

doi : 10.52485/19986173_2022_1_130

УДК: 616.711-007.55-085.825 : 616.1

^{1,2} Кузник Б.И., ^{1,2} Давыдов С.О., ^{1,2} Гусева Е.С., ^{1,2} Смоляков Ю.Н., ¹ Степанов А.В.**ВЛИЯНИЕ КИНЕЗИТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ИРИСИНА У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;*² *Инновационная клиника «Академия здоровья», 672038, г. Чита, ул. Коханского, 13*

Цель исследования. Уточнение роли ирисина в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Исследованы 41 женщина в возрасте от 32 до 69 лет, разделенные на 2 группы. Первая группа – 16 женщин (49,8 лет (41,0; 59,0)), у которых отсутствовали выраженные нарушения в деятельности ССС (контроль). Вторая – 25 пациенток (средний возраст – 53,4 года (43,0; 62,0)) года с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения I-II функционального класса и артериальной гипертензией 2-3 степени.

Результаты. У женщин с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), по сравнению с относительно здоровыми, содержание ирисина оказалось повышенным. При однократной кинезитерапевтической нагрузке у относительно здоровых женщин содержание ирисина возрастало, тогда как у женщин с поражением ССС не изменялось или снижалось. У относительно здоровых женщин как до, так и после нагрузки обнаружены отрицательные связи между содержанием ирисина, возрастом, ИМТ, средним артериальным давлением (САД) и прямыми – с концентрацией прогестерона и динамометрией (после нагрузки), а также с частотой пульса (после нагрузки). У больных с поражением ССС, в отличие от относительно здоровых, как до, так и после нагрузки, не выявляется взаимосвязи уровня ирисина с возрастом и САД, но дополнительно к здоровым проявляются положительные связи с уровнем глюкозы, динамометрией после нагрузки и отрицательные – с числом сердечных сокращений до нагрузки.

Заключение. При физической нагрузке у относительно здоровых женщин концентрация ирисина повышается, тогда как у больных с сердечно-сосудистой патологией может как повышаться, так и понижаться. Обнаруженные корреляции укладываются в представление о назначении ирисина как гормона-сжигателя жира, обеспечивающего оптимальные условия для энергетического баланса при физической нагрузке.

Ключевые слова: Ирисин, кинезитерапия, заболевания сердечно-сосудистой системы, возраст, ИМТ, САД, прогестерон, эстроген, динамометрия

^{1,2}Kuznik B.I., ^{1,2}Davydov S.O., ^{1,2}Guseva E.S., ^{1,2}Smolyakov Y.N., ¹Stepanov A.V.**INFLUENCE OF KINESITHERAPY ON THE CONCENTRATION OF IRISIN IN WOMEN WITH CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASES**¹ *Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000;*² *Innovation Clinic "Academy of Health", 13 Kokhansky Chita, Russia, 672038*

The aim of the research. Clarification of the role of irisin in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system.

Materials and methods. 41 women aged 32 to 69 years, divided into 2 groups, were studied. The first group consisted of 16 women (49.8 years old (41.0; 59.0)), who did not have pronounced disorders in the activity of the cardiovascular system (control). The second group consisted of 25 patients (mean age 53.4 years (43.0; 62.0)) with ischemic heart disease, stable angina pectoris I-II functional class and arterial hypertension grade 2-3.

Results. Compared with relatively healthy women with a pathology of the cardiovascular system (CVS), the content of irisin was elevated. After a single kinesitherapeutic load in relatively healthy women, the irisin content increased, while in women with CVS damage, it did not change or decrease. In relatively healthy women, both before and after exercise, negative relationships were found between irisin concentration, age, BMI average arterial pressure (ABP) and positive ones with progesterone concentration and dynamometry

(after exercise), as well as with heart rate (after exercise). In patients with CVS damage, in contrast to relatively healthy ones, both before and after exercise, no correlation of irisin level with age and ABP is revealed, but in addition to healthy ones, positive correlations with glucose, dynamometry after exercise and negative with the heart rate before the load.

