

ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 1.— С. 17—28.

Іризин: новий міокін та його вплив на обмін речовин

**В. А. Прилуцька, А. В. Солнцева, Т. А. Піскун**

Білоруський державний медичний університет, Мінськ

М'язи виділяють в кровотік гормони (міокіни), що впливають на продукцію цитокінів і їх метаболізм в різних органах і тканинах. Одним з них є іризин — новий адипокін з важливими автокринними та ендокринними функціями. Він продукується не тільки м'язовою тканиною, але й лімфоїдними органами, жировою та нервовою тканиною. Доведено, що цей міокін може відігравати роль в патогенезі метаболічних і онкологічних захворювань, процесах запалення, старіння і нейрогенезу. Вміст іризину в крові регулюється не тільки фізичним навантаженням, але й дієтою, змінами маси тіла, лікарськими препаратами. Підвищений інтерес до вивчення зв'язку іризину з хворобами обміну речовин викликаний пошуком потенційно нової сфери застосування для боротьби з цукровим діабетом 2 типу й інсулінорезистентністю. Іризин відіграє важливу роль у взаємодії осі м'яз–жирова тканина–кістка–мозок. Встановлено, що фізичні вправи позитивно впливають на функціонування нервової системи. Іризин чинить анаболічну дію на скелет і відіграє важливу роль у метаболізмі кісткової тканини. Встановлено, що фізичні вправи є захисним чинником у людей з онкологічними захворюваннями, знижують токсичність хіміотерапії й покращують якість життя пацієнтів, хоча механізми цього явища потребують подальшого вивчення. Обговорюється взаємозв'язок між рівнем циркулюючого іризину і порушенням метаболізму глюкози в організмі дитини. Пропонується використовувати іризин як один з предикторів дитячого ожиріння. Вивчається його захисна роль під час вагітності й у новонароджених. Зниження рівня сироваткового іризину розглядається як маркер гестаційного діабету. Припускають, що рівні іризину в пуповинній крові можуть бути достовірним предиктором ожиріння в майбутньому. Необхідні подальші дослідження для кращого розуміння механізму дії цього міокіна при різних захворюваннях у дітей і виявлення зв'язку між рівнями циркулюючого іризину і кількістю коричневого (бурого) жиру у новонароджених різного гестаційного віку і з різною масою тіла при народженні.

Ключові слова: іризин, ожиріння, цукровий діабет, діти, новонароджені, біла жирова тканина, бура (коричнева) жирова тканина.

Після відкриття міокінів м'язи можна сміливо назвати ще однією (після жирової та кісткової тканини) неklasичною залозою внутрішньої секреції [1]. Під час або відразу після фізичної активності м'язи виділяють у кровотік гормони (міокіни), які впливають на продукцію цитокінів та їх метаболізм у різних органах і тканинах. Загально визнано, що взаємодія між м'язовою та жировою тканинами є важливою ланкою в регуляції маси тіла й гомеостазі вуглеводів.

М'язи — це найбільший орган, який поглинає значну частину постпрандіальної глюкози і секретує іризин, міостатин, інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-15 та інші фактори, які беруть участь у процесі інсулінорезистентності (ІР) [38]. Міокіни продукуються не лише м'язовою тканиною, а й лімфоїдними органами, підшкірною клітковиною, нервовою тканиною і навіть клітинами аденоми гіпофіза. Встановлено участь міокінів у патогенезі низки соціально-значущих захворювань серцево-судинної

Стаття надійшла до редакції 01 березня 2021 р.

Прилуцька Вероніка Анатоліївна, к. мед. н., доцент, доцент 1-ї кафедри дитячих хвороб.
220116, м. Мінськ, Республіка Білорусь, пр. Дзержинського, 83
E-mail: 2489861@rambler.ru. Тел. +375-17-369-57-61

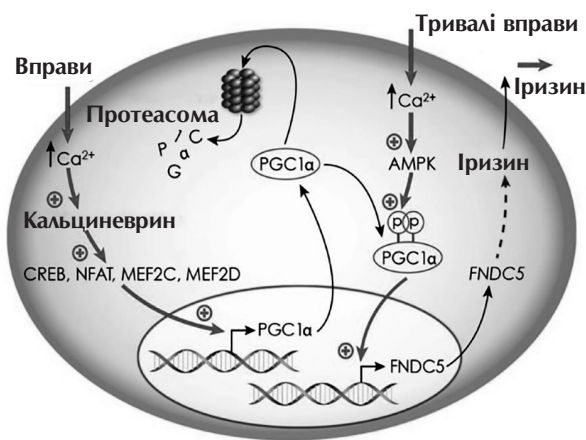


Рис. 1. Механізм синтезу і секреції іризину [14]:

Calcineurin/CaMKs (Calcineurin/Ca2+ calmodulin dependent protein kinase) – CaMKs-залежна протеїнкіназа; CREB (cAMP response element-binding protein) – цАМФ-залежний зв'язувальний білок; NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) – ядерний фактор активованих Т-клітин; MEF2 (myocyte enhancer factor 2) – міоцит-специфічний підсилювальний фактор 2; PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) – проліфератор-активатор рецептор-коактиватор-1α; FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5) – домен фібронектину типу III, який містить білок-5; AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) – протеїнкіназа, яка активується аденозинмонофосфатом.

системи та центральної нервової системи (ЦНС), абдомінального ожиріння (Ож), цукрового діабету (ЦД) 2 типу, раку товстої кишки і молочної залози [14, 16, 36].

Механізм синтезу та секреції іризину. Перший звіт про іризин опублікували в 2012 р. Р. Boström і співавт. з Гарвардського університету [7]. А. Rosa-Rivada і співавт. продемонстрували, що іризин є адипокіном з важливими автокринними та ендокринними функціями, має відмінності за секрецією залежно від анатомічного розташування жирової тканини [46]. Іризин виявлено в слинних і потових залозах, яєчниках, яєчках, внутрішньочерепних артеріях, спинномозковій рідині, нейрональних клітинах, зоровому нерві, язичці, шлунку, прямій кишці, підшлунковій залозі, печінці, селезінці, серці, сироватці крові та сечі [28, 29]. Підвищений інтерес до вивчення зв'язку між іризином і хворобами обміну речовин спричинений можливістю пошуку потенційно нової точки прикладання для боротьби з ЦД 2 типу та ІР [46]. Іризин відіграє значущу роль у взаємодії між скелетними м'язами і ЦНС.

Фізична активність індукує в скелетних м'язах регулятор транскрипції, котрий активується проліфератором пероксисом, рецептор-γ, коактиватор 1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1α)). Останній відповідає за синтез білка-5, який містить домен фібронектину типу III (fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5)) – мембранний білок, котрий у великій кількості експресується в скелетних м'язах. Іризин – поліпептид із 112 амінокислот, який протеолітично відщеплюється від FNDC5. Структура FNDC5 представлена сигналь-

ним пептидом із 29 амінокислот, доменом із 94 амінокислот і С-кінцем, який вважають сайтом, котрий здійснює лізис, до того, як його буде секретовано у кровотік у вигляді іризину [1, 3, 7, 11, 14, 16, 29, 37, 38, 51, 52] (рис. 1).

Показано, що іризин стимулює поглинання глюкози в скелетних м'язах за допомогою механізму активації протеїнкінази-2, яка активується аденозинмонофосфатом (adenosine monophosphate-activated protein kinase 2 (AMPK2)), імовірно, за участю p38 MAPK-GLUT4 (P38 mitogen-activated protein kinase-glucose transporter protein type 4) транслокації [44]. AMPK безпосередньо фосфорилює PGC-1α, який відіграє провідну роль у підтримці гомеостазу ліпідів, глюкози та енергії.

PGC-1α є мультиспецифічним транскрипційним коактиватором, здатним регулювати низку генів у відповідь на фізіологічний сигнал у тканинах, де він має високу експресію, наприклад, у скелетних м'язах, бурій (коричневій) жировій тканині (КЖТ), печінці та серці. Встановлено, що PGC-1α бере участь у патогенезі асоційованих з Ож хвороб, таких як ЦД, серцево-судинні захворювання і хвороби ЦНС. Модифіковані миші з постійною експресією PGC-1α в м'язах були стійкішими до зумовленого віком Ож та ЦД і мали велику тривалість життя [3, 14, 36].

