

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИРИСИНА В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



© Ф.М. Радугин*, Н.В. Тимкина, Т.Л. Каронова

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ирисин (irisin) — это полипептидный гормон мышечной ткани (миокин), синтез и секреция которого увеличиваются на фоне физических нагрузок, играющий значимую роль в метаболизме жировой, мышечной и костной тканей. Известно, что ирисин способствует превращению белой жировой ткани в бурую. Экспериментально доказано, что введение ирисина способствует увеличению костной массы и может быть использовано в профилактике остеопороза и мышечной атрофии. Существуют работы, указывающие на позитивный эффект ирисина в функционировании костной, жировой и мышечной тканей у человека. Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска остеопоротических переломов и развития специфической диабетической миопатии, на клеточном уровне схожей со старением мышечной ткани. Дополнительно СД 2-го типа ассоциирован с ожирением, что представляет интерес в изучении влияния ирисина на состояние костной, мышечной и жировой тканей и гомеостаз глюкозы у больных СД. Данный литературный обзор освещает биологические функции ирисина у здоровых людей и больных СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ирисин; сахарный диабет; мышечная ткань; костная ткань; жировая ткань.

METABOLIC PROPERTIES OF IRISIN IN HEALTH AND IN DIABETES MELLITUS

© Fyodor M. Radugin*, Natalia V. Timkina, Tatiana L. Karonova

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Irisin is a polypeptide hormone of muscle tissue (myokine), the synthesis and secretion of which increase against the background of physical exertion, which plays a significant role in the metabolism of fat, muscle and bone tissues. It is known that irisin promotes the transformation of white adipose tissue into brown adipose tissue. It has also been experimentally proven that the introduction of irisin contributed to an increase in bone mass and the prevention of osteoporosis and muscular atrophy. There are works indicating a positive effect of irisin in the functioning of bone, fat and muscle tissues in humans. Diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for osteoporotic fractures and the development of specific diabetic myopathy, at the cellular level similar to the aging of muscle tissue, and type 2 diabetes is also associated with the presence of obesity. Thus, it is of particular interest to study the effect of irisin on the state of bone, muscle and adipose tissues and glucose homeostasis in patients with diabetes. This literature review highlights the biological functions of irisin in healthy people and patients with DM.

KEYWORDS: irisin; diabetes mellitus; muscle tissue; bone tissue; adipose tissue.

ОТКРЫТИЕ, БИОСИНТЕЗ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИРИСИНА

В последние несколько десятилетий высокая распространенность ожирения и ассоциированных с ним состояний, таких как метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа (СД2), являются вызовом для ученых и практикующих врачей во всем мире. Изучение физиологии жировой ткани (ЖТ) является одним из ключевых звеньев в поиске новых подходов к лечению ожирения и сохранению метаболического здоровья. В ходе изучения рецепторов ЖТ и их лигандов в 2012 г. P. Boström и соавт. был обнаружен полипептидный гормон, синтезируемый скелетной мышечной тканью, впоследствии названный ирисин (irisin) (рис. 1) [1].

Синтез ирисина регулируется ко-активатором рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами-гамма 1-альфа (peroxisome proliferator-activated

receptors-γ coactivator-1 α, PPARγ coactivator-1 α, PGC1α). PGC1α стимулирует экспрессию нескольких генов, в том числе гена фибронектин тип III домен-содержащего протеина (FNDC5, fibronectin type III domain-containing protein 5 gene) [2]. У человека локус гена FNDC5 располагается на 1-й хромосоме и кодирует одноименный мембранный гликопротеин I типа, состоящий из 212 аминокислот [2]. Гликопротеин FNDC5 имеет стабильную последовательность аминокислот и идентичен у человека и грызунов. Он состоит из нескольких частей: сигнальный пептид, фибронектиновый домен, связывающий домен, трансмембранный сегмент и внутриклеточный сегмент [2]. В дальнейшем FNDC5 подвергается протеолизу, благодаря которому от него отщепляются фибронектиновый домен и часть связывающего домена, образующие ирисин, состоящий из 112 аминокислот и названный в честь древнегреческой богини-вестницы Ириды [1, 2]. Помимо скелетной мышечной ткани, ирисин синтезируется в других

