може бути фактором, що сприяє розвитку і впливає на тяжкість ІХС. Точний механізм, за допомогою якого іризин здійснює свій вплив, остаточно не з'ясований. Зважаючи на те, що ожиріння є одним із факторів розвитку ІХС, а іризин грає ключову роль у ліполізі білих адипоцитів, збільшенні бурих адипоцитів та зменшує кількість жирової клітковини, можливо, зниження даних процесів, опосередкованих дією іризину, сприяє розвитку ІХС.

3) Метаболічний гомеостаз

Багато досліджень показує, що іризин здійснює позитивну вплив на перебіг ЦД 2 типу, інсулінорезистентність, зменшує ознаки метаболічного синдрому, ожиріння [53-55]. Зниження іризину позитивно корелює з резистентністю до інсуліну та ожирінням [88-90].

Liu JJ et al. повідомляє, що рівень іризину у сироватці крові значно нижчий у хворих з ЦД 2 типу, ніж у здорових людей (хворі з діабетом 204 ± 72 нг/мл в порівнянні з недіабетичною контрольною групою 257 ± 24 нг/мл, $p < 0,0001$). У людей, що не страждали ЦД 2 типу, рівні іризину позитивно корелювали з віком, ІМТ, загальним холестеринем, рівнем глюкози, діастолічним тиском [54]. Нижчий рівень іризину спостерігався у осіб з первинно виявленим ЦД 2 типу на тлі нормальної толерантності до глюкози [55]. Враховуючи цей факт, в перспективі іризин може бути використаний у якості раннього маркеру ЦД 2 типу.

Moreno-Navarrete et al. підтвердили зниження циркуляції іризину та експресії FNDC5 у жировій тканині та м'язах, страждаючих на ЦД 2 типу та ожиріння хворих за рахунок зменшеної кількості бурих адипоцитів [36].

Також зменшення іризину змінює ліпідний профіль: збільшення загального холестерину, ЛПНЩ та триа-

цилгліцеридів на тлі зменшення ЛПВЩ [28, 56, 57]. Ці спостереження вказують на важливе місце іризину у регуляції метаболічного гомеостазу, а подальші дослідження стануть потенційною мішенню для терапії метаболічної дисфункції.

Важливою складовою попередження метаболічних ускладнень є модифікація способу життя. Клінічно доведена ефективність профілактики метаболічних захворювань та її ускладнень за умов адекватної фізичної активності [58].

4) Вплив на кісткову систему

Іризин здійснює важливе значення у регуляції кісткового гомеостазу [59]. Так, іризин підсилює диференціювання та мінералізацію остеобластів [60]. Остеогенна дія іризину опосередкована сигнальними P38/ERK/MAP-кіназами шляхи [61]. Відсутність фізичної активності може призвести до значної кісткової втрати та розвитку остеопору. У відповідь на фізичне навантаження відбувається кісткове ремоделювання, підвищення мінералізації кісток, що забезпечує їх міцність. Проте не всі види тренувань показали позитивний вплив на ріст кісткової тканини. Наприклад, плавання не здійснює ніякого впливу на кістки. Короткотривалі та інтенсивні фізичні вправи є найбільш ефективними і виправданими (гирьові вправи, стрибки), за виключенням протипоказань до їх застосування [63]. Фізичне виховання потрібно пропагувати для профілактики остеопору та інших захворювань опорно-рухової системи серед населення.

5) Протизапальна функція

Фізичне навантаження здійснює системний протизапальний вплив на організм [64]. При фізичній активності синтезується ІЛ-6, який стимулює утворення протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 та інгібує продукцію прозапальних цитокінів TNF α (фактор некрозу пухлини-альфа) [65, 66], а також ІЛ-1 α (антагоніст інтерлейкіну-1 рецептора), хоча існує і протилежний погляд на значення ІЛ-6 [67]. Дослідження Roger A. Vaughan et al. показало, що іризин не впливає на основний шлях запалення NF κ B (Nuclear factor kappa B). По-перше, це підтверджує, що іризин не виступає у ролі прямого інгібітора сигналу, по-друге, залишається невідомим механізм, за допомогою якого здійснюється протизапальна дія іризину у скелетних м'язах [68].