Основні шляхи впливу іризину на обмін речовин наведено на рис. 2.

Іризин забезпечує витрату енергії, пов'язану з фізичним навантаженням, перетворюючи білу жирову тканину (БЖТ) на КЖТ. БЖТ і КЖТ виконують різні функції. БЖТ зберігає тригліце-

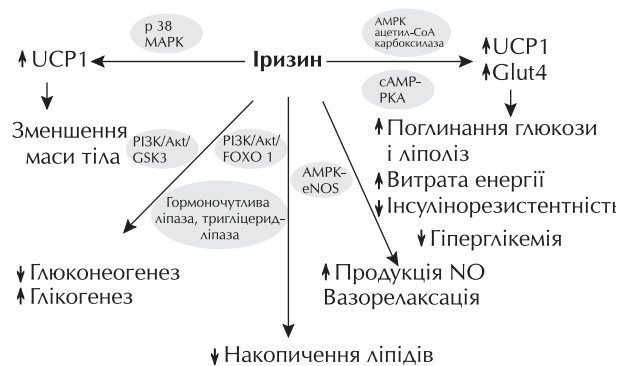


Рис. 2. Орієнтовна схема, котра ілюструє основні шляхи впливу іризину на обмін речовин: зниження маси тіла, метаболічні зміни, виробництво оксиду азоту (NO), вазорелаксацію [28]: ↑ збільшення; ↓ зниження:

UCP1 (uncoupling protein 1) – спеціальний мітохондріальний білок, що роз'єднує білок 1; GLUT4 (glucose transporter protein type-4) – білок, що переносить глюкозу 4-го типу; p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) – мітоген-активована протеїнкіназа p38; PI3K (phosphatidylinositol-3 kinase) – фосфатиділінозит-3 кіназа; AKT (alpha serine/threonine-protein kinase) – протеїнкіназа B; GSK3 (glycogen synthase kinase 3) – кіназа глікогенсинтази 3; FOXO 1 (forkhead box protein O1) – фактор транскрипції, що кодується геном FOXO1; AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) – протеїнкіназа, яка активується аденозинмонофосфатом; eNOS (endothelial nitric oxide synthase) – ендотеліальна синтаза оксиду азоту; cAMP PKA (cyclic adenosine monophosphate dependent protein kinase A) – цАМФ-залежна протеїнкіназа А.

риди, тоді як КЖТ спеціалізується на витраті енергії та виробництві тепла. КЖТ допомагає підтримувати нормальну температуру тіла у новонароджених і немовлят, також може впливати на інсуліночутливість [21]. Для підтримки нормальної температури тіла в КЖТ відбувається окиснення жирних кислот через спеціалізований мітохондріальний білок – роз'єднувальний білок-1 (thermogenin, uncoupling protein 1 (UCP1)) [3, 18] (рис. 3). Нещодавні експериментальні та клінічні дослідження продемонстрували, що посилення термогенезу бурого жиру може поліпшити толерантність до глюкози, збільшити інсуліночутливість, сприяти зниженню маси тіла та зменшенню жирового депо [21, 38].

Y. Zhang і співавт. установили, що лікування іризином підвищує вміст UCP1 через посилення фосфорилування p38 MAPK і регуляторні кінази [54]. Результати останніх досліджень показали, що в деяких тканинах іризин діє за допомогою зв'язування з інтегринами. Вони відповідальні за адгезію, міграцію і агрегацію клітин. Сімейство інтегринів, імовірно, є основним рецептором іризинову у всіх тканинах [20, 25].

Вплив фізичних вправ на секрецію іризинову.

Дані про рівень іризинову у людей залежно від фізичного навантаження суперечливі. Нетривалі вправи спричиняють лише короточасне збільшення вмісту PGC-1 α , тривалі – підвищують рівень PGC-1 α переважно в серці та скелетних м'язах. У результаті поліпшуються метаболічні характеристики, такі як інсуліночутливість і сигналізація, а також активація AMPK, фосфорилування продукції PGC-1 α і FNDC5 з подальшим розщепленням FNDC5 для генерації іризинову [11, 38, 43]. Недостатня фізична активність підвищує ризик IP у скелетних м'язах через зниження рівня (глюкозного транспортера типу 4). Нижча експресія GLUT4 спричиняє зменшення поглинання глюкози, яке стимулюється інсуліном [40, 44]. Тривалі бігові вправи істотно змінюють експресію UCP1, PGC-1 α і FNDC5 у скелетних м'язах, що впливає на енерговитрати і дію іризинову в КЖТ [16].

J. Y. Nuh та співавт. спостерігали, що рівень циркулюючого іризинову був значно підвищений через 30 хв після фізичних вправ [18]. Однак в іншому дослідженні не вдалося відтворити активації гена FNDC5 за допомогою аеробних вправ і силових тренувань у осіб віком 20–80 років [36]. Установлено, що концентрація іризинову була більше у фізично активних осіб ($p = 0,006$), а його рівень – значно вище в сироватці крові сільських мешканців порівняно з міськими ($p < 0,0001$) [25]. Виявлено обернено пропорційний зв'язок між концентрацією іризинову і піковим споживанням кисню у чоловіків при кардіопульмональному фізичному навантаженні, у жінок ця асоціація виявилася прямо пропорційною, що пояснюється, імовірно, статевими відмінностями [29].

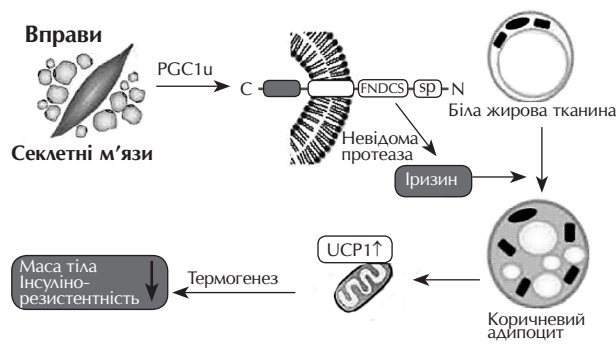


Рис. 3. Схематичне зображення передбачуваного механізму секреції іризинову та його дії при фізичній вправі [38]:

UCP1 (uncoupling protein 1) – роз'єднувальний білок-1; PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α) – проліфератор-активатор рецептор-коактиватор-1 α ; FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5) – домен фібронектину типу III, який містить білок-5

Дослідження рівня циркулюючого іризинову, спричиненого фізичною активністю у дітей, продемонстрували суперечливі результати. Встановлено, що у пацієнтів з Ож концентрація іризинову збільшується лише після нетривалих аеробних вправ. Гіпотезу P. Bostrom і співавт. [7] про те, що іризин збільшує витрату енергії та зниження маси тіла у дорослих, підтверджено лише у дітей з нормальною масою тіла і нетривалими тренуваннями. Оскільки показано, що вміст іризинову не збільшувався у пацієнтів дитячого віку з надмірною масою тіла і Ож після втрати маси тіла, припускають, що саме зменшення м'язової маси, яке супроводжує зниження маси тіла, може бути причиною відсутності зміни концентрації іризинову [11].

Немає єдиної думки щодо резистентності до іризинову. Продемонстровано зниження його рівня при зменшенні маси тіла, що, ймовірно, пояснюється зміною резистентності до іризинову, подібно до того, як модифікується IP при терапії Ож [3].

Вплив дієти і фармакологічних препаратів на секрецію іризинову. Вміст іризинову в крові регулюється не лише фізичним навантаженням, а й дієтою, масою тіла, лікарськими препаратами. Триває дискусія щодо секреції ендогенного іризинову та IP, ЦД і дієти. Недавно показано, що при ЦД та IP, які супроводжуються супутнім збільшенням вмісту запальних маркерів, таких як ІЛ-6, фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) і С-реактивний білок, підвищується рівень іризинову. Описано, що високовуглеводна дієта спричиняла вищу концентрацію іризинову, а збалансоване за складом харчування супроводжувалося її зниженням, оскільки дієта з високим вмістом вуглеводів та/або жирів призводить до окисного стресу і підвищення рівня запальних маркерів [16].