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



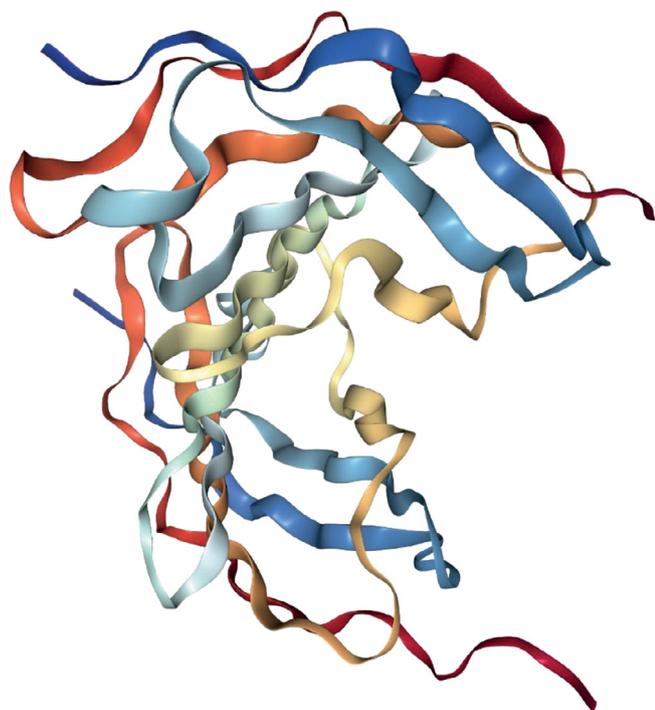


Рисунок 1. 3D-модель протеина FNDC5, являющегося предшественником ирисина (авторство Schumacher M.A., Ohashi T., Shah R.S., Chinnam N., Erickson H. <https://www.sinobiological.com/resource/irisin-fndc5/proteins>).

Figure 1. 3D model of the FNDC5 protein, which is a precursor of irisin (by Schumacher, M.A., Ohashi, T., Shah, R.S., Chinnam, N., Erickson, H., <https://www.sinobiological.com/resource/irisin-fndc5/proteins>).

органах, содержащих мышечные ткани, — в сердце, языке и прямой кишке, а также в подкожной белой ЖТ и, в меньшей степени, в висцеральной белой ЖТ [3].

Известно, что секреция ирисина увеличивается особенно на фоне высокоинтенсивной физической нагрузки [4]: так, активация PGC1 α в ответ на физическую нагрузку увеличивает уровень FNDC5 и усиливает его протеолиз в скелетной мускулатуре (рис. 2) [1]. Секретируемый домен FNDC5 — ирисин предположительно является основным звеном «браунинга» (побурения) белой ЖТ, то есть превращения ее в бурую ЖТ. Белая ЖТ характеризуется наличием липидных клеток, содержащих в себе большие липидные капли, и отвечает за сохранение энергии, в то время как клетки бурой ЖТ богаты митохондриями, содержат множество мелких липидных капелек и отвечают за термогенез [5]. Бурая ЖТ специфически экспрессирует разобщающий белок 1 (uncoupling protein 1, UCP1), приводящий к расщеплению и рассеиванию энергии из митохондрий в виде тепла при клеточном дыхании вместо образования аденозинтрифосфата [5]. Сам процесс «браунинга» описывается как приобретение белой ЖТ морфологических свойств бурой ЖТ и увеличение экспрессии UCP1 [5]. Побурение ЖТ рассматривается как потенциально позитивный терапевтический процесс в лечении ожирения и с ним ассоциированных осложнений [6]. После секреции из мышечной ткани ирисин стимулирует секрецию UCP1 в адипоцитах, вызывая побурение белой ЖТ через p38 митоген-активируемую протеинкиназу (МАПК) и киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (extracellular-signal regulated kinase, ERK) [7]. У людей ирисин предположительно

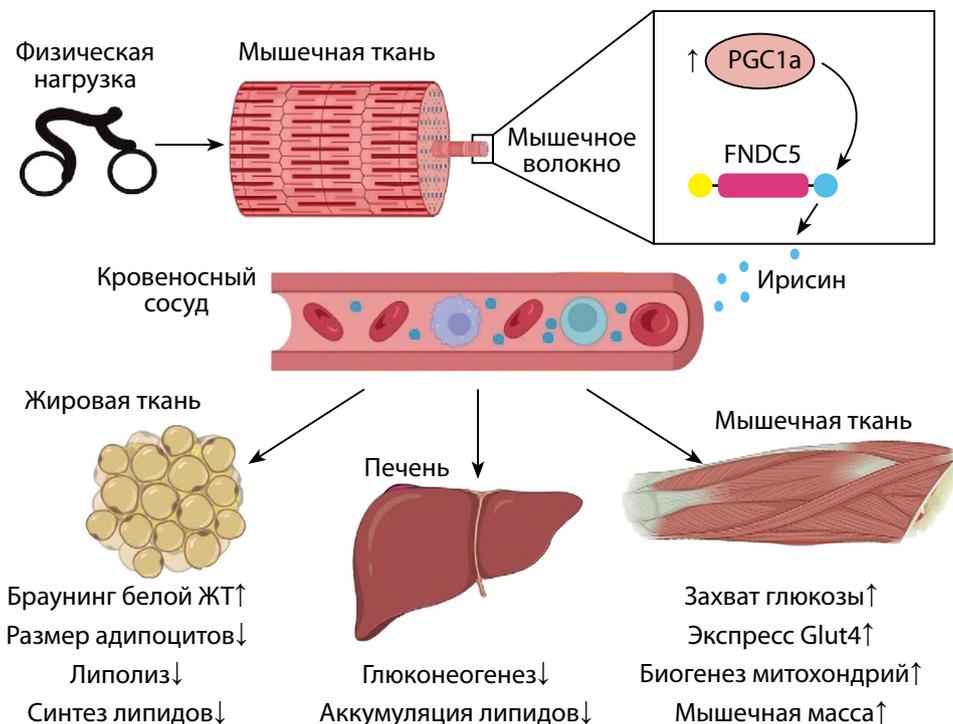


Рисунок 2. Внекостные эффекты ирисина (по материалам Ma C, Ding H, Deng Y, Liu H, Xiong X, Yang Y. Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise. *Front Physiol.* 2021;12:620608. Published 2021 Feb 1. doi:10.3389/fphys.2021.620608 с изменениями и дополнениями). PGC1 α — ко-активатор рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами-гамма 1-альфа, FNDC5 — фибронектин тип III домен-содержащий протеин.

