

ASYMMETRY AS A COMMON-BIOLOGICAL LAW, UMSA AND PSMU PHYSIOLOGY CHAIR CONTRIBUTION IN ASYMMETRY AND HANDEDNESS STUDY

Mishchenko I. V., Tkachenko O. V., Kokovs'ka O. V., Zhukova M. Yu.

Abstract. The article is devoted to analyzing the asymmetry as a common-biological law expressed at alive matter organization all levels with varieties dependently on gender, age, ethnic belonging, while representing the adaptation essential factor in a new and changeable conditions with understanding that disease represents dys-adaptation expression. The authors paid separate attention to reviewing the literary data concerning to the brain and endocrinal system asymmetry, membranes asymmetry, handedness as asymmetry expression at population-species level the most comfortable for assessment with brilliant examples of the asymmetry and handedness applied study. They presented the literary and own data describing blood asymmetry study while mentioning a significant contribution of our educational establishment Physiology chair staff in it with the results received backgrounding. It is very important to remember about asymmetry of the Er morpho-functional peculiarities including hemostatic properties, coagulational and tissular hemostasis indices in the symmetrical vascular regions of the observed because they define "right" and "left" types of blood system activity. It is essentially to take blood from the left fourth finger and left cubital vein for analysis in the left-handed patients, while from the right ones – in the right-handed because there can be anemia and hypocoagulation in the blood of subdominant extremity that can be corrected even with medicines at once. It is wrongly to take blood from the left vessels one time and the right ones – another time. Also the authors paid significant attention to their researches on the topic about foreign students' typological belonging essentiality to take into consideration during work with them, in part in pedagogical process, to reach maximal individual approach in study and to provide their optimal multi-faceted adaptation.

Key words: asymmetry, blood asymmetry, hemostasis asymmetry, foreign students, International students, typologies, left-handedness.

ORCID and contributionship:

Mishchenko I. V.: [0000-0003-4534-8732](https://orcid.org/0000-0003-4534-8732)^ETkachenko O. V.: [0000-0003-2543-1782](https://orcid.org/0000-0003-2543-1782)^{AD}Kokovs'ka O. V.: [0000-0002-8277-6229](https://orcid.org/0000-0002-8277-6229)^FZhukova M. Yu.: [0000-0001-8386-1815](https://orcid.org/0000-0001-8386-1815)^B

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interests.

Corresponding author

Kokovska Oksana Valeriyivna

Poltava State Medical University

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str.

Tel.: +380962269626

E-mail: kokovskja@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

Received 20.03.2023

Accepted 28.08.2023

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-71-80

UDC 796.012.12.071:616.127+616-007.61

Panchenko Yu. M., Drozdovska S. B.

THE PARTICIPATION OF IRISIN IN THE MECHANISMS OF WEIGHT LOSS IN OBESITY

National University of Ukraine on Physical Education and Sport (Kyiv, Ukraine)

poradun07@ukr.net

During muscle contractions, several biologically active substances are produced, which conduct communication between various organs, systems and tissues following the body's metabolic needs. Irisin belongs to the list of substances called myokines. It causes various effects on the metabolism, taking part in implementing the health-improving impact of physical exercises, which determines the interest in its study by researchers in the field of physical culture. The main effect of irisin is the activation of converting white fat into brown fat in adipocytes, followed by an increase in mitochondrial lipid oxidation. Despite a wide range of research, the main regularities of the action of irisin have not yet been systematized. In this review, we analyze the mechanisms and features of irisin's participation in losing body weight. The study aims to establish the molecular mechanisms and regularities of the participation of the myokine irisin in losing body weight of obese women during health fitness classes and the possibility of using the level of circulating irisin as a marker of the effectiveness of training loads using the analysis of scientific literature. It has been established that in the studies, there is a high heterogeneity of indicators of mRNA and protein irisin levels in tissues and blood in response to physical exertion. Factors that affect the level of irisin include the type of tissue, the type of object, the method of measurement, the directionality, intensity and duration of physical exertion.

Research on the duration and nature of physical activity that causes probable changes in the increase of irisin, and therefore the effect on thermogenesis, additional interventions that can be used to control its level, will contribute to the development of programs of health-improving physical activities aimed at normalizing body weight.

Key words: myokines, irisin, obesity, physical activity, skeletal muscles.

Connection of the publication with planned research works.

The research is carried out following topic 2.8 of the scientific work plan of National University of Ukraine on Physical Education and Sport for 2021-2025: "The influence of exogenous and endogenous factors on the course of adaptive reactions of the body to physical exertion of various intensities", state registration number 012U108187.

Introduction.

Skeletal muscles are essential to a person's physical qualities, and their mass indicates health, duration and quality of life. Considering that skeletal muscles compose 40-50% of the body weight, it is an important organ that performs a wide range of functions, mainly movement and breathing and regulation of energy metabolism. Along with the well-known functions of skeletal muscles, the accumulated scientific data made it possible to highlight another one - functioning as an endocrine organ. Therefore, since 2008, the concept of skeletal muscles as an endocrine organ has been formed [1, 2]. Skeletal muscles can function as a secretory organ that, during contraction, secretes substances called myokines that can regulate the homeostasis of peripheral tissues [3]. Myokines are defined as cytokines and peptides produced and secreted by muscle fibres. These chemical mediators affect the interaction between different tissues and determine the dialogue between skeletal muscles, liver and adipose tissue. They are produced not only by muscle tissue but also by lymphoid organs, subcutaneous tissue, nerve tissue, and even pituitary adenoma cells. Some of the myokines are synthesized and secreted by adipocytes, in connection with which myokines and adipomyokines are released.

Organs with myokine receptors include the pancreas, adipose tissue, liver, heart, bones, intestine, and brain [4]. Now, there are more than 3,000 myokines, which belong to different structural and functional groups (cytokines, chemokines, prostaglandin family, etc.) [3, 5]. The functions of many myokines are controversial. Myokines involved in regulating metabolism can alleviate numerous diseases, such as insulin resistance, obesity and cancer.

Myokines have a wide range of physiological effects: they influence the functions of the nervous system and consciousness, lipid and carbohydrate metabolism, the conversion of white fat into brown fat, the formation of bone structure, endothelial function, hypertrophy, skin structure, and tumour growth. The following functions are distinguished: 1) immunoregulatory effect (interleukins); 2) regulation of energy and lipid metabolism; 3) neuroprotective effect; 4) stimulation of angiogenesis; 5) growth, the proliferation of muscle fibres and bones.

Myokines partially mediate the protective effects of exercise on cardiovascular health.

Since skeletal muscle is known to be an essential organ in glucose uptake, 80–90% of infused glucose is taken up by skeletal muscle, making it an important regulator of glucose homeostasis. Myokines profoundly affect energy metabolism and inflammation and participate

in the pathophysiological processes of developing type II diabetes mellitus (T2D) and other metabolic diseases. Myokines increase insulin sensitivity, improve glucose consumption, and regulate glucose and lipid metabolism [5]. Myokines can also be important in controlling appetite and energy balance [6].