Результати досліджень зв'язку між рівнем іризинову та дієтою і фізичною активністю часто суперечливі, що зумовлено відсутністю стандартизації і аналізом різних комбінацій дієтичних втручань, режимів фізичної активності (інтенсивність, три-

Таблиця
Активність і функції іризину при деяких фізіологічних і патологічних станах у різних тканинах і системах організму
(за [25] зі змінами та доповненнями)

Стан, системи і тканини організму	Активність і функції іризину
Жирова тканина (ожиріння) БЖТ	Модуляція експресії UCP1 у мітохондріях і посилення термогенезу, збільшення споживання енергії та метаболізму ліпідів і глюкози [15–17]
КЖТ	Збільшення експресії UCP1, що спричиняє зміну фенотипу БЖТ на КЖТ (потемніння) [54, 55]
Нервова система	Індукція нейрогенезу гіпокампа шляхом регуляції експресії BDNF [34, 51] Зменшення ушкодження нейронів [26]
Кісткова система	Збільшення маси і міцності кортикальної кістки, посилення диференціювання остеобластів [9, 42] Індукція або інгібування експресії склеростину [22, 23] Збільшення мінеральної щільності кісткової тканини або відсутність взаємозв'язку [9, 49]
Запалення	Посилення активності та розмноження макрофагів, поліпшення фагоцитозу і зниження продукції активних форм кисню [30] Збільшення експресії антиоксидантних ферментів [31] Зменшення вивільнення прозапальних цитокінів [32]
Канцерогенез	Пригнічення проліферації, міграції та життєздатності клітин при раку молочної та підшлункової залози, раку легень і остеосаркоми [13, 24, 27, 47] Відсутність впливу на прогресування при раку товстої кишки, стравоходу, щитоподібної залози та ендометрію [35] Сприяння проліферації, міграції та інвазії гепатоцелюлярних ракових клітин [48]

валість, регулярність, кількість сеансів, засоби вимірювання) в обстежених з різним віковим і статевим складом [11].

Так само, як і фізична активність, лікарські препарати здатні збільшити вміст іризину, а отже, впливати на метаболізм ліпідів і підвищити ризик в осіб з дисліпідемією та/або Ож. Статини можуть відігравати в цьому важливу роль. Так, прийом фенофібрату призводив до значного зменшення вмісту іризину в сироватці крові, а прийом симвастатину, навпаки, підвищував експресію матричної рибонуклеїнової кислоти FNDC5 і секрецію іризину. Введення ексенатиду пацієнтам з вперше діагностованим ЦД 2 типу протягом 12 тиж спричинило статистично значуще збільшення вмісту сироваткового іризину, що корелювало зі зниженням рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [36]. Активно вивчають роль лептину та його кореляції з вмістом іризину. Лептин спричиняв підвищену регуляцію експресії FNDC5 у скелетних м'язах, але зниження експресії іризину в підшкірній жировій клітковині [37, 40]. Інкубація експлантів жирової тканини від осіб без Ож у фізіологічних і фармакологічних концентраціях лептину сприяла значному зменшенню експресії FNDC5 та рівня сироваткового іризину. Встановлено достовірну кореляцію між іризином і нейротрофічним фактором, синтезованим у мозку (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)) у спортсменів [52]. Показано здатність фолістатину, фактора росту пухлини- β , жирних кислот і сироваткових цитокінів впливати на вміст іризину [52]. Rho-кіназа-1 ROCK1 (rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1) бере участь у секреції, експресії генів, проліферації та рухливості. Активація

ROCK1 спричиняла зменшення експресії UCP1 як у БЖТ, так і в КЖТ, а також концентрації циркулюючого іризину. Після пригнічення шляху ROCK1 рівень іризину відновився [28]. У таблиці наведено деякі встановлені ефекти іризину в різних тканинах.

Характеристика продукції іризину при ЦД. Взаємозв'язок між рівнем циркулюючого іризину, IP і порушенням метаболізму глюкози в організмі дітей потребує уточнення. Нещодавні дослідження продемонстрували, що іризин може впливати на IP і ЦД 2 типу шляхом стимуляції утворення КЖТ, поглинання глюкози в скелетних м'язах і серці, поліпшення метаболізму глюкози і ліпідів у печінці та функції β -клітин підшлункової залози [3, 7, 8, 14]. Показано, що іризин володіє антиапоптотичною дією на β -клітини підшлункової залози, стимулює проліферацію β -клітин, синтез і секрецію інсуліну [14]. Більшість досліджень демонструють нижчий рівень іризину у пацієнтів з ЦД 2 типу [29, 37].

Інсулінорезистентність часто пов'язана з ендотеліальною дисфункцією. Іризин може бути одним із маркерів макросудинних порушень при ЦД 2 типу [38]. У пацієнтів з вперше діагностованим ЦД 2 типу без клінічно діагностованої ангіопатії виявлено нижчі рівні циркулюючого іризину. У дітей і дорослих із ЦД 1 типу вміст іризину був статистично значущо вище, ніж у контрольній групі [29]. Рівень циркулюючого іризину був вище у пацієнтів з підшкірною інфузією інсуліну порівняно з тими, хто отримував багаторазові щоденні ін'єкції [11]. D. Espes і співавт. показали, що рівень іризину був найвищим у жінок з ЦД 1 типу [12]. У них виявлено обернено пропорційну кореляцію



Рис. 4. Потенційні ефекти ірисину [14]:

НАЖХП — неалкогольна жирова хвороба печінки; НАСГ — неалкогольний стеатогепатит.

між концентрацією ірисину та потребою в інсуліні. Результати дослідження I. Ates і співавт. свідчать про прямо пропорційну кореляцію між рівнями ірисину та HbA1c [5].

Характеристика секреції ірисину при Ож/надлишкової масі тіла. Міоцити відповідальні за секрецію ірисину, спричинену фізичними вправами (рис. 4). Однак при Ож жирові клітини можуть бути основним джерелом підвищеного рівня циркулюючого ірисину. Збільшення жирової маси стимулює вироблення ірисину як один із способів адаптації до нових умов енергетичного балансу. І навпаки, зменшення об'єму КЖТ в огрядних осіб з метаболічним синдромом, імовірно, пов'язане з нижчим рівнем циркулюючого ірисину [16, 25].

Припускають, що у дорослих зі зміненим метаболізмом глюкози ірисин може регулювати витрату енергії. Однак у дітей до статевого дозрівання цей компенсаторний механізм може бути обмежений пропорційно нижчою м'язовою масою порівняно з дорослими. Більшість авторів стверджують, що, ймовірно, початок статевого дозрівання, а не надлишкова маса тіла, може бути причиною підвищення рівня ірисину [11, 14].

Показано прямо пропорційний зв'язок між концентрацією циркулюючого ірисину та індексом маси тіла (ІМТ) і співвідношенням об'єму талії та стегон у дітей [11]. Підвищений рівень ірисину був незалежно пов'язаний з ризиком Ож навіть після поправки на стать, стадію статевого дозрівання, вік, показники фізичної активності, вміст тригліцеридів, ліпопротеїнів низької густини і НОМА-ІР (індекс інсулінорезистентності) [11]. Результати дослідження, проведеного S. Blüher і співавт. (2014) виявили збільшення рівня ірисину на 12 % після зменшення маси тіла в осіб з надлишковою масою тіла/Ож, однак кореляції

між вмістом ірисину, інсуліну, глюкози натще, індексами НОМА-ІР, ІМТ не виявлено [6]. T. Reinehr і співавт. (2015) установили, що рівень ірисину вище в огрядних дітей з порушеною толерантністю до глюкози порівняно з однолітками без патології вуглеводного обміну [45]. У когорті бразильських дітей з надлишковою масою тіла/Ож і нормальною масою тіла виявлено прямо пропорційну кореляцію вмісту ірисину з концентрацією глюкози та інсуліну і НОМА-ІР в обох групах, хоча після множинного регресивного аналізу ця кореляція була значущою лише для інсуліну [11].