Figure 2. Extraskeletal effects of irisin (adapted from Ma C, Ding H, Deng Y, Liu H, Xiong X, Yang Y. Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise. *Front Physiol.* 2021;12: 620608. Published 2021 Feb 1. doi:10.3389/fphys.2021.620608 with changes and additions). PGC1 α is a co-activator of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma 1-alpha, FNDC5 is fibronectin type III domain-containing protein.

индуцирует «браунинг» в специфических типах адипоцитов и жировых депо [8]. Так, установлено, что преадипоциты подкожной ЖТ у людей, получавших терапию ирисинном, хуже дифференцировались в зрелые адипоциты, в то время как экспрессия генов и белков, ассоциированных с «браунингом» (UCP1, PPAR γ , PRDM16 (PR domain containing 16, PR домен-содержащий протеин 16)) оставалась неизменной или даже была снижена [9]. Результаты лишь одного из проведенных исследований показали незначительное повышение экспрессии гена UCP1 в абдоминальной подкожной белой ЖТ у лиц с ожирением после длительных физических нагрузок [10], что подтверждает низкую экспрессию UCP1 в абдоминальной белой ЖТ [11, 12].

Дополнительно показано, что ирисин не влияет на экспрессию «браунинг»-ассоциированных генов и в периренальной ЖТ, для которой характерна повышенная экспрессия UCP1 и которая по своей сути является бурой ЖТ [13]. В то же время результаты исследований показали, что физические нагрузки не влияют или усиливают незначительно процесс побурения классической бурой ЖТ [14, 15].

На сегодняшний день имеются данные о том, что стимулированная секреция ирисина может оказывать аутокринный эффект на мышечную ткань [16]. Это подтверждают данные *in vitro*, которые демонстрируют усиление экспрессии специфических митохондриальных транскрипционных факторов в ответ на введение ирисина в мышечные трубочки, таких как PGC1 α , ядерный респираторный фактор 1 и митохондриальный транскрипционный фактор A [17]. Как известно, эти факторы ассоциированы с увеличением числа митохондрий и потреблением миоцитами кислорода. Данные об увеличении концентрации мРНК FNDC5 и синте-

зе ирисина в ходе миогенной дифференцировки миоцитов *in vitro* подтверждают гипотезу о миогенном потенциале данного гормона [9]. Более того, оказалось, что миоциты человека после введения γ -ирисина экспрессируют высокий уровень инсулиноподобного фактора роста 1-го типа и низкий уровень миостатина, количество которых модулировалось через ERK-зависимый путь [9].

Ирисин и миостатин синтезируются в мышечной ткани, а их секреция регулируется физической активностью [4, 18]. Известно, что миостатин негативно влияет на массу мышечной ткани [19]. В ходе эксперимента с высокой механической нагрузкой у мышей выявлено, что только скелетные мышцы, подвергшиеся воздействию нагрузки, увеличили свою массу по сравнению с остальными мышцами всего тела, в то время как ожидалось, что вызванное физическими упражнениями снижение уровня миостатина в кровотоке должно позитивно влиять на мышечную массу во всем теле [20]. Эти результаты позволили предположить существование другого, неидентифицированного растворимого фактора, синтезируемого скелетными мышцами во время и после тренировки и ответственного за положительное влияние на рост мышц в ответ на физическую нагрузку [21]. Таким фактором, как было показано позже, и оказался ирисин.

ИРИСИН И КОСТНЫЙ ОБМЕН

Влияния ирисина на костную ткань довольно мало численны (рис. 3). Так, известно, что под действием физических нагрузок увеличивается минеральная плотность кости (МПК) и они рекомендованы для оптимального набора пика костной массы и поддержания нормальной МПК