Irisin is one of the widely known myokines produced mainly by muscles after physical exertion. Discovered in 2012 [7], it is a product of proteolytic cleavage of fibronectin type III domain-containing membrane protein 5 (FNDC5). Named after the Greek goddess Iris, it induces the process of converting white fat into brown fat in adipocytes, followed by increased mitochondrial lipid oxidation and decreased insulin resistance. Irisin mediates the most beneficial effects caused by exercise on adipose tissue and, as a result, on the whole body.

Since irisin has various effects on the human body, including indicators of metabolic health, the effect is important and of interest to researchers in physical education. Since this indicator began to be studied recently, the main patterns and mechanisms of its action have not yet been accumulated and systematized. In this review, we analyze the mechanisms and regularities of irisin's participation in losing body weight.

The aim of the study.

Using the analysis of scientific literature to establish the molecular mechanisms and regularities of the participation of the myokine irisin in losing body weight of obese women in the process of health fitness.

Object and research methods.

This review is based on the analysis of publications in English presented in the PubMed database, published up to and including 2023. In particular, the search results in PubMed using the search words "exercise", "irisin", and "obesity" are 255 publications, of which only 23 - clinical studies. The review includes studies involving women and men with varying degrees of obesity and average body weight and animal studies examining the short-term and long-term effects of exercise (exercise programs) on irisin mRNA and protein levels in various body tissues.

Main part.

Secretion of this myokine occurs, according to many researchers, by cleavage from the FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5) molecule by induction of PGC1A in response to physical exertion [7]. The length of the human irisin/FNDC5 protein is 209 amino acid residues. The molecular weight is 23,659. Initiation of the cleavage of irisin from the N-terminus of FNDC5 occurs by muscle contraction by the proteasome. Irisin, with a molecular weight of 12 kDa, contains 112 amino acid residues [8]. Most of the functions that irisin/FNDC5 exhibits are mediated by p38 and ERK 1/2 signalling. The primary sources of irisin are skeletal muscle tissue and white adipose tissue. However, high expression of the FNDC5 gene is also observed in other muscle organs (heart, tongue, rectum), a little lower - in the liver and pancreas, found in the brain and the skin. However, the expression in skeletal muscles is the highest. According to some data, it is 200 times higher than in adipocytes [9].

Browning of white fat is induced by irisin precisely through the p38 and ERK pathway. It has been shown in vivo and in vitro that recombinant irisin increases the phosphorylation of p38 and ERK, which in turn leads to increased expression of UCP1 [10]. At present, there is no clear certainty about the exact receptor for irisin, although recent studies have identified the αV family of integrins as likely receptors on adipocytes and osteocytes [11].

Since its discovery, several acute and chronic effects of exercise on FNDC5 gene expression and irisin secretion have been investigated and analyzed in both animals and humans. It has been established that the opposite phenomena are observed in humans. Out of 15 studies of various levels, only 5, including Boström, observed an increase in the expression of this gene [12].

Not all works simultaneously investigated the activation of PGC1- α , which may explain the result since there is a close correlation between this transcription factor and FNDC5/irisin.

A 12-week training program that included combined strength and endurance exercise induced a concomitant increase in PGC1- α and *Fndc5* mRNA levels in skeletal muscle. The close correlation between mRNA levels of these two genes in skeletal muscle before and after exercise supports that PGC-1 α regulates FNDC5 transcription. No significant correlations were found between PGC1- α mRNA levels in skeletal muscles and irisin levels in blood plasma. The immediate effect of physical exercise on the level of FNDC5 mRNA was not established, although PGC1- α is significantly activated. In addition, an increase in the level of irisin in the blood was not found, but a slight effect on the browning of subcutaneous fat was observed [13]. The lack of correlation between PGC1- α and FNDC5 was established by other researchers [14].

It is believed that the level of irisin increases after exercise and binds to the receptor (integrin $\alpha V/\beta 5$) of adipose tissue, which leads to significant weight loss and a decrease in the body's overall energy [7]. The formed irisin increases the mRNA expression of UCP1, a transmembrane protein that reduces the proton gradient generated by oxidative phosphorylation and thereby enhances thermogenesis (heat production).

The effects of irisin on obesity are most often studied. It is believed that the circulating irisin level in obesity increases secondarily due to increased synthesis of irisin mainly in adipose tissue and not in muscle. People who produce more irisin are characterized by less loss of muscle strength. The scientists concluded that there is a negative reverse connection relationship between muscle and adipose tissue. In particular, not only does muscle affect adipose tissue through irisin during exercise, but also adipose tissue protects muscle during the absence of physical activity [15].

Since obesity is associated with a high incidence of oncological diseases, the scientific literature considers the possibility of using myosin as a factor that positively affects various types of cancer. Although it is difficult to extrapolate from in vitro studies to in vivo, most data point to irisin as a potential substance for cancer regression due to its reduction in anti-inflammatory markers [16].

The specifics of the action of this myokine have been established in experiments on animals. A study aimed at analyzing the effect of diet and exercise on energy bal-

ance in obese mice confirms the mechanism of action of the PGC-1 α -IRISIN-UCP-1 pathway in the browning of white adipose tissue. In this study, mice of the C57BL/6 line were divided into groups with a standard and high-fat diet. After ten weeks of a high-fat diet, obese mice were divided into four groups. Mice performed moderate exercise on a treadmill. A long-term high-fat diet inhibited white adipose tissue's browning by inhibiting the PGC-1 α -IRISIN-UCP-1 pathway in adipose tissue and skeletal muscle. Eight weeks of exercise and dietary interventions improved obesity-induced skeletal muscle condition and induced downregulation of the PGC-1 α -IRISIN-UCP-1 pathway in adipose tissue, which promoted white adipose browning and reduced body adipose tissue. The effect of the combined intervention was the strongest [17]. In another study, eight weeks of aerobic exercise in mice significantly lost body weight, increased serum FNDC5 levels, and improved assessment of a homeostatic model of insulin resistance [18].

At the same time, in another study, ten weeks of voluntary wheel running led to an increase in the expression of *PGC-1A* in the calf muscle of obese mice, but the expression of *AMPKA*, *SIRT1*, *FNDC5*, or the level of circulating irisin did not change [19]. Another study in simulated postmenopausal mice showed irisin may be a thermogenic agent affecting adiposity in postmenopausal patients. Daily administration of recombinant irisin for eight weeks improved lipid profile and insulin resistance. It was associated with a decrease in the activity of gluconeogenic liver enzymes and restoration of liver glycogen content. Irisin reduces ectopic lipid inflation and increases energy expenditure by activating thermogenesis in muscle and adipose tissue and reducing metabolic efficiency [20].

In various studies, irisin levels were measured after physical exertion in various tissues. Thus, the irisin level probably increases in skeletal muscles, while it practically does not change in plasma [21].