У мексиканських дошкільнят рівень ірисину в плазмі був нижчим у групі з недостатньою масою тіла порівняно з однолітками з нормальною або підвищеною масою тіла і прямо пропорційно корелював з показниками процентилей об'єму талії та ІМТ [11]. Нижчий вміст ірисину у дітей з дефіцитом маси тіла може відображувати адаптивну відповідь для економії енергії, а вищі його значення у пацієнтів з Ож припускають компенсаторну роль у збільшенні КЖТ та енергії, а також для підвищення ІР, пов'язаної з Ож. У пацієнтів з Ож через півроку після операції зі зменшення шлунка J. Y. Nuh і співавт. (2012) виявили зниження рівня ірисину в сироватці крові [18]. Прямо пропорційну кореляцію між вмістом циркулюючого ірисину та ІМТ в осіб без діабету показано в інших дослідженнях [38].

Вищий рівень ірисину в огрядних осіб може бути пов'язаний з резистентністю до ірисину [11]. S. Blüher і співавт. установили, що у підлітків з Ож після 1 року фізичних вправ і нормалізації харчування вміст ірисину в сироватці крові значно збільшувався з втратою маси тіла [6]. Більша концентрація ірисину асоціювалася з метаболічно несприят-

ливими профілями жирних кислот у дітей з надлишковою масою тіла/Ож порівняно з однолітками з нормальною масою тіла. На думку авторів дослідження PANIC (The Physical Activity and Nutrition in Children Study), яке триває, підвищений вміст іризину може бути призначений для запобігання накопиченню ліпідів і прогресуванню стеатозу та фіброзу [50]. Крім того, високий рівень олеїнової, адренової кислоти і докозапентаєнової кислоти в плазмі корелював зі збільшенням концентрації іризину у дітей з надлишковою масою тіла/Ож, що свідчить про безпосередній зв'язок між вмістом іризину та зміною обміну лінолевої кислоти.

Дані про асоціацію між рівнем іризину і м'язовою та безжировою масою (БЖМ) суперечливі. У деяких дослідженнях не виявлено кореляції між вмістом іризину і БЖМ, в інших — зафіксовано обернено пропорційний зв'язок між цими показниками (у німецьких дітей і підлітків). Є також роботи, які продемонстрували прямо пропорційну кореляцію між ними [11, 19].

Роль іризину в ЦНС. Іризин прийнято вважати сполучною ланкою між м'язами і мозком. Існує гіпотеза про новий нейронний шлях, де іризин, який продукується в мозочку, може регулювати метаболізм адипоцитів через декілька проміжних синапсів у мозковій речовині та спинному мозку [36]. FNDC5 експресується в клітинах Пуркін'є мозочка і гіпокампі гризунів. Іризин визначається в спинномозковій рідині людини і нейронах паравентрикулярного ядра [29]. Імовірно, або сам іризин може долати гематоенцефалічний бар'єр і спричинити зміни експресії генів, або він індукує фактор, який може зумовити такий ефект [16].

Показано, що фізичні вправи прямо пропорційно впливають на функціонування нервової системи, особливо гіпокампа, і підвищують когнітивні функції внаслідок нейрогенезу, нейрональної диференціації та міграції [51]. Гіпокамп вважають основним анатомічним субстратом, в якому відбуваються зміни при хворобах Альцгеймера і Паркінсона. Доведено, що половина нейронів, котрі генеруються, піддається програмованій загибелі протягом одного-двох тижнів, але нейрони, генеровані гіпокампом, можуть уникнути запрограмованої загибелі на тлі тренування розумової і фізичної діяльності [16, 43]. Більшість експертів наголошують, що необхідно провести додаткові дослідження для підтвердження фізіологічної дії іризину на нейрогенез гіпокампа [51].

Збільшення експресії FNDC5 прямо пропорційно корелювало з експресією BDNF, одного з найважливіших сигналів для синаптичної пластичності та нейрогенезу в гіпокампі. У моделях на тваринах BDNF індукується в різних відділах мозку (найбільш виражено — в гіпокампі) після вправ [43]. Показано прямо пропорційну кореляцію між рівнями сироваткового іризину і BDNF, а також когнітивної та епізодичної пам'яті у дорос-

лих добровольців з ризиком розвитку деменції після 10 тиж фізичної активності. Вправи поліпшують настрій і розглядаються як антидепресанти. Доведено, що зниження концентрації іризину пов'язане з перепадами настрою, що пояснюється активацією PGC-1/BDNF-шляху [51]. Іризин зменшував спричинене окисним стресом пошкодження нейронів, інгібував секрецію прозапальних цитокінів, таких як ФНП та ІЛ-6, по сигнальному шляху Akt/ERK1/2 (протеїнкіназа B (Akt)/ERK (extracellular signal-regulated kinase (кіназа, регульована позаклітинними сигналами)) в моделі церебральної ішемії на мишах [21, 40].

Необхідно провести більше досліджень, щоб визначити чи впливає іризин на когнітивні функції у тварин і чи можна забезпечити створення експериментальних моделей впливу фізичних вправ на мозок [51]. Тривають розробки, спрямовані на визначення можливості використання іризину для лікування низки психічних розладів [29]. Варте подальшого вивчення питання щодо механізму можливої антивікової дії іризину [38].

Іризин і кісткова тканина. Іризин чинить анаболічну дію на скелет і відіграє важливу роль у метаболічному здоров'ї кісткової тканини. Кортикальна кістка чутлива до анаболічних факторів, які виділяються м'язами. Описано прямо пропорційну асоціацію між фізичною активністю та збільшенням розміру кістки і кісткової маси. Вивчається ймовірний терапевтичний ефект іризину для збільшення кісткової маси при остеопенії, спричиненої різними захворюваннями [29].

У дослідженні, проведеному у підлітків у Фінляндії, іризин прямо пропорційно і незалежно корелював з мінеральною щільністю кістки (МЩК) після поправки на вік і стать, а також після контролю за м'язовою і жировою масою. У юних спортсменок продемонстровано прямо пропорційний зв'язок між рівнем іризину та Z-критерієм МЩК хребта, шийки стегна і всього тіла. Після припинення заняття професійним спортом у колишніх спортсменів зниження рівня іризину призводило до прогресуючої втрати кісткової тканини [16].

Ризик остеопорозу пов'язаний з віком і статтю. А. D. Anastasilakis і співавт. вивчали зв'язок між іризином та переломами у жінок у постменопаузі, які отримували лікування терипаратидом (аналогом паратиреоїдного гормону), який стимулює активність і пригнічує апоптоз остеобластів, і деносумабом (моноклональним антитілом (IgG2), який володіє високою афінністю та специфічністю до ліганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)) і таким чином пригнічує остеокластогенез. Концентрація іризину була знижена у жінок з переломами незалежно від типу лікування. Встановлено, що висока м'язова маса пов'язана з більшою МЩК і зниженням ризиком переломів у жінок у постменопаузі [2].