Conclusion. During exercise in relatively healthy women, the concentration of irisin increases, while in patients with cardiovascular pathology it can either increase or decrease. The correlations found are consistent with the idea of the appointment of irisin as a fat burner hormone that provides optimal conditions for energy balance during exercise.

Keywords: Irisin, Kinesitherapy, Diseases of the cardiovascular system, Age, BMI, SBP, Progesterone, Estrogen, Dynamometry

Не подлежит сомнению, что у лиц, занимающиеся умеренной физической нагрузкой, увеличивается продолжительность жизни, а в пожилом возрасте наблюдается улучшение ее качества [1-7]. В то же время механизм действия физических упражнений на продолжительность и качество жизни до последнего времени оставался малоисследованным.

Вместе с тем, в 2012 году в журнале «Nature» была опубликована сенсационная работа, выполненная группой ученых из Италии, Дании и США, в которой сообщалось, что при физической работе выделяется особый гормон – «сжигатель жира», названный ирисином. Вновь открытый гормон является регулятором термогенеза, ибо под его воздействием происходит переход белого жира в бурый, распад которого при физической нагрузке возмещает расход энергии [8]. Действие ирисина не ограничивается простым уничтожением жира и регуляцией липидного гомеостаза. Этот гормон стимулирует чувствительность клеток к инсулину и включает в реакцию гены, отвечающие за развитие мышечной ткани. Создается впечатление, что ирисин заменяет собой целый комплекс физических упражнений [8].

Вскоре после открытия ирисина другая группа ученых из Астонского университета (Великобритания) [9], доказала, что существует тесная связь между содержанием ирисина и длиной теломер – структурных элементов хромосом, от которых, как известно, зависит продолжительность жизни животных и человека. Полученные данные позволили прийти к заключению, что увеличение продолжительности жизни у людей, занимающихся спортом, связано с действием ирисина на теломеразу и длину теломер [10]. В дальнейшем с помощью метода масс-спектрометрии доказано, что ирисин в условиях нормы не только содержится в крови здоровых людей и животных, но и то, что его уровень значительно повышается после физической нагрузки [11].

Н. Askari et al. [12], обобщив результаты многочисленных исследований, приходят к выводу, что ирисин обладает мощными противовоспалительными, антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами. Сказанное позволяет предполагать, что в дальнейшем этот гормон займет одно из ведущих мест в терапии таких заболеваний, как инфаркт миокарда, патология почек и печени, рак, травмы легких, воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, ожирение и диабет 2 типа [12].

Вместе с тем, роль ирисина в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы еще окончательно не изучена, в связи с чем **целью** настоящего исследования стало изучение уровня ирисина в крови после физических тренировок у женщин, страдающих кардиоваскулярными заболеваниями, и без таковых.

Материалы и методы. Наши исследования проведены на 41 женщине в возрасте от 32 до 69 лет. Всех испытуемых мы разделили на 2 группы. В первую вошли 16 женщин (средний возраст 49,8 лет (41,0; 59,0)), страдающих в основном заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у которых отсутствовали выраженные нарушения в деятельности ССС (контроль), во вторую – 25 пациенток (средний возраст 53,4 года (43,0; 62,0)) года с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения I-II функционального класса и артериальной гипертензией 2-3 степени (при условии достижения целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии). У всех них определялись рост, вес, проводилась динамометрия и рассчитывался индекс массы тела (ИМТ).

Все обследуемые проходили курс кинезитерапии продолжительностью около 1 часа. Физическая нагрузка у всех пациентов была индивидуально дозированной и оптимальной для каждого пациента. В 1 группе максимальный расход энергии достигал 300 ккал за занятие. У больных второй группы с заболеваниями ССС нагрузка была более щадящей, а расход энергии не превышал 200 ккал. Физические процедуры осуществлялись на компьютеризированных линиях тренажеров (электронные блоки с питанием от сети) Technogym S.p.A., Италия.