In mice with obesity induced by a high-fat diet, two weeks of irisin injections produced an effect similar to 18 weeks of wheel exercising. Myosin injections also affected body weight and metabolic parameters, particularly the HOMA-IR index, although there were probable differences with the control group. At the same time, the irisin and the exercise groups had significant decreases in serum levels of BMP (bone morphogenic protein), insulin ghrelin, kisspeptin, leptin, and visfatin compared to the control group. Thus, it has been proven that irisin imitates the effects of physical exercises on the body [22].

According to the scientific literature results, the immediate effect of a single application of physical exercises is to increase the level of circulating irisin in overweight people. The maximum concentration is observed between 1 and 2 hours after physical exertion. High-intensity interval training (HIIT) protocols were the most effective [23]. It was shown that in young people (12-18 years old), a single HIIT training caused more significant increases in irisin than MICT (moderate-intensity continuous exercise training). In addition, the increase in the concentration of circulating irisin decreased up to 35 min after the end of exercise [24].

The human body's response to long-term physical exertion turned out to be more variable. According to the scientific literature, the level of circulating irisin increases in obese and overweight individuals [25], but a decrease in the level of irisin may be observed in individuals with

an average body weight. Studying the influence of different physical training programs in women and men on gene expression and irisin level allowed us to establish specific features.

When examining the level of irisin in adult obese women after aerobic exercise and high-intensity interval training in skeletal muscles (vastus lateralis) and plasma, it was found that the expression level of irisin in skeletal muscles increased significantly after a HIIT session ($p < 0.05$), while aerobic exercise does not affect irisin levels. An increase in the concentration of irisin in blood plasma was not observed. In another study, eight weeks of strength training caused a decrease in serum irisin levels [26].

The effect of different types of training on the level of irisin and other active metabolites can be considered separately. A comparative analysis of the impact of 4 weeks of training in various types of moderate-intensity fitness training (aerobic, strength and combined training) in obese women revealed that the most significant changes in the increase in irisin levels occurred in the group of women who engaged in combined training (combination of aerobic and strength training) [27].

Most of the studies on the role of myokines in obesity were conducted with the participation of women. However, in studies involving both normal-weight and obese men, it was found that daily, long-term, moderate-intensity exercise for six months likely increased serum irisin levels in both normal-weight and male groups with obesity. There is a negative correlation between the level of irisin and the level of glucose, insulin, and the HOMA-IR index, both in men with average body weight and obese individuals. In the blood of obese people, the level of irisin was higher. In addition, after physical exertion, the level of this indicator was significantly higher than in the group with an average body weight. Monthly measurement of the level of irisin in the serum allowed to establish its growth every month, but a probable increase was registered only after the 6th month of physical activities. Thus, in individuals with average body weight, irisin increased from $87.54 \pm 6.08 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ to $97.39 \pm 5.67 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, while in the obese group from $91.10 \pm 4, 71 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ to $139.50 \pm 6.96 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ [28].

The literature shows rare cases of combining physical exercises and diets or dietary supplements when studying their effect on myokines. In particular, in a study of 6 months of aerobic training of moderate intensity on the level of cytokines irisin and adiponin, it was established that a combination of physical exercise and the use of an aqueous extract of the seeds of *rosa canina*, enriched with polyphenols, shows a probable effect. Moreover, this trend was observed both at the mRNA level in adipose tissue and the protein level in blood serum [29].

In another study, four weeks of moderate-intensity aerobic exercise (treadmill running) combined with modified fasting resulted in a significant increase in both calf muscle FNDC5 protein expression and serum irisin compared to a group that only ran [30].

Irisin promotes osteogenesis, mediating its effect through the αV integrin receptor [31].

The results of many studies allow us to state that physical exercises aimed at developing endurance contribute to improving cognitive abilities, especially in older people [32]. FNDC5 has been found to increase during endurance training in the hippocampus of mice. PGC-1 α

regulates *fnDC5* gene expression in neurons, and Pgc1a/mouse expression in mice shows a reduced expression of *FnDC5* in the brain. C5 in primary cortical neurons upregulates *Bdnf* expression, whereas RNAi-mediated knockdown of FNDC5 downregulates *Bdnf*. Significantly, peripheral delivery of FNDC5 to the liver via adenoviral vectors, resulting in increased mucosal concentrations, induces *Bdnf* expression of other neuroprotective genes in the hippocampus. So, our findings link endurance exercise and important metabolic mediators, PGC-1 α and FNDC5, to BDNF expression in the brain [33].

Due to the massive range of effects caused by irisin, some researchers attribute it to important endocrine signals that regulate metabolism in response to changes in nutrient availability and energy needs [34].

Conclusions.

1. There is a high heterogeneity of mRNA and protein levels of irisin in tissues and blood in response to physical exertion. Factors influencing the response range include tissue type (serum, skeletal muscle, adipose tissue), object type, measurement method (enzyme-linked immunosorbent assay, Western blotting, PCR), direction, intensity, and exercise duration.

2. The urgent effect of physical exertion on the level of irisin in blood plasma in most cases is registered only during intense physical exertion (for example, HIIT).

3. In obese individuals, trained and untrained, the level of irisin in the blood plasma exceeds that of irisin in individuals with an average body weight.

4. Prolonged physical exertion in obese individuals causes an increase in the level of irisin, both in men and women. Probable changes in the irisin level are registered after six months of training. Three months of training do not cause an increase in the level of irisin in the blood. In individuals of average body weight, exercise may cause a decrease in irisin levels (irisin resistance).

5. In most studies, changes in the irisin level were recorded in skeletal muscles and not in blood plasma, which may be related to the duration of exercise exposure. In addition, most likely, changes are established at the protein level by the method of Western blotting and not at the level of mRNA.

6. Additional use of recombinant irisin improves lipid profile and insulin resistance.

7. Physical training, which differs in the direction, intensity and duration of physical exertion, is characterized by a unidirectional effect on the level of irisin but varies in the magnitude of the increase. HIIT induced more significant changes in plasma irisin levels than aerobic exercise, and combined aerobic and strength training programs produced more substantial shifts in myokine levels. Thus, the nature, intensity and duration of physical activity affect the irisin level in human blood.

Prospects for further research.

Further research consists of the established possibilities of using indicators of the irisin level as a marker that reflects the scale of the influence of the intervention (diet, exercise, recombinant irisin) on metabolism. The duration and nature of physical exertion, which causes probable changes in irisin growth and, therefore, the effect on thermogenesis, require additional study.

