Дата публикации: 01.06.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_02_8
УДК 612.018.2

Publication date: 01.06.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_02_8
UDC 612.018.2

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИОКИНА ИРИСИНА

А.Н. Инюшкин, Т.С. Исакова, А.А. Инюшкин, И.Г. Кретова
Самарский национальный исследовательский университет, г. Самара, Россия

Аннотация. Открытый десятилетие назад миокин ирисин обладает широким спектром физиологической и патофизиологической активности. Основным местом продукции ирисина являются сокращающиеся скелетные мышцы, где он образуемся в результате расщепления фибронектин тип III домен-содержащего протеина 5 (FNDC5). Наиболее известным эффектом ирисина является способность трансформировать белую жировую ткань в бурую. Ирисин присутствует в плазме крови, он способствует усвоению глюкозы скелетными мышцами, улучшает липидный обмен, облегчает депонирование глюкозы в печени, препятствует возникновению гипергликемии и гиперлипидемии, благодаря чему оказывает благоприятное влияние в патогенезе ожирения и сахарного диабета 2 типа. Ирисин воздействует на костную ткань, увеличивая минеральную плотность, улучшая геометрию и прочность кости. Ирисин обладает противоопухолевой и противовоспалительной активностью, проникает через гематоэнцефалический барьер. Кроме этого, его экспрессия была зарегистрирована в различных отделах мозга. На уровне центральной нервной системы ирисин является нейрохимическим фактором, обусловливающим нейропротекторное влияние физических упражнений и смягчение окислительного стресса, улучшающим синаптическую пластичность, уменьшающим ишемическое повреждение нейронов, препятствующим нарушениям памяти и синаптической передачи при болезни Альцгеймера. Широкий набор положительных эффектов ирисина является основой для разработки новых терапевтических методов профилактики и лечения целого ряда заболеваний.

Ключевые слова: ирисин, миокины, белый и бурый жир, метаболические нарушения.

PHYSIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF MYOKINE IRISIN

A.N. Inyushkin, T.S. Isakova, A.A. Inyushkin, I.G. Kretova
Samara National Research University, Samara, Russia

Annotation. Discovered a decade ago, myokine irisin has a wide spectrum of physiological and pathophysiological activity. The main site of irisin production is contracting skeletal muscles, where it is produced by cleavage of fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5). The most known effect of irisin is the ability to transform white adipose tissue into brown. Irisin is present in the blood plasma, it promotes the uptake of glucose by skeletal muscles, improves lipid metabolism, facilitates the deposition of glucose in the liver, prevents the occurrence of hyperglycaemia and hyperlipidaemia, due to which it has a beneficial effect in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. Irisin acts on bone tissue, increasing the mineral density, improving bone geometry and strength. Irisin has antitumor and anti-inflammatory activity, penetrates the blood-brain barrier. In addition, its expression has been registered in various parts of the brain. At the central nervous system level, irisin is a neurochemical factor responsible for the neuroprotective effects of exercise and mitigation of oxidative stress, improving synaptic plasticity, reducing ischemic neuronal damage, and preventing memory and synaptic impairment in Alzheimer's disease. A wide range of positive effects of irisin is the basis for the development of new therapeutic methods for the prevention and treatment of a number of diseases.

Keywords: irisin, myokines, white and brown fat, metabolic disorders.

Введение. Ирисин был впервые описан в 2012 году как регуляторный фактор, образующийся в мышцах при их сокращениях [1]. Ирисин является миокином, продуцируемым как результат расщепления и модификации фибронектин тип III домен-содержащего протеина 5 (FNDC5). В свою очередь, FNDC5 является одним из таргетных протеинов, активируемых коактиватором транскрипции генов регуляции метаболизма PGC1α. Boström et al. [1] показали, что экспрессия PGC1α в работающих скелетных мышцах стимулирует образование FNDC5. В экспериментах с обработкой подкожного белого жира протеином FNDC5 было установлено, что в этих условиях от С-конца молекулы FNDC5 отщепляется водорастворимый 112-аминокислотный пептид, названный ирисином. Впоследствии в наблюдениях на человеке [2-3] и в модельных исследованиях на грызунах [4-5] была многократно продемонстрирована экспрессия мРНК FNDC5 при физической нагрузке. Было доказано присутствие ирисина в плазме крови [3, 6], и установлено, что данное вещество является не только миокином, но и адипокином [7].