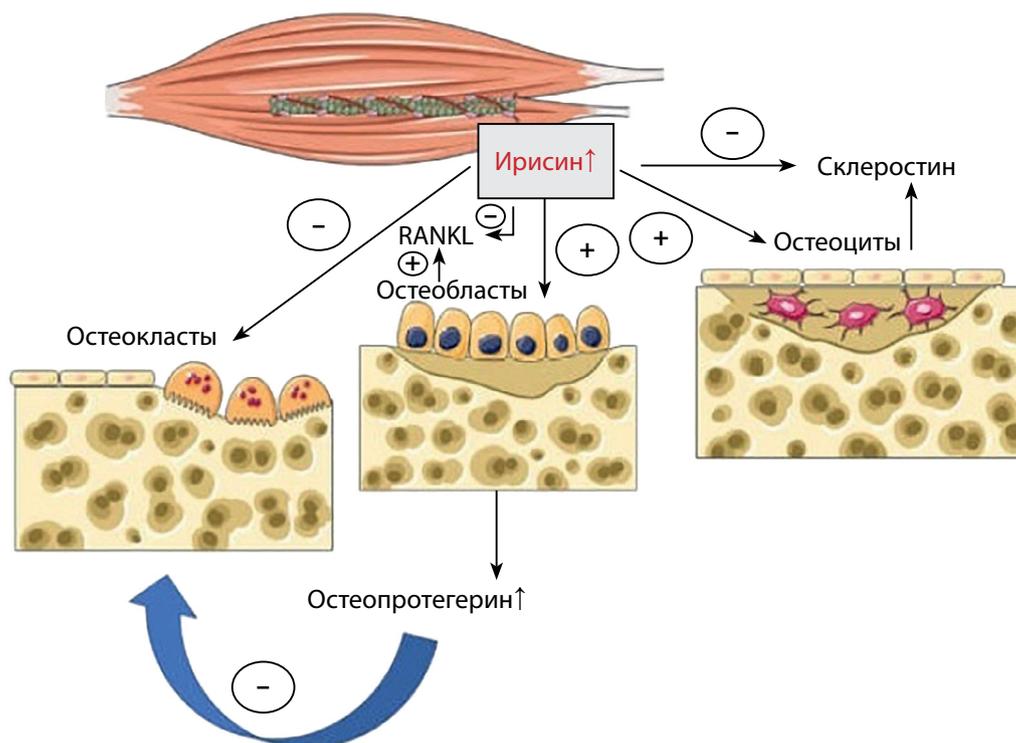


Рисунок 3. Влияние ирисина на костную ткань (по материалам Zerlotin R, Oranger A, Pignataro P, et al. Irisin and Secondary Osteoporosis in Humans. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):690. Published 2022 Jan 8. doi: 10.3390/ijms23020690 с изменениями и дополнениями). RANKL — лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-би.

Figure 3. Effect of irisin on bone tissue (adapted from Zerlotin R, Oranger A, Pignataro P, et al. Irisin and Secondary Osteoporosis in Humans. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):690. Published 2022 Jan 8. doi: 10.3390/ijms23020690 with changes and additions). RANKL is a nuclear factor kappa-bi activator receptor ligand.

у здоровых людей [22]. Некоторые исследования продемонстрировали участие ирисина в костном метаболизме [23, 24] и предотвращении апоптоза остеоцитов [23]. Дополнительно физические нагрузки усиливали секрецию белка Wnt (англ. Wingless), участвующего в дифференцировке остеоцитов [25]. В то же время клетки, нокаутированные по гену *FND5*, имели низкий уровень Wnt, что приводило к дальнейшей невозможности дифференцировки остеобластов и, как следствие, к невозможности формирования новых остеоцитов, без чего не происходит регенерация костной ткани [26]. Остеобласты представляют собой потенциальную мишень для ирисина, так как их пролиферация и дифференцировка стимулируются этим миокином через транскрипционный фактор 2, связанный с низкорослостью (run-related transcription factor-2, Runx2), и цинк-содержащий транскрипционный фактор остеорикс [16, 27], p38 MAPK и ERK [28], а также может проходить через AMPK-α сигналинг (AMP-активируемая протеинкиназа) [29]. По данным D. Zhang и соавт., усиление аэробного гликолиза под действием ирисина приводит к пролиферации остеобластов [30]. Также продемонстрировано, что апоптоз остеобластов подавляется ирисинем через ядерный фактор 2, родственной эритроидному фактору 2 (Nrf2), ингибирующий белок 3, содержащий пириновый домен (NLRP3), являющийся основным компонентом NLRP3 инфламмасом, способствующим развитию постменопаузального остеопороза [31]. Недавно получены данные о том, что ирисин снижает уровень маркера старения клеток p21, что приводит к усилению остеобластогенеза и поддержанию активности остеобластов [32]. Известно, что остеокластогенез, в свою очередь, ингибируется ирисинем, и ключевым фактором в данном процессе является супрессия лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-би (RANKL) под влиянием ирисина [27, 33]. Данное предположение подтверждается высокой экспрессией RANKL у нокаутированных по гену *FND5* мышей и увеличением количества остеокластов, уменьшением прочности кости и снижением костной массы [34]. Вместе с тем имеются данные, свидетельствующие об одновременном стимулирующем эффекте ирисина на остеокластогенез и резорбцию костной ткани *in vitro* и *in vivo* [35], что указывает на его важную контррегулирующую роль в костном ремоделировании.

Дополнительно установлено, что у людей уровень ирисина обратно коррелирует с уровнем склеростина [36], а у женщин в постменопаузе концентрация ирисина негативно ассоциирована с низкотравматическими переломами позвоночника [37, 38]. Вместе с тем ирисин положительно коррелировал с МПК и прочностью кости у атлетов [39] и футболистов [40], а также у здоровых детей [41]. Все эти данные позволяют рассматривать ирисин как важный фактор нормального функционирования организма человека.