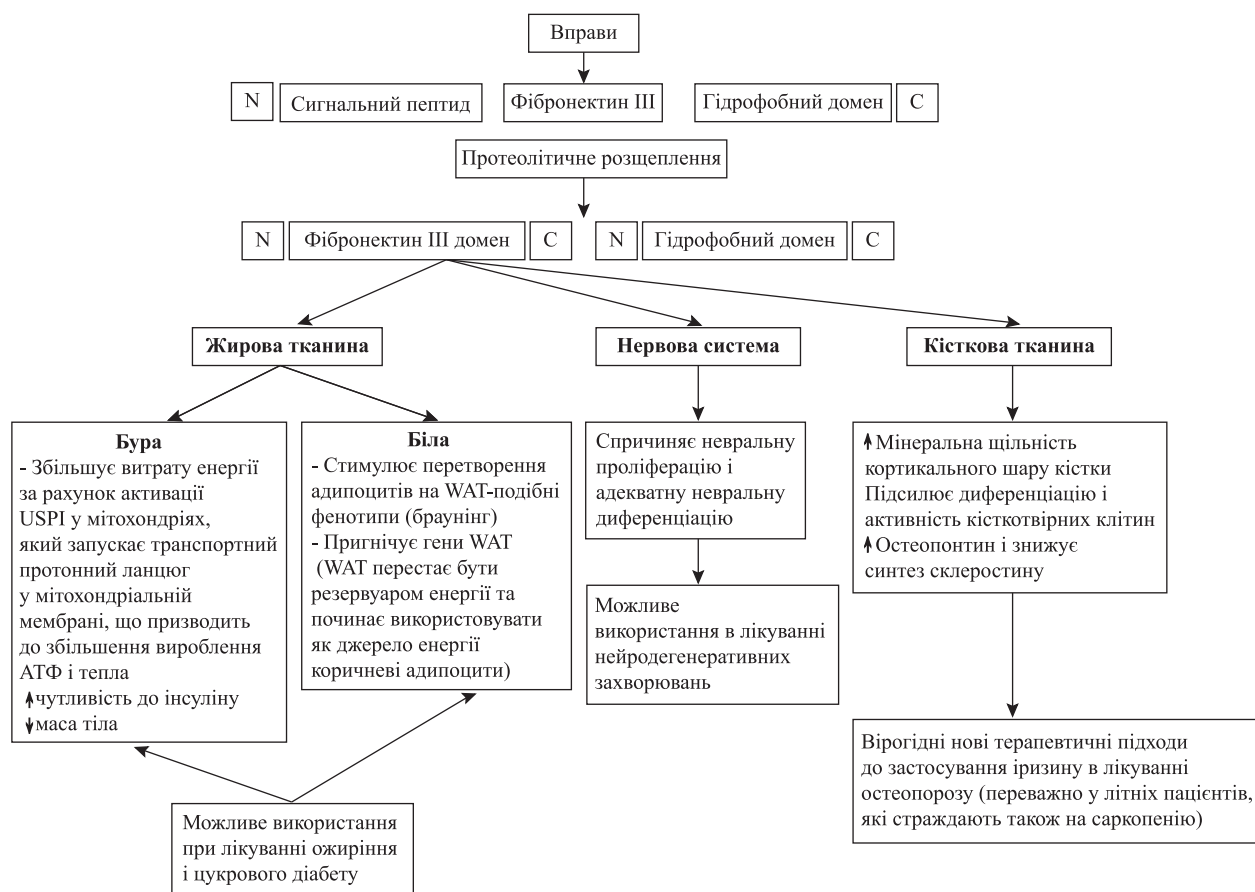


Рис. 5. Активація іризину та його роль в осі м'яз–жирова тканина–кістка–мозок [16]

Установлено обернено пропорційну кореляцію між рівнями HbA1c та вітаміну D у підлітків із ЦД 1 типу і прямо пропорційну – з маркерами МЩК і ремоделювання кістки. При ЦД 1 типу у дітей, які отримують безперервно підшкірно інфузію інсуліну, підвищений рівень іризину був найкращим маркером метаболічного контролю [29].

Іризин підвищує рівень остеопонтину, який є регулятором біомінералізації в тканині кістки. Крім дозозалежної активності, іризин безпосередньо або опосередковано впливає на метаболізм кісток через ефекти, пов'язані з КЖТ. Безпосередня дія іризину зумовлена посиленням остеобластогенезу. Крім того, адипоцит-синтезовані фактори КЖТ (наприклад, білок, який зв'яже інсуліноподібний фактор росту 2 (insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP2)) може спричинити диференціацію остеобластів у кістковому мозку [11, 16].

G. Colaianni та співавт. (2015) установили зменшення кількості остеокластів, збільшення експресії генів остеобластів, зниження експресії генів, які інгібують остеобласти, таких як SOST, а також поліпшення геометрії кісток через збільшення періостального периметра після введення низьких доз рекомбінантного іризину молодим самцям мишей [9]. Склеростин бере участь у формуванні

кісткової і жирової тканини. Його рівень змінюється з віком в осіб похилого віку.

На рис. 5 схематично представлено можливий вплив іризину на стан жирової, нервової та кісткової тканини.

Роль іризину при деяких хронічних захворюваннях. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) рівень іризину нижче. Механізм, який лежить в основі зниження концентрації іризину при ХХН невідомий. Імовірно, індоксилсульфат, який є зв'язаним з білком уремичним токсином, зменшує експресію FNDC5 у клітинах скелетних м'язів та рівень іризину в клітині. Це доводить, що уремія може вплинути на концентрацію іризину. У пацієнтів, які отримують програмний гемодіаліз, виявлено нижчий рівень іризину в плазмі порівняно зі здоровими особами, ймовірно, зокрема через обмеження рухової активності [38].

Серце має високі енергетичні потреби як при фізіологічних, так і при патологічних станах. Серцевий м'яз після тренування виробляє більше іризину, ніж скелетні м'язи. Точний молекулярний механізм впливу іризину на серцево-судинну систему невідомий [14]. S. Chen і співавт. (2019) показали, що рівень іризину пов'язаний з розвитком артеріальної гіпертензії [8]. Aronis і співавт.

не отримали достовірних доказів ролі іризину як предиктора гострого коронарного синдрому у здорових осіб [4]. Однак встановлено, що іризин є предиктором несприятливих коронарних подій у пацієнтів із захворюваннями коронарних артерій при проведенні перкутанного втручання. Знижена концентрація іризину в цій групі пацієнтів асоційована з 12-місячним виживанням після перкутанного коронарного втручання [4].

Установлено, що фізичні вправи є захисним чинником в осіб з онкологічними захворюваннями, зменшують токсичність хіміопрепаратів та ймовірність рецидиву або смерті після початку прийому протипухлинних препаратів, поліпшують якість життя. Однак механізми цього феномена нез'ясовано [53]. Дослідження з уточнення зв'язку між іризином і злоякісними пухлинами не дали переконливих результатів. Так, Н. S. Moon і С. S. Mantzoros (2014) повідомили про відсутність впливу цього гормону на прогресування при раку товстої кишки, стравоходу, щитоподібної залози та ендометрію після використання *in vitro* різних доз іризину [35]. Навпаки, N. P. Gannon і співавт. (2015) виявили здатність іризину зменшувати кількість злоякісних клітин молочної залози через індукцію апоптозу додатково до зниження життєздатності та міграції цих клітин [13]. Іризин також сенситивізував злоякісні клітини молочної залози для хіміотерапевтичних препаратів (доксорубіцин) при зменшенні споживання препарату без зміни незлоякісних клітин. Значно нижчий рівень іризину виявлено у жінок, які страждають на рак молочної залози, порівняно зі здоровими жінками. В огляді I. Y. Martinez Munoz і співавт. наголошено, що збільшення на одну одиницю вмісту іризину знижує ймовірність раку молочної залози на 90 %, що можна використовувати як можливий біомаркер для виявлення цього захворювання [29].

Зміни секреції іризину при вагітності. Період вагітності — це період підвищеного окисного стресу, а іризин зменшує окисний стрес, відповідно, рівень іризину у вагітних вище, ніж у невагітних. Вважають, що іризин сприяє фізіологічній ІР при вагітності. При гестаційному діабеті (ГД) підвищений рівень ІР супроводжується недостатнім зростанням концентрації інсуліну і призводить до материнської гіперглікемії, що збільшує ризик розвитку ЦД 2 типу через 5 років після вагітності на 50 % [44]. Існують суперечливі дані щодо точної зміни рівня іризину при ГД. Т. Ebert і співавт. показали, що під час вагітності немає відмінностей за концентрацією іризину між пацієнтками з ГД і здоровими жінками. Дослідники виявили прямо пропорційний зв'язок між рівнем інсуліну натще та вмістом іризину у жінок з ГД [10]. Однак М. К. Riya і співавт. описали значно нижчі концентрації іризину у здорових жінок порівняно з жінками з ГД та ІМТ > 30 кг/м² після коригування даних за

ІМТ, ліпідним профілем сироватки і рівнем глюкози [41].

Внутрішньоутробний вплив діабетичного середовища на немовлят, народжених від матері з ГД, призводить до підвищеного ризику Ож, зміни толерантності до глюкози і ЦД 2 типу в подальшому. Так, у дослідженні М. А. Yuksel і співавт. (2014) показано, що рівень іризину в материнській сироватці крові обернено пропорційно корелював із значеннями ІМТ і НОМА-ІР і був значно нижчим у вагітних з ГД порівняно з жінками без ускладнень вагітності [52]. Менші показники циркулюючого іризину можуть бути вторинними щодо зниження експресії і функції PGC-1 α в м'язах у пацієнтів з ГД. Автори пропонують вважати сироватковий іризин перспективним і новим маркером ГД, а його знижений рівень розглядати як предиктор ГД [52].