В настоящем обзоре представлены современные представления об основных сторонах спектра физиологической и патофизиологической активности ирисина.

Методы и организация исследования. Проведен теоретический анализ научных публикаций по данным электронных баз Web of Science (Clarivate.com), Scopus, eLibrary, Google Scholar по проблеме физиологических и патофизиологических эффектов миокина ирисина и механизмов его активности. В обзор включены результаты анализа 52 источников литературы.

Результаты исследования и их обсуждение. *Ирисин – медиатор превращения белого жира в бурый*

Уже в первой публикации о вновь открытом миокине ирисина Boström et al. [1] описали ключевую роль этого вещества в механизме превращения белых адипоцитов в бурые при физической нагрузке и в активации генов, отвечающих за термогенез у мышей. Белые и бурые адипоциты различаются не только морфологически, но и функционально. Если белые адипоциты выполняют роль депо триглицеридов, то бурые специализируются на энергетическом катаболизме и теплопродукции. В настоящее время не вызывает сомнения наличие функционально активных бурых адипоцитов не только у детей, но и у взрослых [8]. Кроме этого, в белой жировой ткани описаны клетки, активно экспрессирующие протеин внутренней мембраны митохондрий UCP1 и приобретающие свойства бурого жира под действием цАМФ [9]. Клетки данного типа рассматриваются как третий (не белый и не бурый) тип адипоцитов и носят название «бежевых» (“beige” или “brite”). Индукция бежевых адипоцитов в подкожной белой жировой ткани с последующей трансформацией ее в бурую происходит под влиянием ирисина посредством p38 MAPK и ERK внутриклеточных сигнальных путей [10]. Способность ирисина индуцировать экспрессию бежевых и бурых адипоцитов открывает потенциальную перспективу разработки новых путей фармакологической коррекции метаболических нарушений при ожирении и резистентности к инсулину. Действительно, активированные бежевые адипоциты увеличивают продукцию тепла за счет быстрого потребления глюкозы и жира, тем самым способствуют снижению веса, улучшению толерантности к глюкозе и снижению резистентности к инсулину [11].

В исследовании, выполненном на мышах с помощью чувствительной неинвазивной методики МРТ, было продемонстрировано, что низкие дозы ирисина вызывают значительное уменьшение размеров белых адипоцитов и их липидных включений, а также появление признаков трансформации этих адипоцитов в бурые [12]. Особенно выраженным влияние ирисина оказалось на мышах, получавших диету, обогащенную липидами. У этих животных, наряду с характерными изменениями белой жировой

ткани, ирисин вызывал значительное снижение исходно повышенного уровня глюкозы и холестерина.

Учитывая, что ирисин является продуктом расщепления FNDC5, большой интерес вызывают факторы, способствующие экспрессии гена FNDC5. Главным среди этих факторов является физическая нагрузка. К настоящему времени выполнено значительное количество исследований регуляции мРНК FNDC5 в скелетных мышцах in vivo и in vitro. В пионерской работе Boström et al. [1] после 3-недельной произвольной локомоторной активности мышей в беговом колесе уровень мРНК FNDC5 повышался приблизительно в 2,8 раза по сравнению с контрольными животными. Усиленная экспрессия FNDC5 сопровождалась повышением уровня мРНК PGC1α примерно в 2,5 раза. У человека регулярная 10-недельная тренировка на выносливость также приводила к приблизительно двукратному росту экспрессии генов FNDC5 и PGC1α [1]. Стоит заметить, что попытки воспроизведения этих результатов не всегда были полностью успешными. Так, в работах Timmons et al. [13], Pekkala et al. [14], Norheim et al. [15] сообщалось о росте экспрессии гена FNDC5 под влиянием тренировок лишь в 1,3-1,4 раза. Также не всегда прослеживается корреляция между уровнем экспрессии генов FNDC5 и PGC1α. Так, в работе Norheim et al. [15] выраженный рост уровня мРНК PGC1α (в 7,4 раза), вызванный интенсивной физической нагрузкой, не сопровождался существенными изменениями уровня мРНК FNDC5.