УЧАСТЬ ІРИЗИНУ У МЕХАНІЗМАХ ЗНИЖЕННЯ МАСИ ТІЛА ПРИ ОЖИРІННІ

Національний університет фізичного виховання і спорту України (м. Київ, Україна)

poradun07@ukr.net

Під час м'язових скорочень виробляється низка біологічно активних речовин, що здійснюють комунікацію між різними органами, системами і тканинами відповідно до метаболічних потреб організму. До переліку таких речовин, що мають назву міокіни, належить іризин. Він спричинює різноманітні ефекти на метаболізм, приймаючи участь у реалізації оздоровчого ефекту фізичних вправ, що обумовлює цікавість до його дослідження дослідників у сфері фізичної культури. Основний ефект іризину – активація процесу перетворення білого жиру на бурий у адипоцитах з наступним збільшенням мітохондріального окислення ліпідів. Попри широкий спектр досліджень основні закономірності дії іризину ще не систематизовано. У цьому огляді ми аналізуємо механізми та особливості участі іризину у процесі зниження маси тіла. Мета дослідження – за допомогою аналізу наукової літератури встановити молекулярні механізми та закономірності участі міокіну іризину у зниженні маси тіла жінок із ожирінням в процесі занять оздоровчим фітнесом та можливість використання рівня циркулюючого іризину як маркера ефективності тренувальних навантажень. Встановлено, що у дослідженнях спостерігається висока гетерогенність показників рівня мРНК та білку іризину у тканинах та крові при відповіді на фізичні навантаження. До факторів, що впливають на рівень іризину належать, вид тканини, тип об'єкту, метод вимірювання спрямованість, інтенсивність та тривалість фізичних навантажень. Дослідження тривалості та характеру фізичних навантажень, що викликають вірогідні зміни у прирості іризину, а от же й вплив на термогенез, додаткові інтервенції, за допомогою яких можна керувати його рівнем, сприятимуть розробці програм оздоровчих фізичних занять, спрямованих на нормалізацію маси тіла.

Ключові слова: міокіни, іризин, ожиріння, фізичні навантаження, скелетні м'язи.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження виконується згідно теми 2.8 плану наукової роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021-2025 р.р. «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності», державний реєстраційний номер 012U108187.

Вступ.

Скелетні м'язи є вагомим чинником фізичних якостей людини, а їх маса є показником здоров'я, тривалості та якості життя. Зважаючи на те, що скелетні м'язи складають 40-50% від маси тіла – це важливий орган, що виконує широкий спектр функцій, серед яких головними є рухи та дихання, регуляція енергетичного метаболізму. Поряд із загальновідомими функціями скелетних м'язів, накопичені наукові дані дозволили виділити ще одну – функціонування як ендокринного органу. Тому, починаючи із 2008 р. формується концепція скелетних м'язів, як ендокринного органу [1, 2]. Скелетні м'язи можуть функціонувати як секреторний орган, який під час скорочення секретує речовини, що називаються міокінами та здатні регулювати гомеостаз периферичних тканин [3]. Міокіни визначають як цитокіни та пептиди, що виробляються та виділяються м'язовими волокнами. Це хімічні посередники, які впливають на взаємодію між різними тканинами, обумовлюють діалог між скелетними м'язами, печінкою і жировою тканиною. Вони продукуються не лише м'язовою тканиною, а й лімфоїдними органами, підшкірною клітковиною, нервовою тканиною і навіть клітинами аденоми гіпофіза. Частина міокінов синтезується і секретується адипоцитами, у зв'язку із чим виділяють міокіни і адипоміокіни.

До органів, що мають міокінові рецептори відносять підшлункову залозу, жирову тканину, печінку, серце, кістки, кишківник та мозок [4]. Зараз налічують більше 3000 міокінів, які відносяться до різних структурно-функціональних груп (цитокіни, хемокіни, родина простагландинів та інш.) [3, 5]. Функції багатьох міокінів є суперечливими. Міокіни, залучені до регуляції метаболізму, можуть полегшити численні захворювання, такі як резистентність до інсуліну, ожиріння та онкологічні захворювання.

Міокіни мають широкий спектр фізіологічних ефектів: здійснюють вплив на функції нервової системи та свідомість, жировий та вуглеводний обмін, перетворення білого жиру у бурий, формування структури кісток, ендотеліальну функцію, гіпертрофію, структуру шкіри та ріст пухлин. Виділяють наступні функції: 1) імунорегуляторний вплив (інтерлейкіни); 2) регулювання енергетичного та ліпідного обміну; 3) нейропротекторний вплив; 4) стимуляція ангіогенезу; 5) ріст, проліферація м'язових волокон і кісток.

Міокіни частково опосередковують протективний вплив фізичних вправ на кардіоваскулярне здоров'я.

Оскільки відомо, що скелетні м'язи є важливим органом у споживанні глюкози, 80–90% інфузійної глюкози поглинається скелетними м'язами, тому вони є важливим регуляторним органом глюкозного гомеостазу. Міокіни мають глибокий ефект на енергетичний метаболізм, запалення та приймають участь патофізіологічних процесах розвитку цукрового діабету II типу (T2D) та інших метаболічних захворювань. Міокіни підвищують інсулінову чутливість, покращують споживання глюкози та регуляцію глюкозного та ліпідного метаболізму [5]. Міокіни також можуть бути важливими у контролі апетиту і енергетичного балансу [6].

Одним із широко відомих міокінів, що виробляється переважно м'язами після фізичних навантажень є іризин. Відкритий у 2012 році [7], він є продуктом протеолітичного розщеплення мембранного білку 5, що містить домен фібронектина III типу (FNDC5). Названий в честь грецької богині Ірис, він індукуює процес перетворення білого жиру на бурий у адипоцитах з наступним збільшенням мітохондріального окислення ліпідів та зменшенням інсулінової резистентності. Іризин опосередковує найбільш корисні ефекти, викликані фізичним вправами на жирову тканину та як наслідок, на цілий організм.

Враховуючи те, що іризин має різноманітні ефекти на організм людини, в тому числі на показники метаболічного здоров'я, є вплив є важливим та цікавим для дослідників у сфері фізичної культури. Оскільки цей показник почав досліджуватися нещодавно, тому ще не накопичені і не просистематизовані основні закономірності та механізми його дії. В цьому огляді ми аналізуємо механізми та закономірності участі іризину у процесі зниження маси тіла.

Мета дослідження.

За допомогою аналізу наукової літератури встановити молекулярні механізми та закономірності участі міокіну іризину у зниженні маси тіла жінок із ожирінням в процесі занять оздоровчим фітнесом.

Об'єкт і методи дослідження.

Цей огляд базується на аналізі публікацій англійською мовою, представлених у базі PubMed, опублікованих включно до 2023 р. Зокрема, результати пошуку у PubMed за допомогою пошукових слів «exercise», «irisin», «obesity» становить 255 публікацій, з них тільки 23 – клінічні дослідження. Огляд включає дослідження із участю жінок та чоловіків з різним ступенем ожиріння та нормальною масою тіла, а також дослідження, проведені на тваринах, у яких вивчався короткотривалий та довготривалий ефект фізичних навантажень (тренувальних програм) на рівень мРНК та рівень білку іризину в різних тканинах організму.

Основна частина.

Секреція цього міокіну відбувається, на думку багатьох дослідників, шляхом відщеплення від молекули FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5) шляхом індукції PGC1 α у відповідь на фізичні навантаження [7]. Довжина людського іризину/ FNDC5 білку складає 209 амінокислотних залишків, молекулярна маса 23 659. Ініціація відщеплення іризину від N-кінця FNDC5 відбувається шляхом м'язового скорочення протеосомаю. Іризин молекулярною масою 12 кДа, містить 112 амінокислотних залишків [8]. Більшість функцій які іризин/ FNDC5 виявляє опосередковуються p38 та ERK 1/2 сигналіном. Основними джерелами іризину є скелетна м'язова тканина та біла жирова тканина, хоча висока експресія гену FNDC5 спостерігається також і у інших м'язових органах (серце, язик, пряма кишка), трішки нижче – у печінці та підшлунковій залозі, міститься у мозку та шкірі. Але експресія у скелетних м'язах є найвищою. За деякими даними у 200 разів вища, ніж у адипоцитах [9].

