

Petrusenko N.A., Nikitina V.P., Spiridonova D.A., Kecheryukova M.M. // Modern problems of science and education. - 2019. - No. 3.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28981> (date of access: 04/26/2021).

4. Duruisseaux M, Esteller M. Lung cancer epigenetics: From knowledge to applications. *Semin Cancer Biol.* 2018 Aug;51:116-128. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.09.005.

5. Erdem J.S., Skuag V., Bakke P., Guls-vik A., Haugen A., Zienoldiny S. Mutations in TP53 increase the risk of SOX2 copy number alterations and silencing of TP53 reduces SOX2 expression in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:28. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2061-3>.

6. Fukazawa T., Guo M., Ishida N., Yamatsuji T., Takaoka M., Yokota E., Haisa M., Miyake N., Ikeda T., Okui T., et al. SOX2 suppresses CDKN1A to sustain growth of lung squamous cell carcinoma. *Sci. Rep.* 2016;6:20113. doi: 10.1038/srep20113.

7. Gamazon E.R., Stranger B.E. The Impact of Human Copy Number Variation on Gene Expression. *Brief. Funct. Genom.* 2015;14:352-357. doi: 10.1093/bfpp/elv017.

8. Hokari S., Tamura Y., Kaneda A., et al. Comparative analysis of TTF-1 binding DNA regions in small-cell lung cancer and non-small-cell lung cancer. *Mol. Oncol.* 2020;14(2):277-293. doi:10.1002/1878-0261.12608.

9. Jabs V, Edlund K, König H, Grinberg M, Madjar K, Rahnenführer J, Ekman S, Bergkvist M, Holmberg L, Ickstadt K, Botling J, Hengstler JG, Mücke P. Integrative analysis of genome-wide gene copy number changes and gene expression in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2017 Nov 7;12(11):e0187246. doi: 10.1371/journal.pone.0187246.

10. Klein AM, de Queiroz RM, Venkatesh D, Prives C. The roles and regulation of MDM2 and MDMX: it is not just about p53. *Genes Dev.* 2021;35(9-10):575-601. doi:10.1101/gad.347872.120.

11. Lakshmanachetty S, Balaiya V, High WA, Koster MI. Loss of TP63 Promotes the Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by Activating MAPK and STAT3 Signaling. *Mol. Cancer Res.* 2019;17(6):1279-1293. doi:10.1158/1541-7786.MCR-18-1355.

12. Li Q., Liu F., Zhang Y., Fu L., Wang C., Chen X., Guan S., Meng X. Association of SOX2 and Nestin DNA amplification and protein expression with clinical features and overall survival in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7:34520-34531. doi: 10.18632/oncotarget.9145.

13. Martell K, McIntyre JB, Kornaga EN, Chan AMY, Phan T, Köbel M, Enwere EK, Dean ML, Ghatage P, Lees-Miller SP, Doll CM. PIK-3CA mutation and CNV status and post-chemo-

radiotherapy survival in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2020 Sep;158(3):776-784. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.06.506.

14. Potempa M., Jonczyk P., Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2014;10:199-211.

15. Rooney M., Devarakonda S., Govindan R. Genomics of squamous cell lung cancer. *Oncologist.* 2013;18:707-716. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0063.

16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30.

17. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat. Genet.* 2018;50:1212-1218. doi: 10.1038/s41588-018-0202-0.

18. Wei XW, Gao X, Zhang XC, Yang JJ, Chen ZH, Wu YL, Zhou Q. Mutational landscape and characteristics of ERBB2 in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(6):1512-1521. doi:10.1111/1759-7714.13419.

19. Yang Y, Lu T, Li Z, Lu S. FGFR1 regulates proliferation and metastasis by targeting CCND1 in FGFR1 amplified lung cancer. *Cell Adh Migr.* 2020;14(1):82-95. doi:10.1080/19336918.2020.1766308.

20. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016 Jun;5(3):288-300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07.

А.А. Никанорова, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова, Н.Н. Готовцев, Г.П. Романов, А.В. Соловьев, С.С. Кузьмина, Н.Н. Сазонов, С.А. Федорова

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ УРОВНЕЙ ИРИСИНА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.04

УДК 577.17

Проведен сравнительный анализ средних уровней ирисина между женщинами и мужчинами (с нормальным весом и ожирением) для оценки полового диморфизма. В исследованной нами выборке якутов половой диморфизм обнаружен в группе лиц с нормальным весом: уровни ирисина были значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами. Сравнительный анализ уровней ирисина в расширенной выборке обнаружил статистически значимый половой диморфизм только в группе лиц с ожирением, в группе лиц с нормальным весом половых отличий не было обнаружено. Таким образом, выявлено влияние ожирения на половой диморфизм.

Ключевые слова: ирисин, ожирение, жировая ткань, популяция якутов.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **НИКАНОРОВА Алена Афанасьевна** — м.н.с., nikanorova.alena@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** — к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** — к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., pshennikovavera@mail.ru, **ГОТОВЦЕВ Ньургун Наумович** — н.с., Donzcrew@mail.ru.

Институт естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск: **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** — н.с., grromanov@gmail.com, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** — к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, **КУЗЬМИНА Саргулана Семеновна** — к.б.н., доцент, sskuzmina@bk.ru, **САЗОНОВ Николай Никитич** — д.б.н., проф., nn.sazonov@s-vfu.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** — д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб., sardaanafedorova@mail.ru.