В исследованиях in vitro на первичной культуре мышечной ткани человека исследовано влияние на экспрессию FNDC5 и PGC1α веществ, фармакологически активирующих внутриклеточные сигнальные каскады, которые в физиологических условиях передают сигнал в миоцитах при физической нагрузке – кофеина, иономицина, форсколина. Установлено, что эти вещества значительно повышают уровень экспрессии PGC1α, однако экспрессия FNDC5, наоборот, имела тенденцию к снижению [16]. Аналогичные результаты были получены в другой модели in vitro, в которой использовали электростимуляцию культуры мышечной ткани импульсным током. В этих экспериментальных условиях также обнаруживался значительный рост экспрессии PGC1α не сопровождавшийся существенным повышением экспрессии FNDC5 [17]. Возможным объяснением отсутствия прямой корреляции между экспрессией FNDC5 и PGC1α при физической нагрузке является гипотеза Norheim et al. [15] о том, что Fndc5 не является непосредственным таргетным геном для PGC1α, но активация экспрессии этого гена со стороны PGC1α может осуществляться опосредованно через вторичные механизмы.

Важную роль в трансформации белых адипоцитов в бурые под влиянием ирисина играет сигнальная система аденозинмонофосфат-киназы АМРКα1. На культуре клеток 3T3-1L продемонстрировано, что аппликация ирисина вызывает такую трансформацию путем повышения уровня мРНК и протеинов UCP1, PGC1α и регуляторов транскрипции генов бежевых адипоцитов PRDM16, TMEM26, CD137 в подкожной жировой ткани [18-19]. Ирисин также ингибировал адипогенную дифференцировку человеческих висцеральных адипоцитов, стимулировал митохондриальный метаболизм и гликолиз. Этот эффект не был связан с изменениями экспрессии протеина UCP1 [19]. В этом исследовании было установлено, что на уровне висцеральных адипоцитов (в отличие от подкожной жировой ткани) p38 MAPK и ERK сигнальные системы в реализации эффектов ирисина не участвуют.

Ирисин в патогенезе ожирения и сахарного диабета

Жировая ткань является формой депонирования энергии, однако чрезмерное накопление жира в организме приводит к ожирению. Ожирение связано с риском для жизни в связи с перспективной развития

таких заболеваний как сахарный диабет 2 типа, инсульт, болезни сердца, онкологические заболевания. Ирисин способствует усвоению глюкозы скелетными мышцами, улучшает липидный обмен, облегчает депонирование глюкозы в печени, препятствует возникновению гипергликемии и гиперлипидемии при метаболическом синдроме и ожирении [20]. Массовые исследования пациентов с ожирением позволили выявить наличие положительной корреляции между такими показателями, как индекс массы тела, масса жировой ткани, окружность талии, соотношение талии и бедер, мышечная масса с одной стороны и концентрация ирисина в сыворотке крови – с другой [21]. Вместе с тем, роль ирисина в метаболизме глюкозы, а также связь между уровнем ирисина и концентрацией глюкозы, инсулина и резистентностью к инсулину пока остаются недостаточно изученными.

В исследовании, выполненном на жителях Китая с избыточным весом и ожирением, установлено, что низкое содержание ирисина в сыворотке крови обычно сочетается с курением, сахарным диабетом 2 типа, дислипидемией и наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [22]. При ожирении уровень концентрации ирисина зависит от этиологии. Например, при генетической форме ожирения у пациентов с синдромом Прадера-Вилли содержание ирисина в сыворотке крови значительно ниже, чем при других формах ожирения, не обусловленных генетическими факторами [21].