ИРИСИН И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Как известно, СД является независимым фактором риска остеопоротических переломов [42]. Вне зависимости от типа СД и показателя МПК качество кости у больных СД снижено [43]. Дополнительным фактором, негативно влияющим на риск переломов при СД, может по праву считаться и диабетическая миопатия, представляющая митохондриальную дисфункцию, аналогичную старению мышечной

ткани [44]. При СД 2-го типа, в большинстве случаев ассоциированном с ожирением, отмечается снижение количества мышечной массы, получившее название саркопенического ожирения [45]. Нарушение функционирования костной и мышечной ткани при СД некоторые авторы ассоциируют в том числе и с нарушением синтеза и сигналинга ирисина [46]. Имеется ряд работ, оценивающих уровень ирисина у больных СД в детском и взрослом возрасте и ассоциацию с контролем углеводного обмена. Так, по данным M. Faienza и соавт., у детей с СД 1-го типа уровень ирисина был выше при хорошем контроле гликемии и негативно коррелировал с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и длительностью СД [47]. Авторы отметили более высокие значения ирисина у детей с СД 1-го типа на фоне непрерывной подкожной инфузии инсулина в сравнении с пациентами, получавшими инсулин в базис-болюсном режиме [47]. Схожие данные были получены и другими авторами [48]. Вместе с тем существуют и противоположные результаты, указывающие на повышенный уровень ирисина у больных с длительным течением СД 1-го типа, в частности у женщин [49]. Так, у 79 взрослых больных с СД 1-го типа уровень ирисина позитивно коррелировал с HbA_{1c} и уровнем антител к глутаматдекарбоксилазе [50]. По данным метаанализа, опубликованного в Китае, у пациентов с СД 1-го типа уровень ирисина был аналогичен таковому у лиц без диабета, в то время как его значения у больных СД 2-го типа и гестационным диабетом были более низкими [51]. Эти данные аналогичны результатам метаанализа семи исследований, проведенных у больных СД 2-го типа [52], и 22 исследований у женщин с гестационным диабетом [53]. Как оказалось, у таких пациентов низкий уровень ирисина был связан с наличием ожирения [54, 55]. Единичные работы демонстрируют взаимосвязь между уровнем ирисина и состоянием костной ткани у больных СД. Так, у детей с СД 1-го типа повышенный уровень ирисина был ассоциирован с хорошим качеством костной ткани и положительно коррелировал с показателем Z-критерия при оценке МПК и уровнем остеокальцина [47]. По данным X. Wang и соавт., уровень ирисина у больных с впервые выявленным СД 2 типа был ниже у лиц с остеопорозом и негативно коррелировал с бета-С-терминальным телопептидом коллагена I типа (β -CTX) [56].

Помимо вышеописанных положительных эффектов влияния ирисина на мышечную и костную ткань, имеются данные о том, что ирисин ингибирует глюконеогенез в печени и стимулирует печеночный гликогенолиз [57], а также индуцирует синтез глюкозного транспортера 4 типа (GLUT4) в зрелых адипоцитах, стимуляцию гликолиза в подкожной ЖТ и захват глюкозы мышечной тканью [46]. Таким образом, представляется интересным использование терапевтического потенциала ирисина и нахождение агентов, стимулирующих его секрецию, для применения у больных СД.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИРИСИНА

На сегодняшний день предлагаются некоторые лекарственные агенты-кандидаты на роль стимуляторов секреции ирисина. В частности, показано, что применение ретиноевой кислоты (РК) повышает экспрессию *FND5* в дифференцированных C2C12 миоцитах [58]. РК относится к натуральным лигандам ретиноидного

X-рецептора (PXR), который представляет собой лиганд-активируемый транскрипционный фактор, связывающийся с РК-чувствительными элементами (retinoic acid-responsive elements, RARE) в регуляторной последовательности генов, как зависимых, так и не зависимых от PGC1 α [59]. Другим вариантом стимуляции секреции FNDC5 является использование морфогенетических протеинов кости, то есть белков, входящих в состав суперсемейства трансформирующих факторов роста: морфогенетический протеин кости-7 стимулирует синтез белка PRDM16, который, в свою очередь, стимулирует синтез PGC1 α [60]. Также рассматривается использование флавоноида лютеолина, стимулирующего экспрессию генов PGC1 α , PPR γ , а также других, чьи эффекты регулируются сигнальной системой АМПК/PGC1 α [61].

Еще одним потенциальным веществом для стимуляции секреции ирисина является аминокислота цитруллин. Лечение цитруллином мышей без ожирения и мышей с ожирением, вызванным диетой, повышало регуляцию PPAR- α и PGC1- α в белой ЖТ, что приводило к повышенному термогенезу, сопровождаемому снижением жировой массы тела [62]. Имеются данные о влиянии полифенола ресвератрола, содержащегося в ягодах и винограде. In vitro ресвератрол увеличивал экспрессию генов и белков PRDM16 и PGC1- α в адипоцитах [63].