6) Роль в онкологічних захворюваннях

Вивчається роль іризину у патогенезі онкологічних захворювань. У дослідженні Provatoroulou X et al., в якому прийняло участь 152 осіб, серед яких кількість жінок з інвазивним раком молочної залози склала 101, а здорових жінок – 51, визначали рівень іризину. За результатами, концентрація іризину була значно нижча у хворих з раком молочної залози в порівнянні з контрольною групою. Було встановлено, що збільшення рівня іризину на 1 одиницю зменшує вірогідність розвитку раку молочної залози на 90% [69].

Іризин *in vitro* сприяє пригніченню проліферації, міграції та життєдіяльності клітин раку молочної залози (MDA-MB-231 та MCF-7), при цьому не впливаючи на доброякісні клітини. До того ж іризин потенціював

цитотоксичний ефект хіміотерапевтичного препарату доксорубіцину, а також стимулював активність каспаз, які активують апоптоз пухлинних клітин [70]. Подальші дослідження можуть стати основою потенційного застосування іризину в якості нового індикатора та терапевтичної мішені даного захворювання.

Висновок. Іризин відіграє важливу роль у підтриманні гомеостазу організму. З'ясовано, що іризин може бути використаний для ранньої діагностики та лікування метаболічних захворювань. Проте залишаються відкритими питання щодо виявлення специфічних рецепторів до іризину, його сигнальний шлях. Не з'ясованим також є елімінація іризину з організму, а також чи виникає іризинорезистентність, зважаючи що іризин є гормоном. На сьогодні існує багато експериментальних моделей впливу іризину на гризунів та інших тварин, але недостатньо клінічних даних, які б підтвердили вплив на організм людини. Необхідні подальші дослідження для досконалого вивчення фізіологічних та патологічних механізмів дії іризину з метою впровадження його в клінічну практику.

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприймаються таким, що може завдати шкоди неупередженості статті

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. http://www.who.int/topics/physical_activity/en.
2. Shah P., Shamon F., Bikina M., Kohl HW 3rd. Medical cost of type 2 diabetes attributable to physical inactivity in the United States in 2012. *Diabetes Metab Syndr*. 2016; 92-98.
3. Pedersen B.K. and Febbraio, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol.Rev*. 2015; 1379-1406.
4. Thornton J.S., Fremont P. et al. Physical activity prescription: a critical opportunity to address a modifiable risk factor for the prevention and management of chronic disease: a position statement by the Canadian Academy of Sport and Exercise Medicine. *Br J Sports Med*. 2016; S12-21.
5. Pedersen B.K., Akerström T.C., Nielsen A.R., Fischer C.P. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985). 2007; 1093-8.
6. Stránská Z., Svčina S. Myokines – muscle tissue hormones. *Vnitr Lek*. 2015; 365-8.
7. Nielsen A.R., Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007; 833-9.
8. Raschke S., Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin-mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm*. 2013; 175-89.
9. Pedersen B.K. Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *J Appl Physiol* (1985). 2009; Oct; 1006-14.
10. Lamar K.M., Bogdanovich S. et al. Overexpression of Latent TGF β Binding Protein 4 in Muscle Ameliorates Muscular Dystrophy through Myostatin and TGF β . *PLoS Genet*. 2016 May; 90-98.
11. Tu P., Bhasin S. et al. 2009 Genetic disruption of myostatin reduces the development of proatherogenic dyslipidemia and atherogenic lesions in Ldlr null mice. *Diabetes* 58 1739–1748.
12. Assyov Y.S., Velikova T.V., Kamenov Z.A. Myostatin and carbohydrate disturbances. *Endocr Res*. 2016; 1-8.
13. Pontus Boström et al. A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012. Jan 26; 463–468.
14. Maurizio Crestan, Nico Mitro, Emma De Fabiani. Lipid-activated nuclear receptors: from gene transcription to the control of cellular metabolism. 2004 Juli;432–450.
15. Spiegelman B.M., Puigserver P., Wu Z. Regulation of adipogenesis and energy balance by PPAR γ and PGC-1. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; S8-10.
16. Timmons Ja., Wennamalm K. et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 4401-4406.
17. Virtanen Ka. Bat thermogenesis: Linking shivering to exercise. *Cell Metab* 2014; 352-354.
18. Lean Me. Brown adipose tissue in humans. *Proc Nutr Soc* 1989; 243-256.
19. Cereijo R., Villarroya J., Villarroya F. Non-sympathetic control of brown adipose tissue. *Int J Obes Suppl*. 2015; S40-4.
20. Petrovic N., Walden T.B., Shabalina I.G., Timmons J.A., Cannon B., Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent. *J Biol Chem*. 2010; 7153-64.
21. Ohno H., Shinoda K., Spiegelman B.M., Kajimura S. PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metab*. 2012; 395-404.
22. Zhang Y., Li R., Meng Y., Li S., Donelan W., Zhao Y., Qi L., Zhang M., Wang X., Cui T., Yang L.J., Tang D. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014. Feb; 514-25.
23. Kim S.H., Plutzky J. Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J*. 2016 Feb; 12-21.
24. Lowell B.B., S-Susulic V et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature*. 1993. Dec 23-30;
25. Zhang Q., Ye H., Miao Q. et al. Wien Klin Wochenschr. Differences in the metabolic status of healthy adults with and without active brown adipose tissue. 2013 Nov; 687-95.
26. Poekes L., Lanthier N., Leclercq I.A. Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2015. Dec; 933-49.
27. Roberts M.D., Bayless D.S. et al. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. *Metabolism* 2013;1052–1056.
28. Huh J.Y., Mougios V. et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *International Journal of Obesity*, 2014, 1538–1544.
29. Huh J.Y., Mougios V. et al. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism* 2014; 918-921.
30. Huh J.Y., Panagiotou G. et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 1725-1738.
31. Huh Aydin S., Kuloglu T. et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014; 68-73.
32. Baoji Xu. BDNF Irisin from Exercise. *Cell Metab*. 2013. 612–614.
33. Aydin S., Kuloglu T. et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013;13-18.
34. Park M.J., Kim D.I. et al. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cell Signal* 2015;1831-1839.
35. Roca-Rivada A., Castela C. et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013; 8;
36. Moreno-Navarrete JM, Ortega F et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; S769-778.
37. Norheim F., Langleite T.M., Hjorth M., Holen T., Kielland A., Stadheim H.K., Gulseth H.L., Birkeland K.I., Jensen J. and Drevon C.A. (2014), The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. 2011, 739-749.
38. Pekkala S., Wiklund P.K. et al. (2013) Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol*. 2016, 5393 – 5400.
39. Pimenta N.M., Santa-Clara H., Sardinha L.B., et al. Body fat responses to a 1-year combined exercise training program in male coronary artery disease patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2013, 723–30.
40. Ruiz J.R., Ortega F.B., Castillo R., Martín-Matillas M., Kwak L., Vicente-Rodríguez G., Noriega J., Tercedor P., Sjuström M., Moreno L.A. Physical activity, fitness, weight status, and cognitive performance in adolescents, 2015, 112-34.