Побуріння білого жиру індукуюється іризином саме через шлях p38 та ERK. Це було показано in vivo та in vitro, що рекомбінантний іризин збільшує фосфорилування p38 та ERK, що в свою чергу призводить

до підвищення експресії UCP1 [10]. На теперішній час немає чіткої впевненості у точно встановленому рецепторі до іризину, хоча у нещодавніх дослідженнях було встановлено, що αV родина інтегрінів є ймовірними рецепторами адипоцитів та остеоцитів [11].

З моменту відкриття досліджено та проаналізовано ряд гострих та хронічних ефектів фізичних вправ на експресію гену FNDC5 і виділення іризину, як у тварин, так і у людини. Встановлено, що у людей спостерігаються протилежні феномени. З 15 досліджень різного рівня тільки 5, включаючи Boström спостерігали збільшення експресії цього гену [12].

Не всі роботи одночасно досліджували активацію PGC1- α , що може бути поясненням результату, оскільки існує тісна кореляція між цим транскрипційним фактором і FNDC5/ іризином.

12 тижнева тренувальна програма, яка включала комбіновані вправи на силу та витривалість викликала одночасне збільшення у скелетних м'язах підвищення рівня мРНК PGC1- α та *Fndc5*. Щільна кореляція між рівнями мРНК цих двох генів у скелетних м'язах до та після тренування підтверджує той факт, що PGC-1 α регулює транскрипцію FNDC5. Не встановлено значних кореляцій між рівнем мРНК PGC1- α у скелетних м'язах та рівнем іризину у плазмі крові. Терміновий ефект фізичних вправ на рівень мРНК FNDC5 не був встановлений, хоча PGC1- α при цьому істотно активується. Крім того, не було встановлено підвищення рівня іризину у крові, але спостерігався незначний вплив на побуріння підшкірного жиру [13]. Відсутність кореляції між PGC1- α та FNDC5 було встановлено іншими дослідниками [14].

Вважають, що рівень іризину підвищується після фізичних вправ і зв'язується з рецептором (інтегріном $\alpha V/\beta 5$) жирової тканини, що призводить до значної втрати ваги та зниження загальної енергії організму [7]. Утворений іризин збільшує експресію мРНК UCP1, трансмембранного білка, який зменшує протонний градієнт, утворений окисним фосфорилуванням і тим самим посилює термогенез (продукцію тепла).

Найчастіше вивчаються ефекти іризину при ожирінні. Вважається, що рівень циркулюючого іризину при ожирінні збільшується при цьому вторинно, внаслідок посиленого синтезу іризину переважно у жировій тканині, а не м'язовій. Особи, у яких виробляється більше іризину характеризуються меншими втратами сили м'язів. Вчені дійшли висновку, що існує негативний зворотний зв'язок між м'язами та жировою тканиною, зокрема, не тільки м'язи впливають на жирову тканину через іризин під час тренування, але також жирова тканина захищає м'язи під час відсутності фізичної активності [15].

Оскільки ожиріння пов'язують із високою частотою випадків онкологічними захворюваннями, у науковій літературі розглядають можливість використання міозину як фактору, що здійснює позитивні ефекти на різні види раку. Хоча важко робити висновки з in vitro досліджень для in vivo, більшість даних схилиються до думки про іризин як потенціальну субстанцію для регресії раку через зниження ним проти- запальних маркерів [16].

В експериментах на тваринах встановлено особливості дії цього міокіну. Дослідження, спрямоване на аналіз ефекту дієти та фізичних вправ на енерге-

тичний баланс у мишей з ожирінням підтверджує механізм дії PGC-1 α -IRISIN-UCP-1 шляху у побурінні білої жирової тканини. У цьому дослідженні миші лінії C57BL/6 були поділені на групи зі звичайним харчуванням та високожировою дієтою. Після 10 тижнів харчування високожировою їжею миші з ожирінням були поділені на 4 групи. Миші виконували помірні фізичні навантаження на тредмілі. Було встановлено, що довготривала високожирова дієта пригнічує побуріння білої жирової тканини шляхом пригнічення PGC-1 α -IRISIN-UCP-1 шляху у жировій тканині та скелетних м'язах. Вісім тижнів фізичних вправ і дієтичних втручань покращили стан скелетних м'язів, спричинений ожирінням, викликали зниження регуляції шляху PGC-1 α -IRISIN-UCP-1 у жировій тканині, що сприяло побурінню білої жирової тканини та зменшенню жирової тканини тіла. Вплив комбінованої інтервенції був найсильнішим [17]. В іншій роботі вісім тижнів аеробних навантажень у мишей значно знизили масу тіла, підвищили рівень FNDC5 у сироватці крові та покращили оцінку гомеостатичної моделі резистентності до інсуліну [18].

В той же час у іншому дослідженні 10 тижнів добровільного бігу у колесі призводить до збільшення експресії PGC-1A у литковому м'язі мишей із ожирінням, але експресія AMPKA, SIRT1, FNDC5 або рівень циркулюючого іризину при цьому не змінилися [19]. В іншому дослідженні на мишах з модельованим постменопаузальним періодом показано, що іризин може бути термогенним агентом, що впливає на ожиріння у постменопаузальних пацієнтів. Щоденне введення рекомбінантного іризину протягом 8 тижнів покращувало ліпідний профайл та інсулінову резистентність. Це було пов'язано зі зниженням активності глюконеогенних ферментів печінки та відновленням вмісту глікогену в печінці. Іризин зменшує ектопічну інфляцію ліпідів та підвищує витрати енергії шляхом активації термогенезу в м'язах і жировій тканині та зниження метаболічної ефективності [20].

У ході різних досліджень вимірювали рівень іризину після фізичних навантажень у різних тканинах. Так, у скелетних м'язах рівень іризину вірогідно підвищується, тоді як у плазмі практично не змінюється [21].

У мишей із ожирінням, викликаним високожировою дієтою, 2-х тижневе введення ін'єкцій іризину викликало ефект, схожий на 18 тижнів довільних вправ (wheel exercising). Ін'єкції міозину призвели до також впливу на масу тіла, на показники метаболізму, зокрема індексу HOMA-IR, хоча були вірогідні відмінності із контрольною групою. В той же час, як в групі з іризином, так і в групі, що займалась вправами відбулись вірогідне зниження рівня BMP (кісткового морфогенного протеїну), греліну інсуліну, кіспептину, лептину та вісфатину у сироватці крові, у порівнянні із контрольною групою. Таким чином доведено, що іризин імітує ефекти фізичних вправ на організм [22].