Определенный интерес представляет изучение влияния витамина D и витамина K2 на синтез ирисина через усиление мышечной силы. Витамин D, также известный как колекальциферол, представляет собой жирорастворимый витамин, получаемый с пищей, с витаминизированными продуктами и синтезирующийся в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Проходя последовательные этапы гидроксирования в печени и почках, витамин D превращается в активный метаболит — кальцитриол (1,25(OH)D3), который играет важную роль в кальций-фосфорном гомеостазе, развитии костной ткани и поддержании ее здоровья [64]. Витамин K₂ (менахинон) — это витамин K₁ (филлохинон), получаемый из пищи: он содержится в ферментированных сырах, говяжьей печени, сливочном масле, а также синтезируется из метаболитов бактерий вида *E. coli* и *Bacteroides fragilis*, являющихся представителями нормофлоры тонкой кишки человека и многих животных [65, 66]. Витамин K представляет собой кофермент для витамин K-зависимой гамма-глутаматкарбоксилазы, осуществляющей посттрансляционное карбоксилирование глутаминовой кислоты в полипептидных цепях ряда белков, в частности, остеокальцина (OC), биологические функции которого исследуются до сих пор и представляют определенный интерес с позиции изучения костной и мышечной ткани, а также его роли в профилактике заболеваний данных тканей [67, 68]. Имеются доказательства, что витамин D непосредственно увеличивает мышечную силу за счет повышения уровня интрамиоцеллярных рецепторов витамина D в мышечных волокнах II типа [69], а витамин K2 увеличивает мышечную массу за счет увеличения уровня карбоксилированного остеокальцина (сOC) [70, 71]. Потенциально увеличение мышечной массы и силы будет способствовать повышению экспрессии гена FNDC5, синтезу одноименного протеина и повышению синтеза и секреции ирисина, что следу-

ет из более ранних экспериментальных исследований, оценивающих влияние PGC1 α на мышечную ткань [72]. Вместе с тем клинические исследования в этой области малочисленны, что объясняет интерес к их проведению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, влияние ирисина на костную и мышечную ткани хоть и известно, но требует дальнейшего изучения, особенно при СД. Миопатии при СД и нарушениям костного ремоделирования обычно уделяется не так много внимания, как нейропатии, ангиопатии и другим осложнениям, при высокой медицинской и социальной значимости обсуждаемых метаболических нарушений. Рассмотренные в настоящем обзоре работы, связанные с изучением метаболических свойств ирисина, затрагивают в основном экспериментальные работы или клинические исследования, проведенные на здоровых добровольцах. Крупные работы среди больных СД касаются, как правило, нестимулированных значений ирисина крови. Существует достаточно ограниченное количество работ, оценивающих ассоциацию уровня ирисина в крови больных СД с такими факторами, как гликемический контроль и наличие хронических осложнений диабета. Расширение знаний о влиянии ирисина на ЖТ, а также метаболизм глюкозы в печени и мышцах может быть важной теоретической основой для дальнейших терапевтических разработок в лечении и контроле СД 2-го типа и его осложнений. Применение ирисина у больных диабетом в качестве агента с множественными метаболическими эффектами хоть и требует дальнейшего изучения, но имеет под собой экспериментальное обоснование. Аналогично применению экзогенного ирисина определенный потенциал имеют и вещества, стимулирующие синтез эндогенного ирисина. Анализ литературы показал, что существует ряд таких веществ, которые в настоящий момент доступны не только для исследователей, но и для клиницистов. Однако на настоящий момент существуют единичные работы, оценивающие влияние стимуляции секреции ирисина или его введение извне на СД и развитие его осложнений. Таким образом, имеется довольно большой научный потенциал изучения терапевтического потенциала ирисина и его секретаргогов. В настоящее же время целесообразно доносить до пациентов с СД в доступной форме информацию, основанную на современных научных знаниях, о положительном влиянии немедикаментозной терапии (физических нагрузок и лечебной физкультуры) на течение СД и профилактику различных патологических состояний, ассоциированных с ним.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Радугин Ф.М. — анализ данных, написание статьи; Тимкина Н.В. — анализ данных, написание статьи; Каронова Т.Л. — анализ данных, написание статьи, внесение существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести

ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Рисунки (авторские права). Все материалы, размещенные на сайте <https://www.sinobiological.com>, а также в журналах *Frontiers Physiology* и *International Journal of Molecular Sciences*, процитированы из открытых источников и распространяются на условиях лицензии Creative Commons