Зміни рівня іризину у новонароджених. У пуповинній крові новонароджених вміст іризину значно нижче, ніж у здорових дорослих (63,25 (53,99–74,60) нг/мл) і 162,2 (133,5–206,9) нг/мл відповідно) (20, 39). Ця різниця може бути пов'язана з меншою м'язовою масою у новонароджених [20]. Нещодавно опубліковане дослідження показало, що плазмові концентрації іризину у дівчаток вище, ніж у хлопчиків, прямо пропорційно корелюють з ІМТ і обернено пропорційно — з ІР (НОМА-ІР) [20]. Відсутність зв'язку між рівнем іризину і статтю новонароджених автори пояснюють відсутністю відмінностей у вмісті та розподілі жирової тканини в період новонародженості на відміну від дошкільного та шкільного віку.

Новонароджені мають високий вміст КЖТ, яка відіграє важливу роль у термогенезі та енергетичному обміні. Її вміст значно зменшується після дитинства [20]. У маловагових для гестаційного віку (МГВ) відзначено нижчий відсоток загальної кількості жиру порівняно з дітьми, які народились з вагою, що відповідає нормальній для гестаційного віку (НГВ), що багато в чому обумовлює зміну рівня іризину. Основні механізми взаємозв'язку між м'язовою і жировою тканинами, порушеннями толерантності до глюкози у дітей МГВ нез'ясовано. У дослідженні К. E. Joung і співавт. продемонстровано, що у доношених дітей рівень іризину був вищим (67,16 (56,51–83,92) нг/мл) порівняно з недоношеними (56,9 (48,93–68,32) нг/мл, $p = 0,001$). Вміст іризину в пуповинній крові прямо пропорційно корелював з Z-показниками маси тіла при народженні ($r = 0,18$, $p < 0,001$) і гестаційним віком ($r = 0,21$, $p < 0,001$) і був значно меншим у немовлят МГВ, ніж у немовлят НГВ і великих до терміну гестації (ВГВ) [20]. Аналогічні результати отримали E. Keleş і F. F. Turan, котрі продемонстрували, що рівень іризину в пуповинній крові був значно нижчим в групі МГВ ($p < 0,001$) [21].

Припускають, що вміст іризину в пуповинній крові може бути хорошим предиктором макросомії плода. Ризик метаболічних порушень у подальшому житті підвищений у недоношених новонаро-

джених з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ). Недоношені діти, які досягли місячного скоригованого віку, мають меншу масу і довжину тіла, але більший відсоток жиру від загальної маси [11]. У недоношених з ЕНМТ значно менша сироваткова концентрація іризину порівняно з доношеними немовлятами як на першому, так і на п'ятому тижні життя [33]. Рівень іризину в сироватці крові протягом першого тижня життя прямо пропорційно корелював з декількома антропометричними параметрами (маса тіла, довжина та обвід голови при народженні, маса тіла і обвід голови в 5 тиж). Вміст іризину в сироватці крові протягом першого тижня життя прямо пропорційно корелював з його концентрацією через 4 тиж. Виявлено сильний обернено пропорційний зв'язок між сироватковими рівнями іризину та вісфатину на першому тижні життя, який зберігався протягом наступних 4 тиж дослідження. Вміст іризину і вісфатину в грудному молоці на першому тижні після пологів прямо пропорційно корелював з їх рівнями в молоці через 4 тиж. Відмінностей за концентрацією іризину в пробах молока матерів дітей з ЕНМТ порівняно зі зразками від матерів доношених новонароджених не виявлено [33].

Рівень іризину в грудному молоці може впливати на постнатальну адаптацію щодо терморегуляції, метаболізму глюкози і гомеостазу у новонароджених [33]. Показано, що вміст іризину найвищий у молозиві, а потім знижується в перехідному і зрілому молоці здорових жінок. При ГД, навпаки, рівень іризину значно нижче в молозиві та перехідному молоці, ніж у зрілому молоці. Найбільшу концентрацію іризину встановлено в материнській крові, навіть порівняно з молозивом.

Макросомія може не лише супроводжуватися родовою травмою, а й збільшити ризик Ож та ЦД у подальшому [56]. Для оцінки плода і новонароджених в англомовній літературі традиційно використовують пондераловий індекс (ПІ, Ponderal index), який розраховують як відношення маси тіла в кілограмах до кубу довжини тіла в метрах ($\text{кг}/\text{м}^3$). Проведено перехресне дослідження 400 здорових вагітних та їх новонароджених дітей (380 з нормальною масою тіла при народженні, 20 з макросомією; 330 були з низьким рівнем ПІ, 70 — з високим ПІ). Концентрація іризину в пуповинній крові виявилася вищою в групі дітей з макросомією порівняно з групою дітей з нормальною масою тіла при народженні ($p = 0,032$),

а також у дітей з високим ПІ порівняно з не-ПІ-немовлятами ($p = 0,010$). Немовлята з найбільшим вмістом іризину ($> 241,44$ нг/мл) мали вищу ймовірність макросомії (відношення шансів (ВШ) — $8,57$, $p = 0,010$) і високий ПІ (ВШ — $3,15$, $p = 0,002$) порівняно з новонародженими з найнижчим рівнем іризину ($< 108,62$ нг/мл). Гестаційна прибавка маси тіла була чинником ризику макросомії плода (ВШ — $1,15$, $p = 0,028$), а материнський вік (ВШ — $1,10$, $p = 0,018$) і гестаційне збільшення маси тіла (ВШ — $1,08$, $p = 0,025$) — маркерами високого неонатального ПІ. Ймовірно, надлишок жирової тканини у новонароджених з макросомією і високим ПІ може стати додатковим джерелом іризину [56]. Необхідно провести додаткові дослідження для кращого розуміння механізму дії цього міокіну і виявлення зв'язку між рівнем циркулюючого іризину та кількістю коричневого (бурого) жиру у новонароджених різних вагових категорій.

У дослідженні D. Ökdemir і співавт. не виявлено відмінностей за зв'язком між вмістом іризину у матері та масою тіла при народженні у дітей МГВ, НГВ і ВГВ [37]. Установлено лінійну залежність між рівнями іризину у матері та немовляти, слабкий обернено пропорційний зв'язок між вмістом іризину у матері та обводом грудної клітки, шиї та рук немовляти, а також сильну кореляцію між концентраціями материнського інсуліну та іризину у немовлят МГВ. У дітей ВГВ виявлено сильну кореляцію між рівнями інсуліну та лептину, що можливо пов'язано з тим, що збільшення жирової тканини підсилює дію обох гормонів [37].

Висновки

Іризин — новий міокін/адипокін, який бере участь у регуляції різних ендокринних і метаболічних функцій організму. Для іризину доведено наявність зв'язку між скелетними м'язами, адипоцитами, нейронами і кістковою тканиною. На рівень іризину впливають фізичні навантаження. Порушення секреції іризину може призвести до аномалій росту плода і метаболічних змін у дорослому житті. Важлива деталізація ролі іризину при захворюваннях у дітей. Необхідно провести додаткові клінічні та експериментальні дослідження з метою обґрунтування його використання при розробці засобів для терапії різних порушень обміну речовин.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.

Всі автори зробили значний внесок у проведення дослідження та підготовку статті, прочитали і схвалили остаточну версію статті перед публікацією.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — В. А. Прилуцька; збір та обробка матеріалу, написання тексту — В. А. Прилуцька, Т. А. Піскун, редагування — В. А. Прилуцька, А. В. Солнцева.