Згідно результатів наукової літератури терміновий ефект впливу одноразового застосування фізичних вправ полягає у підвищенні рівня циркулюючого іризину у осіб із надлишковою масою. Максимальна концентрація спостерігається між 1 та 2 годинами після фізичних навантажень. Найбільш ефективними виявились протоколи із застосування високоінтенсивних інтервальних навантажень (HIIT) [23]. Було

показано, що у молодих (12-18 років) одноразове тренування HIIT викликало більші прирости іризину ніж MICT (тривалі вправи помірної інтенсивності), крім того зростання концентрації циркулюючого іризину зменшувалось до 35 хв після завершення вправ [24].

Відповідь організму людини на довготривалі фізичні навантаження виявилась більш варіабельною. Згідно даних наукової літератури рівень циркулюючого іризину підвищується у осіб із ожирінням та надлишковою масою тіла [25], але у осіб із нормальною масою тіла може спостерігатися зниження рівня іризину. Дослідження впливу різних програм фізичних тренувань у жінок та чоловіків на експресію гена та рівень іризину дозволили встановити специфічні особливості.

При дослідженні рівня іризину у дорослих жінок із ожирінням після аеробних вправ та високоінтенсивних інтервальних тренувань у скелетних м'язах (vastus lateralis) та плазмі встановлено, що рівень експресії іризину в скелетних м'язах значно підвищився після сеансу HIIT ($p < 0,05$), тоді як аеробні вправи не впливають на рівень іризину. Підвищення концентрації іризину в плазмі крові не спостерігалось. В іншому дослідженні 8 тижнів силових тренувань викликали зменшення рівня іризину у сироватці крові [26].

Окремо можна розглядати ефект різних видів тренувань на рівень іризину та інших активних метаболітів. Порівняльний аналіз впливу 4-х тижнів занять різними видами оздоровчих занять помірної інтенсивності (аеробні, силові та комбіновані тренування) у жінок з ожирінням виявив, що найбільші зміни у прирості рівня іризину відбуваються в групі жінок, які займались комбінованими тренуваннями (поєднання аеробних та силових вправ) [27].

Більшість досліджень ролі міокінів при ожирінні проводилась з участю жінок. Але у дослідженнях з участю чоловіків, як нормальної маси тіла так і з ожирінням, встановлено, що щоденні довготривалі фізичні вправи помірної інтенсивності протягом шести місяців викликали вірогідне зростання рівня іризину у сироватці крові, як в групі осіб з нормальною масою, так і в групі чоловіків із ожирінням. Спостерігається негативна кореляція між рівнем іризину та рівнем глюкози, інсуліну, рівня індексу HOMA-IR, як в групі чоловіків з нормальною масою тіла, так і в групі осіб із ожирінням. В крові осіб із ожирінням рівень іризину був вищим, крім того, після фізичних навантажень значно перевищував рівень цього показника в групі із нормальною масою тіла. Щомісячне вимірювання рівня іризину у сироватці дозволило встановити його зростання щомісяця, але вірогідне збільшення зареєстровано тільки після 6-го місяця фізичних занять. Так, у осіб з нормальною масою тіла іризин зріс від $87,54 \pm 6,08$ нг·мл⁻¹ до $97,39 \pm 5,67$ нг·мл⁻¹, тоді як в групі із ожирінням від $91,10 \pm 4,71$ нг·мл⁻¹ до $139,50 \pm 6,96$ нг·мл⁻¹ [28].

У літературі зустрічаються непоодинокі випадки поєднати фізичні вправи та дієти або дієтичні добавки при вивченні їх впливу на міокіни. Зокрема у дослідженні 6 місяців аеробних тренувань помірної інтенсивності на рівень цитокінів іризину та адиполіну встановлено, що вірогідний ефект виявляє поєднання фізичних тренувань та вживання водного екстра-

кту насіння плодів шиповника собачого (*rosa canina*), збагаченого поліфенолами. Причому ця тенденція стерігалась як на рівні мРНК так у жировій тканині, так і на рівні білку у сироватці крові [29].

У іншому дослідженні 4 тижні аеробних занять помірної інтенсивності (біг на тредмілі) у поєднанні з модифікованим голодуванням призводили до вірогідного збільшення у щурів як рівня експресії білку FNDC5 у литковому м'язі, так і сироваткового іризину у порівнянні із групою, яка тільки займалась бігом [30].

Іризин сприяє остеогенезу, опосередковуючи свою дію через рецептор αV integrin [31].

Результати великої кількості досліджень дозволяють стверджувати, що фізичні вправи, спрямовані на розвиток витривалості, сприяють покращенню когнітивних здібностей, особливо у людей старшого віку [32]. Встановлено, що FNDC5 підвищується під час тренувань на витривалість у гіпокампі мишей. Експресія гена *Fndc5* у нейронах регулюється PGC-1 α , а експресія *Pgc1a*/миші у мишей демонструє знижену експресію *Fndc5* у мозку. C5 у первинних кортикальних нейронах посилює експресію *Bdnf*, тоді як RNAi-опосередковане нокдаун FNDC5 знижує *Bdnf*. Важливо, що периферична доставка FNDC5 до печінки через аденовірусні вектори, що призводить до підвищення концентрації слизової оболонки крові, індукуює експресію *Bdnf* інших нейрозахисних генів у гіпокампі. У сукупності наш висновок вправи на витривалість і важливі метаболічні медіатори, PGC-1 α та FNDC5, з експресією BDNF у мозку [33].

Деякі дослідники через величезний спектр ефектів, які викликає іризин відносять його до важливих ендокринних сигналів, які регулюють метаболізм у відповідь на зміни доступності поживних речовин і потреби в енергії [34].

Висновки.

Спостерігається висока гетерогенність показників рівня мРНК та білку іризину у тканинах та крові при відповіді на фізичні навантаження. До факторів, що впливають на діапазон відповіді належать, вид тканини (сироватка, скелетні м'язи, жирові тканини), тип об'єкту, метод вимірювання (імуноферментний метод, вестерн-блоттінг, ПЛР), спрямованість, інтенсивність та тривалість фізичних навантажень.

Терміновий ефект фізичних навантажень на рівень іризину у більшості випадків у плазмі крові реєструється тільки при інтенсивних фізичних навантаженнях (наприклад HIIT).

У осіб із ожирінням, як тренуваних, так і нетренуваних, рівень іризину у плазмі крові перевищує рівень іризину у осіб із нормальною масою тіла.

Довготривалі фізичні навантаження у осіб із ожирінням викликають підвищення рівня іризину, як у чоловіків, так і жінок. Вірогідні зміни рівня іризину реєструються після 6 місяців занять. З місяця занять не викликають підвищення рівня іризину у крові. У осіб із нормальною масою тіла тренування можуть викликати зниження рівня іризину (іризинова резистентність).

У більшості досліджень зміни рівня іризину фіксували у скелетних м'язах, а не плазмі крові, що може бути пов'язано із терміном впливу фізичних вправ. Крім того, найчастіше вірогідні зміни встановлюються на рівні самого білку методом Вестерн-блоттінгу, а не на рівні мРНК.