Кровь для исследования биохимических показателей забиралась у всех женщин до и после кинезитерапии. Методом иммуноферментного анализа на аппарате «Chem Well» (США) определяли содержание ирисина с применением тест-системы фирмы Cloud Clone Corp. (США). Кроме того, глюкозооксидазным методом («Chem Well-combi», США) до и после нагрузки было установлено содержание глюкозы. Однократно до начала занятия иммунохимическим способом (аппарат «Advia Centaur», Simens Германия) изучалось содержание эстрадиола и прогестерона. У всех обследуемых до и после нагрузки подсчитывали пульс и измеряли артериальное давление.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Для описания количественных признаков определялись медианы (Me) и процентиля. Для сравнения количественных показателей использовали критерий Вилкоксона. Для оценки связи между ирисинем и другими изучаемыми показателями применен метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Наши наблюдения показали, что у больных 2 группы с заболеваниями ССС содержание ирисина повышено. Так, в первой группе его концентрация соответствовала 17,9 (9,2; 26,8) пг/мл, тогда как во второй равнялась 24,9 (16,4; 27,9) пг/мл ($p = 0,049$).

Как же могут быть интерпретированы наши данные? Данные литературы об изменениях уровня ирисина при заболеваниях сердца и сосудов весьма противоречивы. Так, ряд авторов сообщает, что при поражениях сердечно-сосудистой системы уровень ирисина снижается [13, 14, 15, 16]. В то же время, K.N. Aronis et al. [17] указывают, что у здоровых людей по уровню ирисина в крови невозможно предсказать возникновение острого коронарного синдрома. Более того, увеличение концентрации ирисина после чрескожного коронарного вмешательства у больных с ИБС, по данным K.N. Aronis et al. [17], связано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. H. Askari et al. [12], обобщив сведения, имеющиеся в литературе, пришли к выводу, что до сих пор не существует единого мнения о роли ирисина в патологии сердечно-сосудистых заболеваний. Наконец, Q Yu et al. [18] установили, что у мышей с искусственно вызванной гипертрофией сердца экспрессия ирисина в сердце и сыворотке значительно увеличивается. Не исключено, что увеличение концентрации ирисина в крови женщин группы 2 вызвано имеющейся у них гипертрофией сердца.

Несмотря на полученные нами данные, мы не склонны верить, что увеличение концентрации ирисина при поражениях сердечно-сосудистой системы является правилом. Тщательный анализ показал, что у больных этой группы содержание ирисина по отношению к группе относительно здоровых женщин было снижено у 7 и повышено у 18 пациентов. Невольно возникает предположение, что увеличение концентрации ирисина в группе больных с поражением ССС обусловлено повышенным ИМТ, который в первой группе составил 26,6 (24,0; 29,4) кг/м², во второй – 30,6 (29,1; 32,7) кг/м² ($p = 0,009$), так как жировая ткань способна довольно интенсивно продуцировать ирисин [19, 20, 21]. Однако дальнейшие наши исследования (см. табл.) это предположение опровергли. Окончательно вопрос о том, в каких ситуациях при заболеваниях сердечно-сосудистой системы наблюдается повышение, а в каких понижение концентрации ирисина требует дальнейшего изучения.

Наши наблюдения показали, что у женщин контрольной группы содержание ирисина после кинезитерапевтических воздействий значительно повышается – 17,9 (9,2; 26,8) пг/мл до нагрузки и 29,1 (18,5; 39,8) пг/мл после неё ($p = 0,004$), что соответствует данным

литературы [22, 23, 24]. В то же время у больных второй группы с поражением ССС после кинезитерапевтической процедуры концентрация ирисина практически не изменилась – 24,9 (16,4; 27,9) пг/мл до нагрузки и 21,6 (14,2; 24,9) пг/мл после ($p=0,073$).

Ранее мы указали, что во второй группе режим кинезитерапевтических процедур был щадящим и по расходу энергии значительно уступал испытуемым первой группы. Более того, в этой группе перерывы в работе на отдельных снарядах были более значительными, чем в первой группе. Все это не могло не сказаться на результатах исследования. Вполне возможно, что во второй группе интенсивность физической нагрузки у значительной части испытуемых была подпороговой, неспособной привести к увеличению концентрации ирисина.