ЛІТЕРАТУРА

- Цориев Т. Т., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. Роль миокинов в межклеточном взаимодействии и регуляции обмена веществ: обзор литературы. Остеопороз и остеопатии. — 2016. — № 19 (1). — С. 28–34. doi: 10.14341/osteo2016128-34.
- Anastasilakis A. D., Polyzos S. A., Makras P. et al. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months // *Osteoporos. Int.* — 2014. — Vol. 25 (5). — P. 1633–1642. doi:10.1007/s00198-014-2673-x.
- Ahrieh L. I., Mihalache L., Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. — 2019. — Vol. 10. — P. 524. doi: 10.3389/fendo.2019.00524.
- Aronis K. N., Moreno M., Polyzos S. A. et al. Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events // *Int. J. Obes. (Lond)*. — 2015. — Vol. 39 (1). — P. 156–161. doi:10.1038/ijo.2014.101
- Ates I., Arıkan M. F., Erdogan K. et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus // *Endocr. Regul.* — 2017. — Vol. 51 (1). — P. 1–7. doi:10.1515/enr-2017-0001.
- Blüher S., Panagiotou G., Petroff D. et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children // *Obesity (Silver Spring)*. — 2014. — Vol. 22 (7). — P. 1701–1708. doi:10.1002/oby.20739.
- Boström P., Wu J., Jedrychowski M. P. et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis // *Nature*. — 2012. — Vol. 481 (7382). — P. 463–468. doi: 10.1038/nature10777.
- Chen S., Sudharsanan N., Huang F., Liu Y., Geldsetzer P., Bärnighausen T. Impact of community based screening for hypertension on blood pressure after two years: regression discontinuity analysis in a national cohort of older adults in China // *BMJ*. — 2019. — Vol. 366. — P. 14064. doi: 10.1136/bmj.l4064.
- Colaïanni G., Cuscito C., Mongelli T. et al. The myokine irisin increases cortical bone mass [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2015. — Vol. 112 (42):E5763] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2015. — Vol. 112 (39). — P. 12157–12162. doi: 10.1073/pnas.1516622112.
- Ebert T., Stepan H., Schrey S. et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine*. — 2014. — Vol. 65 (2). — P. 153–158. doi: 10.1016/j.cyt.2013.11.009.
- Elizondo-Montemayor L., Mendoza-Lara G., Gutierrez-DelBosque G. et al. Relationship of Circulating Irisin with Body Composition, Physical Activity, and Cardiovascular and Metabolic Disorders in the Pediatric Population // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018. — Vol. 19 (12). — P. 3727. doi: 10.3390/ijms19123727.
- Espes D., Lau J., Carlsson P. O. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes // *Diabet. Med.* — 2015. — Vol. 32 (9). — P. 1172–1176. doi:10.1111/dme.12731.
- Gannon N. P., Vaughan R. A., Garcia-Smith R., Bisoffi M., Trujillo K. A. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro // *Int. J. Cancer*. — 2015. — Vol. 136(4). — P. E197–E202. doi:10.1002/ijc.29142.
- Gizaw M., Anandakumar P., Debela T. A Review on the Role of Irisin in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus // *J. Pharmacopuncture*. — 2020. — Vol. 23 (1). — P. 42–43. *J. Pharmacopuncture*. — 2017. — Vol. 20 (4). — P. 235–242. doi:10.3831/KPI.2017.20.029.
- Gouveia MC, Vella JP, Cafeo FR, Affonso Fonseca FL, Bacci MR. Association between irisin and major chronic diseases: a review // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2016. — Vol. 20 (19). — P. 4072–4077.
- Grygiel-Gorniak B, Puszczewicz M. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2017. — Vol. 21. — P. 4687–4693.
- Handschin C., Spiegelman B. M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism // *Endocr Rev.* — 2006. — Vol. 27 (7). — P. 728–735. doi:10.1210/er.2006-0037.
- Huh J. Y., Panagiotou G., Mougios V. 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. — Vol. 61 (12). — P. 1725–1738. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.002.
- Jang H.B., Kim H.J., Kang J.H., Park S.I., Park K.H., Lee H.J. Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents // *Metabolism*. 2017. — Vol. 73. — P. 100–108. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.007.
- Joung K. E., Park K. H., Filippaios A., Dincer F., Christou H., Mantzoros C. S. Cord blood irisin levels are positively correlated with birth weight in newborn infants // *Metabolism*. — 2015. — Vol. 64 (11). — P. 1507–1514. doi:10.1016/j.metabol.2015.07.019.
- Keleş E., Turan F. F. Evaluation of cord blood irisin levels in term newborns with small gestational age and appropriate gestational age // *Springer. Plus*. — 2016. — Vol. 5 (1). — P. 1757. doi: 10.1186/s40064-016-2869-y.
- Kim H., Wrann C. D., Jedrychowski M. et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors [published correction appears in *Cell*. — 2019. — Vol. 178 (2). — P. 507–508]. *Cell*. — 2018. — Vol. 175 (7). — P. 1756–1768. doi:10.1016/j.cell.2018.10.025.
- Klangjareonchai T., Nimitphong H., Saetung S. et al. Circulating sclerostin and irisin are related and interact with gender to influence adiposity in adults with prediabetes // *Int. J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 261545. doi:10.1155/2014/261545.
- Kong G., Jiang Y., Sun X, et al. Irisin reverses the IL-6 induced epithelial-mesenchymal transition in osteosarcoma cell migration and invasion through the STAT3/Snail signaling pathway // *Oncology Report*. — 2017. — Vol. 38. — P. 2647–2656. doi: 10.3892/or.2017.5973.
- Korta P., Pocheč E., Mazur-Bialy A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases // *Medicina (Kaunas)*. — 2019. — Vol. 55(8). — P. 485. doi:10.3390/medicina55080485.
- Li D. J., Li Y. H., Yuan H. B., Qu L. F., Wang P. The novel exercise-induced brown-fat-like myokine protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia // *Metabolism*. — 2017. — Vol. 68. — P. 31–42. doi:10.1016/j.metabol.2016.12.003
- Liu J., Song N., Huang Y. et al. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway // *Sci. Rep.* — 2018. — Vol. 8. — P. 15247. doi: 10.1038/s41598-018-33229-w.
- Mahgoub M. O., D'Souza C., Al Darmaki RSMH, Baniyas MMYH, Adegate E. An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions // *Peptides*. — 2018. — Vol. 104. — P. 15–23. doi: 10.1016/j.peptides.2018.03.018.
- Martinez Munoz I. Y., Camarillo Romero E. D. S., Garduno Garcia J. J. Irisin a Novel Metabolic Biomarker: Present Knowledge and Future Directions // *Int. J. Endocrinol.* — 2018. — Vol. 2018. — P. 7816806. doi: 10.1155/2018/7816806.
- Mazur-Bialy A. I., Kozłowska K., Pocheč E., Bilski J., Brzozowski T. Myokine irisin-induced protection against oxidative stress in vitro. Involvement of heme oxygenase-1 and antioxidantizing enzymes superoxide dismutase-2 and glutathione peroxidase // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2018. — Vol. 69 (1). — P. 117–125. doi:10.26402/jpp.2018.1.13.
- Mazur-Bialy A. I., Pocheč E., Zarawski M. Anti-Inflammatory Properties of Irisin, Mediator of Physical Activity, Are Connected with TLR4/MyD88 Signaling Pathway Activation // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 18 (4). — P. 701. Published 2017 Mar 25. doi:10.3390/ijms18040701.
- Mazur-Bialy A. I. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense // *Life Sci.* — 2017. — Vol. 176. — P. 21–25. doi:10.1016/j.lfs.2017.03.011.
- Mól N., Zasada M., Tomasik P., Klimasz K., Kwinta P. Evaluation of irisin and visfatin levels in very low birth weight preterm newborns compared to full term newborns — A prospective cohort study // *PLoS ONE*. — 2018. — Vol. 13 (9). — P. e0204835. doi: 10.1371/journal.pone.0204835.
- Moon H. S., Dincer F., Mantzoros C. S. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines // *Metabolism*. — 2013. — Vol. 62 (8). — P. 1131–1136. doi:10.1016/j.metabol.2013.04.007.
- Moon H. S., Mantzoros C. S. Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines // *Metabolism*. — 2014. — Vol. 63 (2). — P. 188–193. doi:10.1016/j.metabol.2013.10.005.
- Novelle M. G., Contreras C., Romero-Picó A., López M., Diéguez C. Irisin, two years later // *Int. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 746281. doi: 10.1155/2013/746281.
- Ökdemir D., Hatipoğlu N., Kurtoglu S., Siraz Ü. G., Akar H. H., Muhtaroglu S., Kütük M. S. The Role of Irisin, Insulin and Leptin in Maternal and Fetal Interaction // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2018. — Vol. 10 (4). — P. 307–315. doi: 10.4274/jcrpe.0096.
- Panati K., Suneetha Y., Narala V. R. Irisin/FNDC5-An updated review // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2016. — Vol. 20 (4). — P. 689–697.
- Park K. H., Zaichenko L., Brinkoetter M. et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome [published