Характерно снижение концентрации ирисина в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа [23]. Известно, что при диабете 2 типа основной причиной смерти являются сосудистые осложнения; при этом продемонстрировано, что ирисин препятствует эндотелиальной дисфункции за счет снижения окислительного стресса через ингибирование сигнальных путей, включающих NF-B/iNOS и PKC-/NADPH оксидазы [24]. Результаты этих исследований показывают, что ирисин и его аналоги могут быть потенциальными лекарственными препаратами для лечения осложнений сахарного диабета.

Ирисин и метаболизм костной ткани

Одной из актуальных проблем современной медицины является профилактика и лечение потери костной массы, обычно встречающейся у людей пожилого возраста. Остеопороз увеличивает сопутствующие заболевания, снижает качество жизни и мобильность [25]. Экспериментальные исследования на мышах показали, что ирисин непосредственно воздействует на костную ткань, увеличивая минеральную плотность, улучшая геометрию и прочность кости [26]. Под влиянием ирисина стромальные клетки костного мозга эффективно дифференцируются в зрелые остеобласты [27]. Ирисин повышает в плазме уровень концентрации склеростина – специфического продукта остеоцитов, вызывающего резорбцию кости и инициирующего ремоделирование кости. В культуре остеоцитов под влиянием ирисина уровень мРНК склеростина также повышается дозозависимым образом [28]. Таким образом, ирисин может защищать остеоциты от апоптоза in vitro и индуцировать экспрессию склеростина in vivo.

Исследования in vitro позволили понять важные механизмы активности ирисина на уровне костной ткани. Установлено, что ирисин способствует пролиферации остеобластов, повышая уровень экспрессии регуляторов их транскрипции, таких как osterix/sp7, RUNX2 и маркеров дифференцировки остеобластов, включая щелочную фосфатазу, коллаген типа 1 альфа-1, остеопонтин и остеокальцин. Кроме этого, ирисин стимулировал отложение кальция и повышал активность алкалин-фосфатазы в культуре остеобластов [29]. Остеогенное действие ирисина опосредуется активацией сигнальных систем ERK и p38 MAPK; специфическое фармакологическое ингибирование этих путей приводило к уменьшению регулирующего действия ирисина на активность щелочной

фосфатазы и экспрессии RUNX2. Помимо стимуляции ремоделирования кости, ирисин также демонстрирует свойства контррегуляторного гормона, поскольку действует непосредственно на прогениторы остеокластов в направлении усиления дифференцировки и стимуляции резорбции кости [30]. Этот эффект объясняется стимуляцией ирисином дифференциальной экспрессии генов-маркеров резорбции и дифференцировки остеокластов.

Недавно начатые клинические испытания ирисина свидетельствуют о его положительном влиянии на формирование костной ткани. Serbest et al. [31] продемонстрировали, что концентрация ирисина в крови повышается в процессе сращения перелома, а поскольку рецепторы ирисина найдены в костной ткани человека, он способен оказывать влияние на сращение. В исследовании на спортсменах выявлена положительная корреляция между концентрацией ирисина и минеральной плотностью костной ткани [32]. В работе, выполненной на мышах с нокаутом генов FNDC5/ирисина, описано значительное снижение плотности костей и замедленное их развитие у этих животных [33]. Накопленные данные предполагают, что ирисин является ключевым веществом в метаболизме костной ткани. Он рассматривается в качестве потенциального терапевтического средства для лечения и профилактики остеопороза, саркопении и других заболеваний костей.