Однако, полученные нами данные могут найти и иное объяснение. Так, в работе В. Czarkowska-Paczek et al. [25], установлено, что после однократной физической нагрузки содержание ирисина у людей или не изменялось, или даже незначительно снижалось. Вместе с тем, после острых упражнений уровень ирисина в красной мышце возрастал лишь через 3 часа после тренировки, но к этому сроку снижался в белых мышцах. Содержание ирисина в сыворотке после острых упражнений оставалось стабильным [26]. Не исключено, что концентрация ирисина после однократной физической нагрузки претерпевает двухфазные изменения: вначале в результате утилизации гормона, направленной на энергетическое обеспечение работающих мышц, его концентрация снижается и лишь по прошествии определенного срока, благодаря усиленному синтезу, его уровень повышается. Вполне возможно, что во второй группе испытуемых в большинстве случаев из-за недостаточной интенсивности нагрузки и срока исследования наблюдалась первая фаза – снижение концентрации ирисина.

В заключительной части исследования мы решили установить, какие взаимосвязи существуют в первой и второй группах испытуемых до и после принятия однократных кинезитерапевтических процедур между концентрацией ирисина и изучаемыми показателями: возрастом, ИМТ, артериальным давлением, числом сердечных сокращений, гормональным фоном и содержанием глюкозы. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Корреляционные отношения до и после физической нагрузки у всех пациентов

		Среднее давление		Пuls после нагрузки	Глюкоза	Прогестерон	Возраст	Динамометрия	ИМТ
		До нагрузки	После нагрузки						
1 группа	Ирисин до нагрузки	$r=-0,63$ $p<0,01$	$r=-0,65$ $p<0,01$			$r=0,46$ $p<0,1$	$r=-0,43$ $p<0,1$		$r=-0,48$ $p<0,1$
	Ирисин после нагрузки						$r=-0,56$ $p<0,05$		$r=-0,53$ $p<0,05$
2 группа	Ирисин до нагрузки	$r=-0,34$ $p<0,1$		$r=-0,34$ $p<0,1$		$r=0,35$ $p<0,1$		$r=0,42$ $p<0,05$	$r=-0,36$ $p<0,1$
	Ирисин после нагрузки			$r=-0,46$ $p<0,05$	$r=0,52$ $p<0,01$	$r=0,51$ $p<0,01$		$r=0,51$ $p<0,01$	

Оказалось, что между уровнем ирисина и возрастом (в 1 группе) предполагается наличие отрицательной взаимосвязи. Полученные сведения соответствуют данным, имеющимся в литературе [27, 28]. Вместе с тем, нами в 1 группе обнаружены отрицательные взаимосвязи между концентрацией ирисина и ИМТ (данные до нагрузки вероятные). В то же время большинство авторов указывает, что при метаболическом синдроме уровень ирисина возрастает, так как жировая ткань сама способна синтезировать ирисин [19, 20, 21]. И действительно, как свидетельствуют наши исследования, во второй группе, где показатель ИМТ по сравнению с 1 группой повышен, концентрация ирисина оказалась увеличенной. Мы считаем, что выявленная нами зависимость носит компенсаторный характер и направлена на снижение концентрации ирисина, ибо его значительное увеличение у тучных

людей носит неблагоприятный характер и нередко приводит к серьезным осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы [29].

Нами выявлены отрицательные взаимосвязи между содержанием ирисина и уровнем среднего АД (в первой группе – до и после нагрузки, во второй – данные до нагрузки вероятные), что соответствует сведениям, приводимым в обзорной статье M Maciołkowska et al. [30]. Кроме того, во второй группе выявлены отрицательные связи с частотой сердечных сокращений. Безусловно, эти сдвиги носят компенсаторный характер и способствует ограничению повышения АД при физической нагрузке. Наконец, предполагаются (в первой и второй группе до нагрузки) и проявляются положительные связи уровня ирисина – с концентрацией прогестерона и глюкозы (во 2 группе после нагрузки). Последнее может быть объяснено способностью ирисина уменьшать резистентность к инсулину [30, 31].