Додаткове застосування рекомбінантного іризину призводить до покращення ліпідного профайлу та інсулінової резистентності.

Фізичні тренування, які відрізняються за спрямуванням, інтенсивністю та тривалістю фізичних навантажень, характеризуються однаправленістю впливу на рівень іризину, але відрізняються величиною приросту. HIIT викликав більш значні зміни у рівні іризину в плазмі крові, ніж аеробні вправи, комбіновані програми з використанням аеробних та силових вправ, викликають сильніші зсуви у рівні міокінів. Таким чином, характер, інтенсивність та тривалість фізичних навантажень впливають на рівень іризину у крові людини.

Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження полягають у встановленні можливості використання показників рівня іризину, як маркера що відображає масштаб впливу інтервенції (дієти, фізичних навантажень, рекомбінантного іризину) на метаболізм. Тривалість та характер фізичних навантажень, що викликають вірогідні зміни у прирості іризину, а отже й вплив на термогенез, потребують додаткового вивчення.

References / Література

1. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008;88(4):1379-406.
2. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457-65.
3. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokineome: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(10):719-29.
4. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(7):383-92.
5. Balakrishnan R, Thurmond DC. Mechanisms by Which Skeletal Muscle Myokines Ameliorate Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4636. DOI: [10.3390/ijms23094636](https://doi.org/10.3390/ijms23094636).
6. Grannell A, Kokkinos A, le Roux CW. Myokines in Appetite Control and Energy Balance. *Muscles*. 2022;1(1):26-47.
7. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC-1 α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
8. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA, et al. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules*. 2022;27(3):1118. DOI: [10.3390/molecules27031118](https://doi.org/10.3390/molecules27031118).
9. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-78.
10. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao 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):514-25.
11. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via αV Integrin Receptors. *Cell*. 2018;175(7):1756-68.e17.
12. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol*. 2014;222(1):R25-38.
13. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, 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):739-49.

14. Eckel J, editor. The Cellular Secretome and Organ Crosstalk: Academic Press; 2018. Chapter 3, Skeletal Muscle: A Novel Secretory Organ; p. 65-90.
15. D'Amuri A, Sanz JM, Lazzer S, Pišot R, Šimunič B, Biolo G, et al. Irisin Attenuates Muscle Impairment during Bed Rest through Muscle-Adipose Tissue Crosstalk. *Biology*. 2022;11(7):999.
16. Maalouf G-E, El Khoury D. Exercise-Induced Irisin, the Fat Browning Myokine, as a Potential Anticancer Agent. *Journal of Obesity*. 2019;2019:6561726.
17. Li J, Yi X, Li T, Yao T, Li D, Hu G, et al. Effects of exercise and dietary intervention on muscle, adipose tissue, and blood IRISIN levels in obese male mice and their relationship with the beigeization of white adipose tissue. *Endocr Connect*. 2022;11(3):e210625. DOI: [10.1530/EC-21-0625](https://doi.org/10.1530/EC-21-0625).
18. Chou TJ, Lu CW, Lin LY, Hsu YJ, Huang CC, Huang KC. Proteomic Analysis of Skeletal Muscle and White Adipose Tissue after Aerobic Exercise Training in High Fat Diet Induced Obese Mice. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5743. DOI: [10.3390/ijms24065743](https://doi.org/10.3390/ijms24065743).
19. Cho C, Ji M, Cho E, Yi S, Kim JG, Lee S. Chronic voluntary wheel running exercise ameliorates metabolic dysfunction via PGC-1 α expression independently of FNDC5/irisin pathway in high fat diet-induced obese mice. *J Physiol Sci*. 2023;73(1):6.
20. Gheir R, Younis RL, El-Saka MH, Emam MN, Soliman NA, El-Sayed RM, et al. Irisin improves adiposity and exercise tolerance in a rat model of postmenopausal obesity through enhancing adipocyte myogenesis. *J Physiol Biochem*. 2022;78(4):897-913.
21. Archundia-Herrera C, Macias-Cervantes M, Ruiz-Muñoz B, Vargas-Ortiz K, Kornhauser C, Perez-Vazquez V. Muscle irisin response to aerobic vs HIIT in overweight female adolescents. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:101.
22. Yuksek Ozgor B, Demiral I, Zeybek U, Celik F, Buyru F, Yeh J, et al. Effects of Irisin Compared with Exercise on Specific Metabolic and Obesity Parameters in Female Mice with Obesity. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2020;18(3):141-5.
23. Amaro Andrade P, Souza Silveira BK, Corrêa Rodrigues A, Oliveira da Silva FM, Barbosa Rosa CO, Gonçalves Alfenas RC. Effect of exercise on concentrations of irisin in overweight individuals: A systematic review. *Science & Sports*. 2018;33(2):80-9.
24. Colpitts BH, Rioux BV, Eadie AL, Brunt KR, Sénéchal M. Irisin response to acute moderate intensity exercise and high intensity interval training in youth of different obesity statuses: A randomized crossover trial. *Physiol Rep*. 2022;10(4):e15198.
25. Bernal Rivas C, Llamunao Tropa Á, Reyes Barria A, Halabi D, Pavicic F, Ehrenfeld P, et al. Effects of exercise on irisin in subjects with overweight or obesity. A systematic review of clinical studies. *Nutr Hosp*. 2022;39(6):1389-96.
26. Moienneia N, Attarzadeh Hosseini SR. Acute and chronic responses of metabolic myokine to different intensities of exercise in sedentary young women. *Obesity Medicine*. 2016;1:15-20.
27. Merawati D, Sugiharto, Susanto H, Taufiq A, Pranoto A, Amelia D, et al. Dynamic of irisin secretion change after moderate-intensity chronic physical exercise on obese female. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2023;34(4):539-547.
28. Rashid FA, Abbas HJ, Naser NA, Addai Ali H. Effect of Long-Term Moderate Physical Exercise on Irisin between Normal Weight and Obese Men. *ScientificWorldJournal*. 2020;2020:1897027. DOI: [10.1155/2020/1897027](https://doi.org/10.1155/2020/1897027).
29. Taherzadeh S, Rasoulzadeh B, Khaleghi M, Rashidipour M, Mogharnasi M, Kaeidi A. Anti-obesity effects of aerobic exercise along with Rosa canina seed extract supplementation in rats: The role of irisin and adiponin. *Obes Res Clin Pract*. 2023;17(3):218-25.
30. Fu Y, Gao Y, Wang L, Guo CJ, Liu YX, Yu L. Effects of alternate-day modified fasting combined exercise on fat reducing and the FNDC5/Irisin-UCP1 pathway. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2022;38(5):577-83.
31. Xue Y, Hu S, Chen C, He J, Sun J, Jin Y, et al. Myokine Irisin promotes osteogenesis by activating BMP/SMAD signaling via α V integrin and regulates bone mass in mice. *International Journal of Biological Sciences*. 2022;18(2):572-84.
32. Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metab*. 2012;16(6):706-22.
33. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013;18(5):649-59.
34. Townsend LK, Steinberg GR. AMPK and the Endocrine Control of Metabolism. *Endocr Rev*. 2023;00:1-24 DOI: [10.1210/endrev/bnad012](https://doi.org/10.1210/endrev/bnad012).