Роль ирисина в канцерогенезе и противовоспалительная активность

В настоящее время активно изучается роль ирисина в канцерогенезе. Общеизвестно, что ожирение является фактором риска онкологических заболеваний, поэтому ирисин как вещество, противодействующее ожирению, потенциально может обладать антиканцирогенными свойствами. Действительно, в культуре опухолевых клеток молочной железы человека была продемонстрирована способность ирисина значительно снижать количество злокачественных эпителиальных клеток (MCF-7), доброкачественных эпителиальных клеток (MCF-10a) и злокачественных агрессивных эпителиальных клеток (MDA-MB-231) [34]. Установлено, что ирисин может затормозить характерный признак рака – сопротивление гибели клеток за счет повышения активности каспазы 3 и апоптоза [35]. Повышенный уровень ирисина в сыворотке крови может снизить риск развития рака молочной железы на 90%. При этом характерно, что пациенты, у которых развивается рак молочной железы, имеют значительно более низкие уровни ирисина в сыворотке, чем здоровые люди [36]. В другом исследовании выявлена способность ирисина тормозить рост клеток рака поджелудочной железы линий Panc03.27 и MIA PaCa-2 за счет активации AMPK сигнального пути и подавления передачи сигналов mTOR. Это приводило к торможению эпителиально-мезенхимальной трансформации и роста клеток опухоли [37].

Имеются данные о том, что повышение уровня ирисина приводит к снижению пролиферации, жизнеспособности и инвазивности клеток рака легкого путем ингибирования эпителиально-мезенхимальной трансформации, опосредованной PIP3K/AKT [38]. Ирисин может блокировать эпителиально-мезенхимальную трансформацию, вызванную IL-6 путем ингибирования сигнального пути STAT3 при остеосаркоме [39]. Было обнаружено, что ирисин влияет на экспрессию фактора транскрипции Snail, участвующего в эпителиально-мезенхимальной трансформации и ингибирующего транскрипцию гена, кодирующего Е-кадгерин в клетках эпителиального происхождения [40]. Уровень ирисина значительно увеличивается у пациентов с опухолями почек, следовательно, ирисин можно использовать в качестве биомаркера для диагностики рака почки [41].

Ирисин обладает противовоспалительной активностью. Введение ирисина приводило к снижению экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-6, MCP-1α и MIP-1α и повышения экспрессии противовоспалительного цитокина IL-10 в

подкожной и висцеральной белой жировой ткани. Имеются данные о том, что противовоспалительное действие ирисина связано с его способностью активировать аутофагию [42-43].

Центральная активность ирисина

Давно известно о благотворном влиянии физических упражнений на функции нервной системы. В исследованиях на грызунах было показано, что регулярная физическая активность умеренной интенсивности усиливает дифференцировку и пролиферацию нейронов, способствуют их выживанию и миграции [44]. Физические упражнения облегчают состояние при многих неврологических заболеваниях, оказывая положительное влияние на нервную систему, поэтому предполагается, что и миокин ирисин, продуцируемый работающими скелетными мышцами, должен оказывать положительное влияние при этих заболеваниях. Экспрессия ирисина была зарегистрирована в различных отделах мозга: гиппокампе, гипоталамусе, среднем мозге, мозжечке, коре и продолговатом мозге [45-46]. Ирисин присутствует в цереброспинальной жидкости [47]. Он проникает через гематоэнцефалический барьер и индуцирует экспрессию BDNF в мозге; в свою очередь BDNF обладает широким спектром центральной активности, в частности, участвует в синаптической пластичности [45].

В экспериментах на грызунах с моделированием церебрального ишемического инсульта было установлено, что положительное действие ирисина при этом состоянии может быть обусловлено его стимулирующим влиянием на экспрессию BDNF [48]. Кроме этого, ирисин ингибирует экспрессию и активность фермента матриксной металлопротеиназы (ММП-9) в ткани головного мозга и тем самым защищает гематоэнцефалический барьер при ишемическом инсульте [49]. При церебральной ишемии введение ирисина помогает уменьшить объем инфаркта и отек головного мозга, проявления неврологического дефицита и снижение веса тела. Уменьшение ишемического повреждения нейронов под действием ирисина опосредуется активацией PIP3K/AKT и ERK1/2 сигнальных путей [50].