Следует особо обратить внимание, что корреляционные отношения, определяемые между изучаемыми показателями до и после физической нагрузки в 1 и 2 группах могут не совпадать. Так, у относительно здоровых женщин как до, так и после нагрузки обнаружены отрицательные связи между содержанием ирисина, возрастом, ИМТ, САД и прямыми – с концентрацией прогестерона. У больных с поражением ССС, в отличие от относительно здоровых, как до, так и после нагрузки не выявляется взаимосвязи уровня ирисина с возрастом и САД, (до нагрузки – связи предполагаемые, после – отсутствуют), но дополнительно к выявленным взаимосвязям у здоровых проявляются положительные связи с уровнем глюкозы и динамометрией (после нагрузки), и отрицательные – с числом сердечных сокращений до (связи вероятные) и после нагрузки. Данный факт требует дальнейшего тщательного изучения.

Выводы. Все представленные данные свидетельствуют о том, что у женщин с заболеваниями ССС уровень ирисина может как повышаться, так и понижаться. Причина столь неоднородных сдвигов требует дальнейшего самого тщательного изучения. Вполне возможно, что обнаруженные нами сдвиги обусловлены повышенным ИМТ, отмечаемым у обследованных нами больных с заболеваниями ССС.

При физической нагрузке у относительно здоровых женщин концентрация ирисина повышается, тогда как у больных с сердечно-сосудистой патологией может как повышаться, так и понижаться. Не исключено, что изменения уровня ирисина при физической нагрузке носят двухфазный характер (сначала повышение, а затем снижение), что определяется ее интенсивностью и временем исследования.

Нами, как у относительно здоровых женщин, так и с наличием патологии сердечно-сосудистой системы, выявлены отрицательные связи между концентрацией ирисина, возрастом, ИМТ, средним давлением и числом сердечных сокращений и положительные – с динамометрией, уровнем прогестерона и глюкозы. Обнаруженные корреляции вполне укладываются в представление о назначении ирисина как гормона сжигателя жира, обеспечивающего оптимальные условия для энергетического баланса при физической нагрузке.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Кузник Б.И. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования)

Давыдов С.О. – 20% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Гусева Е.С. – 20% (сбор данных, техническое редактирование)

Смоляков Ю.Н. – 20% (анализ и интерпретация данных, техническое редактирование)

Степанов А.В. – 10% (анализ и интерпретация данных)

Список литературы:

1. Reimers C.D., Knapp G., Reimers A.K. Does physical activity increase life expectancy? A review of the literature. *Journal of Aging Research*. 2012. 9. 243-58. doi: 10.1155/2012/243958.
2. Samitz G., Egger M., Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality. systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *International journal of epidemiology*. 2011. 40. 1382-400. doi: 10.1093/ije/dyr112.
3. Warburton D., Charlesworth S., Ivey A., Nettlefold L., Bredin S. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults, *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2010. 7. 7-39. doi: 10.1186/1479-5868-7-39.
4. Gremeaux V., Gayda M., Lepers R., Sosner P., Juneau M., Nigam A. Exercise and longevity. *Maturitas*. 2012. 73 (4). 312-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.09.012.
5. Miyakoshi N. Aging and homeostasis. Prevention and treatment of locomotive syndrome. *Clin Calcium*. 2017. 27 (7). 1013-20. doi: CliCa170710131020.
6. Kettunen J.A., Kujala U.M., Kaprio J., Bäckmand H., Peltonen M., Eriksson J.G., Sarna S. All-cause and disease-specific mortality among male, former elite athletes. an average 50-year follow-up. *Br J Sports Med*. 2015. 49 (13). 893-7. doi: 10.1136/bjsports-2013-093347.
7. Степанов А.В., Давыдов С.О., Кузник Б.И., Гусева Е.С., Смоляков Ю.Н. Влияние умеренной физической нагрузки на концентрацию адгезивной молекулы JAM-A, эстрогена, прогестерона, пролактина и липидный обмен у женщин, страдающих гипертонической болезнью. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019. (4). 122-127.
8. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Kajimura S. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012. 481 (7382). 463-8. doi: 10.1038/nature10777.
9. Rana K.S., Arif M., Hill E.J., Aldred S., Nagel D.A., Nevill A., Brown J.E. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age*. 2014. 36 (2). 995-1001. doi: 10.1007/s11357-014-9620-9.
10. Song H., Xu J., Lv N., Zhang Y., Wu F., Li H., Fang X. Irisin reverses platelet derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cells phenotype modulation through STAT3 signaling pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016. 479 (2). 139-145. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.052.
11. Jedrychowski M.P., Wrann C.D., Paulo J.A., Gerber K.K., Szpyt J., Robinson M.M., Spiegelman B.M. Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell metabolism*. 2015. 22 (4). 734-40. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.001.
12. Askari H., Rajani S.F., Poorebrahim M., Haghi-Aminjan H., Raeis-Abdollahi E., Abdollahi M. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis. An introductory review. *Pharmacological research*. 2018. 129. 44-55. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.012.
13. Emanuele E., Minoretti P., Pareja-Galeano H., Sanchis-Gomar F., Garatachea N., Lucia A. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *The American journal of medicine*. 2014. 127 (9). 888-90. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.025.
14. Icli A., Cure E., Cumhur Cure M., Uslu A.U., Balta S., Arslan S., Sakiz D., Kucuk A. Novel myokine. Irisin may be an independent predictor for subclinic atherosclerosis in Behçet's disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2016. 64 (4). 875-81. doi: 10.1136/jim-2015-000044.
15. Lee M.J., Lee S.A., Nam B.Y., Park S., Lee S.H., Ryu H.J., Park J.T. Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients // *Atherosclerosis*. 2015. 242 (2). 476-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.002.
16. Wu H., Guo P., Jin Z., Li X., Yang X., Tang C., Wang Y., Ke J. Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke. *Cytokine*. 2018. 122. 154303. doi: 10.1016/j.cyto.2018.02.017.
17. Aronis K.N., Moreno M., Polyzos S.A., Moreno-Navarrete J.M., Ricart W., Delgado E., Spiro Iii A. Circulating irisin levels and coronary heart disease. association with future acute coronary