Attribution 4.0 International (CC BY 4.0), позволяющих свободно делиться (копировать и распространять материал на любом носителе и в любом формате) и адаптировать (видоизменять и создавать новое, опираясь на этот материал) при условии выполнения атрибуции (указание соответствующего авторства, предоставление ссылки на лицензию, обозначение изменений) любым разумным способом. Ссылка на лицензию — <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-468. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- Maak S, Norheim F, Drevon CA, Erickson HP. Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin. *Endocr Rev*. 2021;42(4):436-456. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab003>
- Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*. 2013;8(4):e60563. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060563>
- Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*. 2015;64(9):1042-1050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.010>
- Abdullahi A, Jeschke MG. White Adipose Tissue Browning: A Double-edged Sword. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(8):542-552. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.06.006>
- Li H, Wang F, Yang M, et al. The Effect of Irisin as a Metabolic Regulator and Its Therapeutic Potential for Obesity. *Int J Endocrinol*. 2021;2021(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6572342>
- 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;63(2):514-525. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1106>
- Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans?. *J Endocrinol*. 2014;222(1):R25-R38. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0189>
- Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1538-1544. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.42>
- Otero-Díaz B, Rodríguez-Flores M, Sánchez-Muñoz V, et al. Exercise Induces White Adipose Tissue Browning Across the Weight Spectrum in Humans. *Front Physiol*. 2018;9(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01781>
- Bettini S, Favaretto F, Compagnin C, et al. Resting Energy Expenditure, Insulin Resistance and UCP1 Expression in Human Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue of Patients With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00548>
- Lim J, Park HS, Kim J, et al. Depot-specific UCP1 expression in human white adipose tissue and its association with obesity-related markers. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(3):697-706. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0528-4>
- Zhang Y, Xie C, Wang H, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;311(2):E530-E541. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00094.2016>
- Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J*. 2014;281(3):739-749. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.12619>
- Tsiloulis T, Carey AL, Bayliss J, et al. No evidence of white adipocyte browning after endurance exercise training in obese men. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):721-727. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.295>
- 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;112(42):E5763]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(39):12157-12162. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1516622112>
- Vaughan RA, Gannon NP, Mermier CM, Conn CA. Irisin, a unique non-inflammatory myokine in stimulating skeletal muscle metabolism. *J Physiol Biochem*. 2015;71(4):679-689. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0433-9>
- MacKenzie MG, Hamilton DL, Pepin M, et al. Inhibition of myostatin signaling through Notch activation following acute resistance exercise. *PLoS One*. 2013;8(7):e68743. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068743>
- Elkasrawy MN, Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10(1):56-63.
- Wong TS, Booth FW. Skeletal muscle enlargement with weight-lifting exercise by rats. *J Appl Physiol*. 1988;65(2):950-954. doi: <https://doi.org/10.1152/jappl.1988.65.2.950>
- Colaïanni G, Cinti S, Colucci S, Grano M. Irisin and musculoskeletal health. *Ann NY Acad Sci*. 2017;1402(1):5-9. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13345>
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
- Storlino G, Colaïanni G, Sanesi L, et al. Irisin Prevents Disuse-Induced Osteocyte Apoptosis. *J Bone Miner Res*. 2020;35(4):766-775. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3944>
- Kim J-H, Kim D-Y. Aquarobic exercises improve the serum blood irisin and brain-derived neurotrophic factor levels in elderly women. *Exp Gerontol*. 2018;104(2):60-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.01.024>
- Tu X, Rhee Y, Condon KW, et al. Sost downregulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading. *Bone*. 2012;50(1):209-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.025>
- Ma EB, Sahar NE, Jeong M, Huh JY. Irisin Exerts Inhibitory Effect on Adipogenesis Through Regulation of Wnt Signaling. *Front Physiol*. 2019;10(2):60-65. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01085>
- Zhang J, Valverde P, Zhu X, et al. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone Res*. 2017;5(1):16056. doi: <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.56>
- Qiao X, Nie Y, Ma Y, et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*. 2016;6(1):18732. doi: <https://doi.org/10.1038/srep18732>
- Ye W, Wang J, Lin D, Ding Z. The immunomodulatory role of irisin on osteogenesis via AMPK-mediated macrophage polarization. *Int J Biol Macromol*. 2020;146(1):25-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.028>
- Zhang D, Bae C, Lee J, et al. The bone anabolic effects of irisin are through preferential stimulation of aerobic glycolysis. *Bone*. 2018;114(1):150-160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.013>
- Xu L, Shen L, Yu X, et al. Effects of irisin on osteoblast apoptosis and osteoporosis in postmenopausal osteoporosis rats through upregulating Nrf2 and inhibiting NLRP3 inflammasome. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):1084-1090. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8313>
- Colaïanni G, Errede M, Sanesi L, et al. Irisin Correlates Positively With BMD in a Cohort of Older Adult Patients and Downregulates the Senescent Marker p21 in Osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2021;36(2):305-314. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4192>
- Kawao N, Moritake A, Tatsumi K, Kaji H. Roles of Irisin in the Linkage from Muscle to Bone During Mechanical Unloading in Mice. *Calcif Tissue Int*. 2018;103(1):24-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0387-3>
- Luo Y, Qiao X, Ma Y, et al. Disordered metabolism in mice lacking irisin. *Sci Rep*. 2020;10(1):17368. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74588-7>