Кроме BDNF, в реализации центральной активности ирисина участвуют и другие посредники. Например, в стимуляции ирисином пролиферации и нейрогенеза в гиппокампе участвует сигнальная система STAT3. Ирисин рассматривается как потенциальное терапевтическое средство при болезни Альцгеймера, поскольку он способен снижать влияние ряда патогенетических факторов развития этого заболевания, в частности, окислительного стресса, дисбаланса нейротрофических факторов, инсулинорезистентности, нарушения нейрогенеза [51]. Ирисин проявляет защитное действие против аберрантной экспрессии генов, связанных с синапсами, что указывает на его потенциальную роль в ослаблении нарушений памяти и синаптической передачи при болезни Альцгеймера [52]. Таким образом, FNDC5 и ирисин являются медиаторами положительного влияния физических упражнений на память и синаптическую передачу. Эти вещества в настоящее время рассматриваются в рамках новой терапевтической стратегии для защиты от синаптической дисфункции, для повышения мозговой активности и профилактики нарушений памяти.

Заключение. Материалы настоящего обзора показывают, что открытый десятилетие назад миокин ирисин обладает широким спектром физиологической и патофизиологической активности. Среди наиболее важных эффектов ирисина – способность трансформировать белую жировую ткань в бурую, благоприятное влияние в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа, болезни Альцгеймера, церебральной ишемии, онкологических заболеваний. Установлено, что ирисин является нейрохимическим фактором, обусловливающим благотворное влияние физических упражнений, в частности их нейропротекторное

действие и смягчение окислительного стресса. Все это является основой для перспективных разработок новых терапевтических методов профиликтики и лечения целого ряда заболеваний с использованием ирисина.

Финансирование. Работа поддержана грантом Российского научного фонда №23-25-00152.

Financing. The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation №23-25-00152.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A PGC1α-dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis / Boström P., Wu J., Jedrychowski M. P. [et al] // Nature. – 2012. – Vol. 481(7382). – pp. 463-468.
2. 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 / Huh J. Y., Panagiotou G., Mougios V. [et al] // Metabolism. – 2012. – Vol. 61. – pp. 1725-1738.
3. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure / Lecker S. H., Zavin A., Cao P. [et al] // Circ. Heart Fail. – 2012. – Vol. 5. – pp. 812-818.
4. Irisin-immunoreactivity in neural and nonneural cells of the rodent / Dun S. L., Lyu R. M., Chen Y. H. [et al] // Neurosci. – 2013. – Vol. 240. – pp. 155-162.
5. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats / Roberts M. D., Bayless D. S., Company J. M. [et al] // Metabolism. – 2013. –Vol. 62. – pp. 1052-1056.
6. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus / Liu J. J., Wong M. D., Toy W. C. [et al] // J Diabetes Complications. – 2013. – Vol. 27. – pp. 365-369.
7. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine / Roca-Rivada A., Castelao C., Senin L. L. [et al] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – Art. № e60563.
8. Functional brown adipose tissue in healthy adults / Virtanen K. A., Lidell M. E., Orava J. [et al] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – pp. 1518-1525.
9. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization / Cousin B., Cinti S., Morroni M. [et al] // J. Cell. Sci. – 1992. – Vol. 103. – pp. 931-942.
10. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling / Zhang Y., Li R., Meng Y. [et al] // Diabetes. – 2014. – Vol. 63. – pp. 514-525.
11. An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions / Mahgoub M. O., D'Souza C., Al Darmaki R. [et al] // Peptides. – 2018. – Vol. 104. – pp. 15-23.
12. Irisin induces white adipose tissue browning in mice as assessed by magnetic resonance imaging / Chen Y., Ding J., Zhao Y. [et al] // Exp. Biol. Med. – 2021. – Vol. 246. – pp. 1597-1606.
13. Is irisin a human exercise gene? / J. A. Timmons, K. Baar, P. K. Davidsen, P. J. Atherton // Nature. – 2012. – Vol. 488. – pp. E9-10.
14. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? / Pekkala S., Wiklund P. K., Hulmi J. J. [et al] // J. Physiol. – 2013. – Vol. 591. – pp. 5393-5400.
15. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1a, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans / Norheim F., Langleite T. M., Hjorth M. [et al] // FEBS Letters. – 2014. – Vol. 281. – pp. 739-749.
16. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine / Besse-Patin A., Montastier E., Vinel C. [et al] // Int. J. Obes. – 2014. – Vol. 38. – pp. 707-713.
17. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans / Raschke S., Elsen M., Gassenhuber H. [et al] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – Art. № e73680.
18. Irisin promotes the browning of white adipocytes tissue by AMPKα1 signaling pathway / Luo X., Li J., Zhang H. [et al] // Res. Vet. Sci. – 2022. – Vol. 152. – pp. 270-276.
19. Effects of irisin on the differentiation and browning of human visceral white adipocytes / Li H., Zhang Y., Wang F. [et al] // Am J Transl Res. – 2019. – Vol. 11. – № 12. – pp. 7410-7421.
20. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: An updated narrative review / N. Chen, Q. Li, J. Liu, S. Jia // Diabetes. Metab. Res. Rev. –2016. – Vol. 32. – pp. 51-59.