- syndrome and major adverse cardiovascular events. *International Journal of Obesity*. 2015. 39 (1). 156-61. doi: 10.1038/ijo.2014.101.
18. Yu Q., Kou W., Xu X., Zhou S., Luan P., Xu X., Li H., Zhuang J., Wang J., Zhao Y., Xu Y., Peng W. FNDC5/Irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Clinical Science*. 2019. 133 (5). 611-27. doi: 10.1042/CS20190016.
 19. Pardo M., Crujeiras A.B., Amil M. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int. J. Endocrinol*. 2014. doi: 10.1155/2014/857270.
 20. Park K.H., Zaichenko L., Peter P., Davis C.R., Crowell J.A., Mantzoros C.S. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014. 63 (2). 233-41. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.011.
 21. Fukushima Y., Kurose S., Shinno H., Thu T., Cao H., Takao N., Kimura Y. Effects of Body Weight Reduction on Serum Irisin and Metabolic Parameters in Obese Subjects. *Diabetes & metabolism journal*. 2016. 40 (5). 386-95. doi: 10.4093/dmj.2016.40.5.386.
 22. Daskalopoulou S.S., Cooke A.B., Yessica-Haydee Y.H., Mutter A.F., Filippaios A., Mesfum E.T., Mantzoros C.S. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur. J. Endocrinol*. 2014. 171 (3). 343-52. doi: 10.1530/EJE-14-0204.
 23. Norheim F., Langleite T.M., Hjorth M., Holen T., Kielland A., Stadheim H.K., Drevon C.A. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS journal*. 2014. 281 (3). 739-49. doi: 10.1111/febs.12619.
 24. Tsuchiya Y., Ando D., Takamatsu K., Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*. 2015. 64 (9). 1042-50. doi: 10.1016/j.metabol.2015.05.010.
 25. Czarkowska-Paczek B., Zendzian-Piotrowska M., Gala K., Sobol M., Paczek L. One session of exercise or endurance training does not influence serum levels of irisin in rats. *J. Physiol. Pharmacol*. 2014. 65 (3). 449-54.
 26. Hecksteden A, Wegmann M., Steffen A., Kraushaar J., Morsch A., Ruppenthal S., Meyer T. Irisin and exercise training in humans – Results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*. 2013. 11 (1). 235. doi: 10.1186/1741-7015-11-235.
 27. Ateş İ., Altay M., Topçuoğlu C., Yılmaz F.M. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case-control study. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016. 60 (2). 95-100. doi: 10.1590/2359-3997000000077.
 28. Tanisawa K., Taniguchi H., Sun X., Ito T., Cao Z.B., Sakamoto S., Higuchi M. Common single nucleotide polymorphisms in the FNDC5 gene are associated with glucose metabolism but do not affect serum irisin levels in Japanese men with low fitness levels. *Metabolism*. 2014. 63 (4). 574-83. doi: 10.1016/j.metabol.2014.01.005.
 29. Panagiotou G., Mu L., Na B., Mukamal K.J., Mantzoros C.S. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014. 63 (10). 1265-71. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.001.
 30. Maciorkowska M, Musiałowska D, Małyżko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2019. 28 (11). 1571-5. doi: 10.17219/acem/104551.
 31. Löffler D., Müller U., Scheuermann K., Friebe D., Gesing J., Bielitz J., Körner A. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. 100 (4). 1289-99. doi: 10.1210/jc.2014-2932.