- correction appears in // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2014. — Vol. 9 (5). — P. 1910J. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2013. — Vol. 98 (12). — P. 4899—4907. doi:10.1210/jc.2013-2373.
40. Perakakis N., Triantafyllou G. A., Fernández-Real J. M., Huh J. Y., Park K. H., Seufert J., Mantzoros C. S. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis // *Nat. Rev. Endocrinol.*— 2017. — Vol. 13 (6). — P. 324—337. doi: 10.1038/nrendo.2016.221.
 41. Piya M. K., Harte A. L., Sivakumar K. et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2014. — Vol. 306 (5). — P. E512—E518. doi:10.1152/ajpendo.00308.2013.
 42. Qiao, X., Nie, Y., Ma, Y. et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways // *Sci. Rep.*— 2016. — Vol. 6. — P. 18732. doi: 10.1038/srep18732.
 43. Rabiee F., Lachinani L., Ghaedi S., Nasr-Esfahani M. H., Megraw T. L., Ghaedi K. New insights into the cellular activities of Fndc5/irisin and its signaling pathways // *Cell. Biosci.*— 2020. — Vol. 10. — P. 51. doi:10.1186/s13578-020-00413-3.
 44. Ramin C., Barrett H. L., Callaway L. K., Nitert M. D. The Role of Irisin in Gestational Diabetes Mellitus: A Review // *Endocrinol. Metab. Syndr.*— 2014. — Vol. 3. — P. 38. doi:10.4172/2161-1017.1000138.
 45. Reinehr T., Elfers C., Lass N., Roth C. L. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2015. — Vol. 100 (5). — P. 2123—2130. doi:10.1210/jc.2015-1208.
 46. Roca-Rivada A., Castela C., Senin L. L. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine // *PLoS One.* 2013. — Vol. 8 (4). — P. e60563. doi: 10.1371/journal.pone.0060563.
 47. Shao L., Li H., Chen J. et al. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition // *Biochemical and Biophysical Research Communications.*— 2017. — Vol. 485 (3). — P. 598—605. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.084.
 48. Shi G., Tang N., Qiu J. et al. Irisin stimulates cell proliferation and invasion by targeting the PI3K/AKT pathway in human hepatocellular carcinoma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2017. — Vol. 493 (1). — P. 585—591. doi:10.1016/j.bbrc.2017.08.148.
 49. Singhal V., Lawson E. A., Ackerman K. E., Fazeli P. K., Clarke H., Lee H. et al. Irisin Levels Are Lower in Young Amenorrheic Athletes Compared with Eumenorrheic Athletes and Non-Athletes and Are Associated with Bone Density and Strength Estimates // *PLoS ONE.*— 2014. — Vol. 9 (6). — P. e100218. doi:10.1371/journal.pone.0100218.
 50. Viitasalo A., Atalay M., Pihlajamäki J. et al. The 148 M allele of the PNPLA3 is associated with plasma irisin levels in a population sample of Caucasian children: The PANIC Study // *Metabolism.*— 2015. — Vol. 64 (7). — P. 793—796. doi:10.1016/j.metabol.2015.01.010.
 51. Wrann CD. FNDC5/irisin - their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain // *Brain Plast.*— 2015. — Vol. 1(1). — P. 55—61. doi: 10.3233/BPL-150019.
 52. Yuksel M. A., Oncul M., Tuten A., Imamoglu M., Acikgoz A. S., Kucur M., Madazli R. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus // *Diabetes. Res. Clin. Pract.*— 2014. — Vol. 104 (1). — P. 171—175. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.025.
 53. Zhang D., Tan X., Tang N., Huang F., Chen Z., Shi G. Review of Research on the Role of Irisin in Tumors // *Onco Targets Ther.*— 2020. — Vol. 13. — P. 4423—4430. doi: 10.2147/OTT.S245178.
 54. Zhang Y., Li R., Meng Y. et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling // *Diabetes.* — 2014. — Vol. 63 (2). — P. 514—525. doi:10.2337/db13-1106.
 55. Zhang Y., Xie C., Wang H., Foss R. M., Clare M., George E. V. et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2016. — Vol. 311. — P. E530—41.
 56. Zheng S., Guo W., Wang X. Study on the relationship between the levels of irisin in umbilical cord blood and neonatal growth in China // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2020. — Vol. 33 (24). — P. 4133—4138. doi: 10.1080/14767058.2019.1597843.

Иризин: новый миокин и его влияние на обмен веществ

В. А. Прилуцкая, А. В. Солнцева, Т. А. Пискун

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Мышцы выделяют в кровоток гормоны (миокины), влияющие на продукцию цитокинов и их метаболизм в различных органах и тканях. Одним из них является иризин — новый адипокин с важными аутокринными и эндокринными функциями. Он продуцируется не только мышечной тканью, но и лимфоидными органами, жировой и нервной тканью. Доказано, что этот миокин может играть роль в патогенезе метаболических и онкологических заболеваний, процессах воспаления, старения и нейрогенезе. Содержание иризина в крови регулируется не только физической нагрузкой, но и диетой, изменениями массы тела, лекарственными препаратами. Повышенный интерес к изучению связи иризина с заболеваниями обмена веществ вызван поиском потенциально новой сферы применения для борьбы с сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью. Иризин играет значимую роль во взаимодействии оси мышца-жировая ткань-кость-мозг. Установлено, что физические упражнения оказывают положительное влияние на функционирование нервной системы. Иризин обладает анаболическим действием на скелет и играет значимую роль в метаболизме костной ткани. Установлено, что физические упражнения являются защитным фактором у людей с онкологическими заболеваниями, уменьшают токсичность химиопрепаратов и улучшают качество жизни пациентов, хотя механизмы этого явления требуют дальнейшего изучения. Обсуждается взаимосвязь между уровнем циркулирующего иризина и нарушением метаболизма глюкозы в организме ребенка. Предлагается использовать иризин в качестве одного из предикторов детского ожирения. Изучается его защитная роль при беременности и у новорожденных. Снижение уровня сывороточного иризина рассматривается как маркер гестационного диабета. Предполагают, что уровни иризина в пуповинной крови могут быть достоверным предиктором ожирения в будущем. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания механизма действия этого миокина при различных заболеваниях у детей и выявления связи между уровнями циркулирующего иризина и количеством коричневого (бурого) жира у новорожденных разного гестационного возраста и с различной массой тела при рождении.

Ключевые слова: иризин, ожирение, сахарный диабет, новорожденные, белая жировая ткань, бурая (коричневая) жировая ткань.

Irizin: a new myokine and its effect on metabolism

V. A. Prylutska, A. V. Solntsava, T. A. Piskun

Belarusian State Medical University, Minsk

Muscles release hormones (myokines) into the bloodstream, which affect the production of cytokines and their metabolism in various organs and tissues. One of them is irisin, a new adipokine with important autocrine and endocrine functions. It is produced not only by muscle tissue, but also by lymphoid organs, adipose and nervous tissue. It has been proven that this myokine can play a role in the pathogenesis of metabolic and oncological diseases, inflammation, aging and neurogenesis. The content of irisin in the blood is regulated not only by physical activity, but also by diet, changes in body weight, and drugs. The increased interest in studying the relationship of irisin with metabolic diseases is due to the search for a potentially new point of application for overcoming type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. Irisin plays a major role in the interaction of the muscle-adipose-tissue-bone-brain axis. It has been found that exercise has a positive effect on the functioning of the nervous system. Irisin has an anabolic effect on the skeleton and plays a significant role in bone metabolism. It has been established that exercise is a protective factor in people with cancer, reduces the toxicity of chemotherapy and improves the quality of life of patients, although the mechanisms of this phenomenon require further study. The relationship between circulating irisin levels and impaired glucose metabolism in children is discussed. It is proposed to use irisin as one of the predictors of childhood obesity. Its protective role in pregnancy and in newborns is being studied. A decrease in serum irisin levels is considered a marker of gestational diabetes. It has been suggested that cord blood irisin levels may be a reliable predictor of obesity in the future. Further research is needed to better understand the mechanism of action of this myokine in various diseases in children and to identify the relationship between circulating irisin levels and the amount of brown adipose tissue in newborns of different gestational age and with different birth weights.

Keywords: irisin, obesity, diabetes mellitus, newborns, white adipose tissue, brown adipose tissue.