УЧАСТЬ ІРИЗИНУ У МЕХАНІЗМАХ ЗНИЖЕННЯ МАСИ ТІЛА ПРИ ОЖИРІННІ

Панченко Ю. М., Дроздовська С. Б.

Резюме. Окрім добре відомих основних функцій, скелетні м'язи можуть функціонувати як секреторний орган, стимулюючи скороченням вироблення та секрецію речовин, що називаються міокінами, мають широкий спектр фізіологічних ефектів та здатні регулювати гомеостаз периферичних тканин. Одним із найбільш відомих міокінів, що виробляється переважно м'язами після фізичних навантажень є іризин. Вважається, що він індукує процес перетворення білого жиру на бурий у адипоцитах з наступним збільшенням мітохондріального окислення ліпідів та зменшенням інсулінової резистентності.

Іризин почали досліджувати нещодавно, тому ще не достатньо проаналізовані основні закономірності та механізми його дії. Крім того, ефекти щодо побуріння білого жиру, отримані в експериментах на тваринах не мають чіткого підтвердження у людей.

У осіб із ожирінням, як тренуваних, так і нетренуваних, рівень іризину у плазмі крові перевищує рівень іризину у осіб із нормальною масою тіла.

У більшості досліджень терміновий ефект впливу одноразового застосування фізичних вправ полягає у підвищенні рівня циркулюючого іризину у осіб із надлишковою масою. Максимальна концентрація спостерігається між 1 та 2 годинами після фізичних навантажень. Найбільш ефективними виявились протоколи із застосування високоінтенсивних інтервальних навантажень.

Відповідь організму людини на довготривалі фізичні навантаження виявилась більш варіабельною. Довготривалі фізичні навантаження у осіб із ожирінням та надлишковою масою тіла викликають підвищення рівня циркулюючого іризину, як у чоловіків, так і жінок. Вірогідні зміни рівня іризину реєструються після 6 місяців занять. У осіб із нормальною масою тіла тренування можуть викликати зниження рівня іризину (іризинова резистентність). Висока гетерогенність показників рівня мРНК та білку іризину у тканинах та крові при відповіді на фізичні навантаження залежить від виду тканини, тип об'єкту, методу вимірювання. Фізичні навантаження, які відрізняються за спрямуванням, інтенсивністю та тривалістю, характеризуються однонаправленістю впливу на експресію іризину, але відрізняються величиною приросту.

У більшості досліджень зміни рівня іризину фіксували у скелетних м'язах, а не плазмі крові, що може бути пов'язано із терміном впливу фізичних вправ. Крім того, найчастіше вірогідні зміни встановлюються на рівні самого білку методом Вестерн-блоттингу, а не на рівні мРНК. Додаткове застосування рекомбінантного іризину призводить до покращення ліпідного профайлу та інсулінової резистентності.

Ключові слова: міокіни, іризин, ожиріння, фізичні навантаження, скелетні м'язи.

THE PARTICIPATION OF IRISIN IN THE MECHANISMS OF WEIGHT LOSS IN OBESITY

Panchenko Yu. M., Drozdovska S. B.

Abstract. In addition to the well-known basic functions, skeletal muscles can function as a secretory organ, stimulating the production and secretion of substances called myokines, which have a wide range of physiological effects and are able to regulate the homeostasis of peripheral tissues. Irisin is one of the most well-known myokines, produced mainly by muscles after physical exercise. It is believed to induce the conversion of white fat to brown fat in adipocytes, followed by an increase in mitochondrial lipid oxidation and a decrease in insulin resistance.

Irisin began to be researched recently, so the main laws and mechanisms of its action have not yet been sufficiently analyzed. In addition, the effects on the browning of white fat obtained in experiments on animals do not have clear confirmation in humans.

Obese subjects, both trained and untrained, have higher plasma irisin levels than normal-weight subjects.

In most studies, the immediate effect of a single exercise session is to increase circulating irisin levels in overweight individuals. The maximum concentration is observed between 1 and 2 hours after exercise. Protocols using high-intensity interval loads turned out to be the most effective.

The response of the human body to long-term exercise turned out to be more variable. Prolonged physical activity in obese and overweight individuals causes an increase in circulating irisin levels in both men and women. Probable changes in the level of irisin are registered after 6 months of classes. In individuals of normal body weight, exercise may cause a decrease in irisin levels (irisin resistance). The high heterogeneity of indicators of mRNA and protein irisin levels in tissues and blood in response to exercise depends on the type of tissue, type of object, and measurement method. Physical loads, which differ in direction, intensity and duration, are characterized by a unidirectional effect on the expression of irisin, but differ in the magnitude of the increase.

In most studies, changes in irisin levels were recorded in skeletal muscle, not blood plasma, which may be related to the duration of exercise exposure. Most often probable changes are established at the level of the protein itself by the method of Western blotting, and not at the level of mRNA. Additional use of recombinant irisin leads to improvement of lipid profile and insulin resistance.

Key words: myokines, irisin, obesity, physical activity, skeletal muscles.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Panchenko Yu. M.: [0009-0002-4235-0511](https://orcid.org/0009-0002-4235-0511)^{BD}

Drozdovska S. B.: [0000-0002-6211-5204](https://orcid.org/0000-0002-6211-5204)^A

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Panchenko Yulia Mykhaylivna / Панченко Юлія Михайлівна

National University of Ukraine on Physical Education and Sport / Національний університет фізичного виховання і спорту України

Ukraine, 02000, Kyiv, 1 Fizkultury str. / Адреса: Україна, 02000, м. Київ, вул. Фізкультури 1

Tel.: +380974052077 / Тел.: +380974052077

E-mail: poradun07@ukr.net

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 16.03.2023 / Стаття надійшла 16.03.2023 року
Accepted 28.08.2023 / Стаття прийнята до друку 28.08.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-80-88

UDC 616.441-006.6-018-02-07-08

Pertsov V. I.

PREDICTORS OF UNFAVORABLE COURSE OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Zaporizhzhia State Medical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

k.a.t.i.a.zim59@gmail.com

Determination of risk factors for metastasis and aggressive course of PTC is important in determining the scope of surgical treatment, namely the need for lymph node dissection in patients with this cancer.

Aim - to review the professional medical literature to determine the factors of unfavorable course of papillary thyroid carcinoma.

According to the results of studies, size of tumor larger than 1.0 cm and multifocal lesions can be considered an indicator of the aggressive course of PTC. AIT complicates the cytological diagnosis of nodal masses. A definite cause-and-effect relationship between AIT and PTC remains unclear. The basis for this relationship is the molecular, hormonal and histopathological similarity of these diseases. Galectin-3 is a regulator of normal cell proliferation, and its overexpression leads to malignant cell transformation and metastasis. The neoplastic transformation of benign