References:

1. Reimers C.D., Knapp G., Reimers A.K. Does physical activity increase life expectancy? A review of the literature. *Journal of Aging Research*. 2012. 9. 243-58. doi: 10.1155/2012/243958.

2. Samitz G., Egger M., Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality. systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *International journal of epidemiology*. 2011. 40. 1382-400. doi: 10.1093/ije/dyr112.
3. Warburton D., Charlesworth S., Ivey A., Nettlefold L., Bredin S. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults, *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2010. 7. 7-39. doi: 10.1186/1479-5868-7-39.
4. Gremeaux V., Gayda M., Lepers R., Sosner P., Juneau M., Nigam A. Exercise and longevity. *Maturitas*. 2012. 73 (4). 312-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.09.012.
5. Miyakoshi N. Aging and homeostasis. Prevention and treatment of locomotive syndrome. *Clin Calcium*. 2017. 27 (7). 1013-20. doi: CliCa170710131020.
6. Kettunen J.A., Kujala U.M., Kaprio J., Bäckmand H., Peltonen M., Eriksson J.G., Sarna S. All-cause and disease-specific mortality among male, former elite athletes. an average 50-year follow-up. *Br J Sports Med*. 2015. 49 (13). 893-7. doi: 10.1136/bjsports-2013-093347.
7. Stepanov A.V., Davydov S.O., Kuznik B.I., Guseva E.S., Smolyakov Y.N. The influence of moderate physical exercise on concentration of junctional adhesion molecules jam-a, estrogen, progesterone, prolactin and lipid metabolism in women with essential hypertension. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2019. (4). 122-127.
8. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Kajimura S. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012. 481 (7382). 463-8. doi: 10.1038/nature10777.
9. Rana K.S., Arif M., Hill E.J., Aldred S., Nagel D.A., Nevill A., Brown J.E. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age*. 2014. 36 (2). 995-1001. doi: 10.1007/s11357-014-9620-9.
10. Song H., Xu J., Lv N., Zhang Y., Wu F., Li H., Fang X. Irisin reverses platelet derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cells phenotype modulation through STAT3 signaling pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016. 479 (2). 139-145. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.052.
11. Jedrychowski M.P., Wrann C.D., Paulo J.A., Gerber K.K., Szpyt J., Robinson M.M., Spiegelman B.M. Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell metabolism*. 2015. 22 (4). 734-40. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.001.
12. Askari H., Rajani S.F., Poorebrahim M., Haghi-Aminjan H., Raeis-Abdollahi E., Abdollahi M. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis. An introductory review. *Pharmacological research*. 2018. 129. 44-55. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.012.
13. Emanuele E., Minoretta P., Pareja-Galeano H., Sanchis-Gomar F., Garatachea N., Lucia A. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *The American journal of medicine*. 2014. 127 (9). 888-90. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.025.
14. Icli A., Cure E., Cumhur Cure M., Uslu A.U., Balta S., Arslan S., Sakiz D., Kucuk A. Novel myokine. Irisin may be an independent predictor for subclinic atherosclerosis in Behçet's disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2016. 64 (4). 875-81. doi: 10.1136/jim-2015-000044.
15. Lee M.J., Lee S.A., Nam B.Y., Park S., Lee S.H., Ryu H.J., Park J.T. Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients // *Atherosclerosis*. 2015. 242 (2). 476-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.002.
16. Wu H., Guo P., Jin Z., Li X., Yang X., Tang C., Wang Y., Ke J. Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke. *Cytokine*. 2018. 122. 154303. doi: 10.1016/j.cyto.2018.02.017.
17. Aronis K.N., Moreno M., Polyzos S.A., Moreno-Navarrete J.M., Ricart W., Delgado E., Spiro Iii A. Circulating irisin levels and coronary heart disease. association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *International Journal of Obesity*. 2015. 39 (1). 156-61. doi: 10.1038/ijo.2014.101.