35. Estell EG, Le PT, Vegting Y, et al. Irisin directly stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and in vivo. *Elife*. 2020;9(1):17368. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.58172>
36. 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;2014(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/261545>
37. Palermo A, Strollo R, Maddaloni E, et al. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(4):615-619. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12672>
38. Anastasilakis AD, Polyzos SA, 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;25(5):1633-1642. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2673-x>
39. Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, 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;9(6):e100218. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100218>
40. Colaianni G, Notarnicola A, Sanesi L, et al. Irisin levels correlate with bone mineral density in soccer players. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(4):21-28.
41. Colaianni G, Faienza MF, Sanesi L, et al. Irisin serum levels are positively correlated with bone mineral status in a population of healthy children. *Pediatr Res*. 2019;85(4):484-488. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0278-y>
42. Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1721-1736. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4532-7>
43. Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B, et al. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(3):67-74. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X16687480>
44. Monaco CMF, Gingrich MA, Hawke TJ. Considering Type 1 Diabetes as a Form of Accelerated Muscle Aging. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(2):98-107. doi: <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000184>
45. Maliszewska K, Adamska-Patruno E, Krętownski A. The interplay between muscle mass decline, obesity, and type 2 diabetes. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(11):809-816. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.15025>
46. Faienza MF, Brunetti G, Sanesi L, et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;141:10-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.046>
47. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):324-337. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
48. Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides*. 2014;56:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.003>
49. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(9):1172-1176. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12731>
50. Ates I, Arıkan MF, Erdogan K, et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocr Regul*. 2017;51(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0001>
51. Du XL, Jiang WX, Lv ZT. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2016;48(10):644-652. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-108730>
52. Zhang C, Ding Z, Lv G, et al. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016;8(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12256>
53. Cui L, Qiao T, Xu F, et al. Circulating irisin levels of prenatal and postnatal patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2020;126:154924. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154924>
54. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014;592(5):1091-1107. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.264655>
55. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-E778. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>
56. Wang X, Hu T, Ruan Y, et al. The Association of Serum Irisin with Bone Mineral Density and Turnover Markers in New-Onset Type 2 Diabetic Patients. Merlotti D, ed. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/7808393>
57. Yang L, Zhi S, Yang G, et al. Molecular identification of FNDC5 and effect of irisin on the glucose metabolism in common carp (*Cyprinus carpio* L.). Merlotti D, ed. *Gen Comp Endocrinol*. 2021;301:113647. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcgen.2020.113647>
58. Amengual J, Garcia-Carrizo FJ, Arreguin A, et al. Retinoic Acid Increases Fatty Acid Oxidation and Irisin Expression in Skeletal Muscle Cells and Impacts Irisin In Vivo. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(1):187-202. doi: <https://doi.org/10.1159/000488422>
59. le Maire A, Alvarez S, Shankaranarayanan P, et al. Retinoid receptors and therapeutic applications of RAR/RXR modulators. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(6):505-527. doi: <https://doi.org/10.2174/156802612799436687>
60. Richard D, Carpentier AC, Doré G, et al. Determinants of brown adipocyte development and thermogenesis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(S2):S59-S66. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.241>
61. Zhang X, Zhang QX, Wang X, et al. Dietary luteolin activates browning and thermogenesis in mice through an AMPK/PGC1 α pathway-mediated mechanism. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(12):1841-1849. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.108>
62. Joffin N, Jaubert AM, Bamba J, et al. Acute induction of uncoupling protein 1 by citrulline in cultured explants of white adipose tissue from lean and high-fat-diet-fed rats. *Adipocyte*. 2015;4(2):129-134. doi: <https://doi.org/10.4161/21623945.2014.989748>
63. Wang S, Liang X, Yang Q, et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(6):967-976. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.23>
64. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD. New developments in our understanding of vitamin D metabolism, action and treatment. *Metabolism*. 2019;98:112-120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.06.010>
65. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):213-218. doi: <https://doi.org/10.1159/000343108>
66. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гарасько Е.В., и др. Системный анализ взаимосвязей между метаболизмом витаминов микробиотой и выживанием позитивной микрофлоры ЖКТ // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2013. — №2. — С. 28-36. [Gromova OA, Torshin IYu, Garas'ko EV, et al. System analysis of the relationship between the metabolism of vitamins by micro-biota and the survival of the positive microflora of the digestive tract. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2013;2:28-36 (In Russ.)].
67. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №2. — С. 11-18. [Pankratova YuB, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix Gla-protein and extra osseous effects. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):11-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4818>
68. Li J, Zhang H, Yang C, et al. An overview of osteocalcin progress. *J Bone Miner Metab*. 2016;34(4):367-379. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0734-7>
69. Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. Merlotti D, ed. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:313-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.03.018>
70. De Toni L, Di Nisio A, Rocca MS, et al. Osteocalcin, a bone-derived hormone with important andrological implications. *Andrology*. 2017;5(4):664-670. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12359>
71. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochem Pharmacol*. 2017;132:1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.02.001>
72. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-469. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07206>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Радугин Федор Михайлович**, аспирант [**Fyodor M. Radugin**, MD, postgraduate student]; Адрес: 194021, Россия, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15 [address: Russia, 194021, Saint-Petersburg, 15 Parkhomenko Avenue]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3224-1573>; eLibrary SPIN: 7043-3620; e-mail: radugin.f.m@gmail.com

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н. [Tatiana L. Karonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Тимкина Наталья Владимировна [Natalia V. Timkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>; eLibrary SPIN: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Радугин Ф.М., Тимкина Н.В., Каронова Т.Л. Метаболические свойства ирисина в норме и при сахарном диабете // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 332-339. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12899>

TO CITE THIS ARTICLE:

Radugin FM, Timkina NV, Karonova TL. Metabolic properties of irisin in health and in diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):332-339. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12899>