21. Irisin levels in genetic and essential obesity: clues for a potential dual role / Mai S., Grugni G., Mele C. [et al] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10. – Art. № 1020.
22. Inverse correlation between serum irisin and cardiovascular risk factors among Chinese overweight/obese population / Liu R., Zhang Q., Peng N. [et al] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2021. – Vol. 21. – Art. № 570.
23. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes / Choi Y.-K., Kim M.-K., Bae K. H. [et al] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2013. – Vol. 100. – pp. 96-101.
24. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses / Zhu D., Wang H., Zhang J. [et al] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2015. – Vol. 87. – pp. 138-147.
25. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly / Li G., Thabane L., Papaioannou A. [et al] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2017. – Vol. 18. – Art. № 46.
26. The myokine irisin increases cortical bone mass / Colaianni G., Cuscito C., Mongelli T. [et al] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2015. – Vol. 112. – pp. 12157-12162.
27. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro / Colaianni G., Cuscito C., Mongelli T. [et al] // Int. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 2014. – Art. № 902186.
28. Irisin mediates effects on bone and fat via αV integrin receptors / Kim H., Wrann C. D., Jedrychowski M. [et al] // Cell. – 2018. – Vol. 175. – pp. 1756-1768.
29. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways / Qiao X., Nie Y., Ma Y. [et al] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – pp. 1-12.
30. Irisin directly stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and in vivo / Estell E. G., Le P. T., Vegting Y. [et al] // eLife. – 2020. – Vol. 9. – Art. № e58172.
31. The irisin hormone profile and expression in human bone tissue in the bone healing process in patients / S. Serbest, U. Tiftikçi, H. B. Tosun, U. Kısa // Med. Sci. Monit. – 2017. – Vol. 23. – Art. № 4278.
32. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates / Singhal V., Lawson E. A., Ackerman K. E. [et al] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – Art. № e100218.
33. Irisin deficiency disturbs bone metabolism / Zhu X., Li X., Wang X. [et al] // J. Cell. Physiol. – 2021. – Vol. 236. – pp. 664-676.
34. Maalouf, G.-E. Exercise-induced irisin, the fat browning myokine, as a potential anticancer agent / G.-E. Maalouf, D. El Khoury // J. Obes. – 2019. – Vol. 2019. – Art. № 6561726.
35. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: The next generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg // Cell. – 2011. – Vol. 144. – pp. 646-674.
36. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: Association with disease diagnosis and tumor characteristics / Provatopoulou X., Georgiou G. P., Kalogera E. [et al] // BMC Cancer. – 2015. – Vol. 15. – Art. № 898.
37. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway / Liu J., Song N., Huang Y. [et al] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – pp. 1-10.
38. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition / Shao L., Li H., Chen J. [et al] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2017. – Vol. 485. – pp. 598-605.
39. Irisin reverses the IL-6 induced epithelial-mesenchymal transition in osteosarcoma cell migration and invasion through the STAT3/Snail signaling pathway / Kong G., Jiang Y., Sun X. [et al] // Oncol. Rep. – 2017. – Vol. 38. – pp. 2647-2656.
40. The role of irisin in cancer disease / A. Pinkowska, M. Podhorska-Okolow, P. Dziegiel, K. Nowinska // Cells. – 2021. – Vol. 10. – Art. № 1479.
41. The diagnostic value of FNDC5/Irisin in renal cell cancer / Altay D. U., Keha E. E., Karaguzel E. [et al] // Int. Braz. J. Urol. – 2018. – Vol. 44. – pp. 734-739.
42. Irisin and autophagy: First update / Pesce M., Ballerini P., Paolucci T. [et al] // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – Art. № 7587.
43. Xin, T. Irisin activates Opa1-induced mitophagy to protect cardiomyocytes against apoptosis following myocardial infarction / T. Xin, C. Lu // Aging. – 2020. – Vol. 12. – Art. № 4474.
44. Intense exercise promotes adult hippocampal neurogenesis but not spatial discrimination / So J. H., Huang C., Ge M. [et al] // Front. Cell. Neurosci. – 2017. – Vol. 11. – Art. № 13.
45. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1alpha/FNDC5 pathway / Wrann C. D., White J. P., Salogiannnis J. [et al] // Cell Metab. – 2013. – Vol. 18. – № 5. – pp. 649-659.
46. Jodeiri Farshbaf, M. Multiple roles in neuroprotection for the exercise derived myokine Irisin /