41. Ahlskog J.E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology*. 2011, 288-94.
42. Arida R.M., Cavalheiro E.A., da Silva A.C., Scorza F.A. Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits. *Sports Med*. 2008; 607-15.
43. Buchman A.S., Boyle P.A., Yu L., Shah R.C., Wilson R.S., Bennett D.A. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012 Apr 24; 1323-9.
44. Greenberg M.E., Xu B, Lu B, Hempstead BL. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J Neurosci*. 2009 Oct 14; 29(41):12764-7.
45. Wareski P, Vaarmann A, Choubey V, Safiulina D., Liiv J., Kuum M., Kaasik A. PGC-1(alpha) and PGC-1(beta) regulate mitochondrial density in neurons. *J Biol Chem*. 2009, 79-85.
46. Christiane D. Wrann, James P. White, John Salogiannis, Dina Laznik-Bogoslavski, Jun Wu, Di Ma, Jiandie D. Lin, Michael E. Greenberg, and Bruce M. Spiegelman. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013, 649-659.
47. Fang Han, Shuxian Zhang, Ningning Hou, Di Wang, Xiaodong Sun. Irisin improves endothelial function in obese mice through the AMPK-eNOS pathway. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* Nov 2015, 501-508.
48. Jinjuan Fu., Yu. Han, Jialiang Wang, Yukai Liu, Shuo Zheng, Lin Zhou, Pedro A. Jose and Chunyu Zeng. Irisin Lowers Blood Pressure by Improvement of Endothelial Dysfunction via AMPK Akt eNOS NO Pathway in the Spontaneously Hypertensive Rat. *Journal of the American Heart Association*. 2016, 158-69.
49. Xiang L., Xiang G., Yue L., Zhang J., Zhao L. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis*. 2014, 328-333.
50. Zhu D., Wang H., Zhang J., Zhang X., Xin C., Zhang F., Lee Y., Zhang L., Lian K., Yan W., Ma X., Liu Y., Tao L. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2015, 138-147.
51. Song H., Wu F., Zhang Y., et al. Irisin Promotes Human Umbilical Vein Endothelial Cell Proliferation through the ERK Signaling Pathway and Partly Suppresses High Glucose-Induced Apoptosis. *Xu S-Z, ed. PLoS ONE* 2015; 145-67.
52. Deng W. Association of Serum Irisin Concentrations with Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Med Sci Monit*. 2016, 4193-4197.
53. Shi X., Lin M. Elevated circulating irisin is associated with lower risk of insulin resistance: association and path analyses of obese Chinese adults. *BMC Endocr Disord*. 2016, 78-89.
54. Liu J.J., Wong M.D., Toy W.C., Tan C.S., Liu S., Ng X.W., Tavitharan S, Sum CF, Lim SC. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus *J Diabetes Complications*. 2013,365-9.
55. Choi Y.K., Kim M.K., Bae K.H., Seo H.A., Jeong J.Y., Lee W.K., Kim J.G., Lee I.K., Park K.G. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013, 96-101.
56. Miyamoto-Mikami E., Sato K, Kurihara T, Hasegawa N, Fujie S., Fujita S., Sanada K., Hamaoka T, Tabata I, Iemitsu M. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *PLoS One*. 2015; 123-45.
57. Zhang H.J., Zhang X.F., Ma Z.M., Pan L.L., Chen Z., Han HW, Han C.K., Zhuang X.J., Lu Y., Li X.J., Yang S.Y., Li X.Y. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. 2016, 78-90.
58. Hinman S.K., Smith K.B., Quillen D.M., Smith M.S. Exercise in Pregnancy: A Clinical Review. *Sports Health*. 2015, 230-41.
59. Colaiaanni G., Mongelli T. et al. Crosstalk Between Muscle and Bone Via the Muscle-Myokine Irisin. *Curr Osteoporos Rep*. 2016, 132-7.
60. Colaiaanni G, Grano M. Role of Irisin on the bone-muscle functional unit. *Bonekey Rep*. 2015, 13-23.
61. Xiao Yong Qiao, Ying Nie et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. 2016; 45-63.
62. Jan Sundell. Resistance Training Is an Effective Tool against Metabolic and Frailty Syndromes. *Adv Prev Med*. 2011; 112-23.
63. Guadalupe-Grau A., Fuentes T., Guerra B., Calbet J.A. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med*. 2009; 439-68.
64. Petersen A.M., Pedersen B.K. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol*. 2006, 43-51.
65. Belotto M.F., Magdalon J. et al. Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2010, 237-43.
66. Shephard R.J. Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions, and clinical implications. *Crit Rev Immunol*. 2002; 165-82.
67. Fisman EZ, Tenenbaum A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2010, 49-62.
68. Vaughan R.A., Gannon N.P., Mermier C.M. et al. *J Physiol Biochem* (2015) 71-79.
69. Provatopoulou X., Georgiou G.P. et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer*. 2015, 23-36.
70. Gannon N.P., Vaughan R.A. et al Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer* 2015; 156-69.