18. Yu Q., Kou W., Xu X., Zhou S., Luan P., Xu X., Li H., Zhuang J., Wang J., Zhao Y., Xu Y., Peng W. FNDC5/Irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Clinical Science*. 2019. 133 (5). 611-27. doi: 10.1042/CS20190016.
19. Pardo M., Crujeiras A.B., Amil M. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int. J. Endocrinol.* 2014. doi: 10.1155/2014/857270.
20. Park K.H., Zaichenko L., Peter P., Davis C.R., Crowell J.A., Mantzoros C.S. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014. 63 (2). 233-41. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.011.
21. Fukushima Y., Kurose S., Shinno H., Thu T., Cao H., Takao N., Kimura Y. Effects of Body Weight Reduction on Serum Irisin and Metabolic Parameters in Obese Subjects. *Diabetes & metabolism journal*. 2016. 40 (5). 386-95. doi: 10.4093/dmj.2016.40.5.386.
22. Daskalopoulou S.S., Cooke A.B., Yessica-Haydee Y.H., Mutter A.F., Filippaios A., Mesfum E.T., Mantzoros C.S. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. 171 (3). 343-52. doi: 10.1530/EJE-14-0204.
23. Norheim F., Langlete T.M., Hjorth M., Holen T., Kielland A., Stadheim H.K., Drevon C.A. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS journal*. 2014. 281 (3). 739-49. doi: 10.1111/febs.12619.
24. Tsuchiya Y., Ando D., Takamatsu K., Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*. 2015. 64 (9). 1042-50. doi: 10.1016/j.metabol.2015.05.010.
25. Czarkowska-Paczek B., Zendzian-Piotrowska M., Gala K., Sobol M., Paczek L. One session of exercise or endurance training does not influence serum levels of irisin in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014. 65 (3). 449-54.
26. Hecksteden A, Wegmann M., Steffen A., Kraushaar J., Morsch A., Ruppenthal S., Meyer T. Irisin and exercise training in humans – Results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*. 2013. 11 (1). 235. doi: 10.1186/1741-7015-11-235.
27. Ateş İ., Altay M., Topçuoğlu C., Yılmaz F.M. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case-control study. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016. 60 (2). 95-100. doi: 10.1590/2359-3997000000077.
28. Tanisawa K., Taniguchi H., Sun X., Ito T., Cao Z.B., Sakamoto S., Higuchi M. Common single nucleotide polymorphisms in the FNDC5 gene are associated with glucose metabolism but do not affect serum irisin levels in Japanese men with low fitness levels. *Metabolism*. 2014. 63 (4). 574-83. doi: 10.1016/j.metabol.2014.01.005.
29. Panagiotou G., Mu L., Na B., Mukamal K.J., Mantzoros C.S. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014. 63 (10). 1265-71. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.001.
30. Maciorkowska M., Musiałowska D., Małyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2019. 28 (11). 1571-5. doi: 10.17219/acem/104551.
31. Löffler D., Müller U., Scheuermann K., Friebe D., Gesing J., Bielitz J., Körner A.. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. 100 (4). 1289-99. doi: 10.1210/jc.2014-2932.