M. Jodeiri Farshbaf, K. Alvina // Front. Aging Neurosci. – 2021. – Vol. 13. – Art. № 167.
47. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: Influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes / Piya M. K., Harte A. L., Sivakumar K. [et al] // J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 306. – pp. E512-E518.
48. Irisin peptide protects brain against ischemic injury through reducing apoptosis and enhancing BDNF in a rodent model of stroke / Y. Asadi, F. Gorjipour, S. Behrouzifar, A. Vakili // Neurochem. Res. – 2018. – Vol. 43. – pp. 1549-1560.
49. Effects of irisin on the dysfunction of blood–brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion / Guo P., Jin Z., Wu H. [et al] // Brain Behav. – 2019. – Vol. 9. – Art. № e01425.
50. The novel exercise-induced hormone irisin 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 / Li D.-J., Li Y.-H., Yuan H.-B. [et al] // Metabolism. – 2017. – Vol. 68. – pp. 31-42.
51. Kim, O. Y. The role of irisin in Alzheimer's disease / O. Y. Kim, J. Song // J. Clin. Med. – 2018. – Vol. 7. – Art. № 407.
52. MAP/microtubule affinity regulating kinase 4 inhibitory potential of irisin: a new therapeutic strategy to combat cancer and Alzheimer's disease / Waseem R., Anwar S., Khan S. [et al] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22. – Art. № 10986.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Алексей Николаевич Инюшкин – заведующий кафедрой физиологии человека и животных, Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, e-mail: ainyushkin@mail.ru.
Татьяна Сергеевна Исакова – аспирант, Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, e-mail: isakova12k@gmail.com.
Андрей Алексеевич Инюшкин – доцент, Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, e-mail: inyushkin_a@mail.ru.
Ирина Геннадьевна Кретова – профессор, Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, e-mail: igkretova@gmail.com.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Aleksej Nikolaevich Inyushkin – Head of Department of Human and Animal Physiology, Samara National Research University, Samara, e-mail: ainyushkin@mail.ru.
Tat'yana Sergeevna Isakova – Post-Graduate Student, Samara National Research University, Samara, isakova12k@gmail.com.
Andrej Alekseevich Inyushkin – Associate Professor, Samara National Research University, Samara, e-mail: inyushkin_a@mail.ru.
Irina Gennad'evna Kretova – Professor, Samara National Research University, Samara, e-mail: igkretova@gmail.com.

Для цитирования: Физиологическая и патофизиологическая роль миокина ирисина / А. Н. Инюшкин, Т. С. Исакова, А. А. Инюшкин, И. Г. Кретова // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7. – № 2. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_02_8

For citation: Inyushkin A.N., Isakova T.S., Inyushkin A.A., Kretova I.G. Physiological and pathophysiological role of myokine irisin. *Modern Issues of Biomedicine*, 2023, vol. 7, no. 2. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_02_8