НОВЫЙ МИОКИН ИРИЗИН: ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Новосколькоцев А.К.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, г.Киев, Украина

Резюме: В современном мире активно изучаются новые механизмы влияния физических упражнений на организм человека, одним из таких является образование пептидного гормона иризина. После физической активности в мышцах синтезируется PGC-1 α , который стимулирует экспрессию FNDC5, далее подвергается модификации и выделяется в виде иризина в кровь. Последние данные показывают, что иризин играет важное значение в энергетическом и метаболическом обмене, а также ряде других функций в организме человека. В данном обзоре освещено регуляцию синтеза, основные функции и клиническое значение гормона иризина в условиях физической активности.

Ключевые слова: Иризин; FNDC5; PGC-1 α ; миокины; физическая нагрузка.

NEW MYOKIN IRIZIN: PHYSIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE

A. Novoskoltcev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract: New mechanisms of influence of physical activity on the human body are investigated nowadays, one of which is secretion of peptide hormone irisin. After physical examinations PGC-1 α is synthesized in muscles and stimulates expression of FNDC5 that after modification is secreted as irisin. The recent scientific researches show that irisin plays an important role in energy and metabolic processes in organism. The data about regulation of synthesis, main functions and mechanisms of action, clinical significance of hormone irisin in conditions of physical activity are covered in present review.

Key words: Irisin; FNDC5; PGC-1 α ; myokines; exercise.