The aim of this study is to conduct a comparative analysis of average irisin levels between female and male populations (with normal weight and obese) to assess sexual dimorphism. In the sample of Yakuts studied, sexual dimorphism was found in the group of people with normal weight: irisin levels were significantly higher in women compared with men. The comparative analysis of irisin levels in an expanded sample revealed statistically significant sexual dimorphism, only in a sample of obese individuals, no sexual differences were found in a sample of individuals with normal weight. Thus, the influence of obesity on sexual dimorphism was revealed.

Keywords: irisin, obesity, adipose tissue, Yakut population.

Введение. В течение предыдущего десятилетия жировая ткань и скелетные мышцы были признаны как эндокринные органы, секретирующие гормоны, называемые адипокинами и миокинами соответственно. В настоящее время считается, что существует определенная связь между мышцами и жировой тканью [24], которая может иметь решающее значение для регуляции массы тела и метаболизма, но

специфические метаболические пути и медиаторы остаются неясными [12]. Ирисин представляет собой короткоживущий миокин и вырабатывается путем протеолитического расщепления белка, содержащего домен фибронектина III типа (FNDC5) в ответ на активацию гамма-коактиватора 1 альфа-рецептора, активируемого пероксисомой-пролифератором (PGC-1 α) [1]. Хотя ирисин в первую очередь

известен как миокин, он также может быть адипомиокином, так как продуцируется в адипоцитах [1]. Известно несколько факторов, влияющих на уровни ирисина, циркулирующего в крови. Это физическая активность и заболевания, такие как ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2).

Ирисин в основном вырабатывается скелетными мышцами во время аэробных упражнений (бег, плавание и тренировки на беговой дорожке) [19-23, 33]. При интенсивных физических нагрузках увеличение концентрации ирисина происходит после 30-60 мин [23], но после 90 мин тренировок уровни ирисина уже не повышаются [2]. Кроме того, длительные тренировки приводят к общему снижению уровня циркулирующего ирисина, поэтому у спортсменов наблюдаются довольно низкие уровни, по сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни [5].

Вместе с тем, ирисин может вырабатываться адипоцитами, и многочисленные исследования показывают, что уровни ирисина, циркулирующего в крови, значимо выше при ожирении и в преддиабетическом состоянии [13, 15, 16, 18, 25, 31]. Считается, что при ожирении и в преддиабетическом состоянии ирисин может быть вовлечен в общие циклы компенсаторных механизмов, при которых регистрируемое повышенное количество ирисина объясняется его усиленной секрецией в попытке увеличить расход энергии за счет браунинга белой жировой ткани или других, пока не идентифицированных эффектов в скелетных мышцах [4, 23, 28]. Sesti и др. [27] предположили, что при ожирении повышенный уровень ирисина представляет собой адаптивный механизм для сохранения β -клеток от перегрузки и может компенсировать нарушенную чувствительность к инсулину. Однако при СД2 уровни ирисина начинают со временем снижаться и в стадии декомпенсации становятся значительно ниже, чем у лиц без диабета [4, 14, 34]. Вероятно, данная закономерность связана с дисфункцией β -клеток из-за истощения их адаптивных способностей к инсулинорезистентности [3, 9].

Открытым вопросом остается половой диморфизм уровней ирисина, так как имеются много противоречивых результатов. Часть исследований не обнаруживают различий в уровнях ирисина между мужчинами и женщинами [4, 5, 10-13, 21, 34]. Однако в некоторых исследованиях ав-

торы наблюдали небольшой половой диморфизм, где у женщин отмечались повышенные уровни ирисина, в отличие от мужчин [2, 6-8, 30, 32].

В связи с этим **целью** данного исследования является проведение сравнительного анализа средних уровней ирисина между женщинами и мужчинами (с нормальным весом и ожирением) для оценки полового диморфизма.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 279 якутов: 185 женщин и 94 мужчины (средний возраст составил $19,8 \pm 2,03$ года). На момент исследования никто из участников не предъявлял жалобы на состояние здоровья. Все участники заполнили анкету, в которой указали свой пол, этническую принадлежность и возраст, и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем г. Якутск, Россия (протокол № 16 от 13 декабря 2014 г.).

У всех участников были измерены антропометрические параметры (масса тела в килограммах, рост в сантиметрах) стандартизированными методами. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления массы тела на квадрат роста. Выборка была разделена на три группы согласно категориям ИМТ [29]: дефицит веса ($\leq 18,49$ кг/м²), нормальный вес ($18,5-24,99$ кг/м²) и избыточный вес/ожирение (≥ 25 кг/м²).

Уровни ирисина в плазме крови натощак (мкг/мл) определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) «Irisin ELISA BioVendor» (BioVendor – Laboratorni medicina A.S., Чехия). Концентрацию ирисина в образцах измеряли при длине волны 450 нм на считывающем устройстве VICTOR X5 Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer Inc., США).

Для проведения сравнительного анализа основной поиск подходящих исследований был проведен в электронных базах данных PubMed-Medline. Были использованы следующие строки поиска: «irisin AND obesity OR body mass index OR BMI

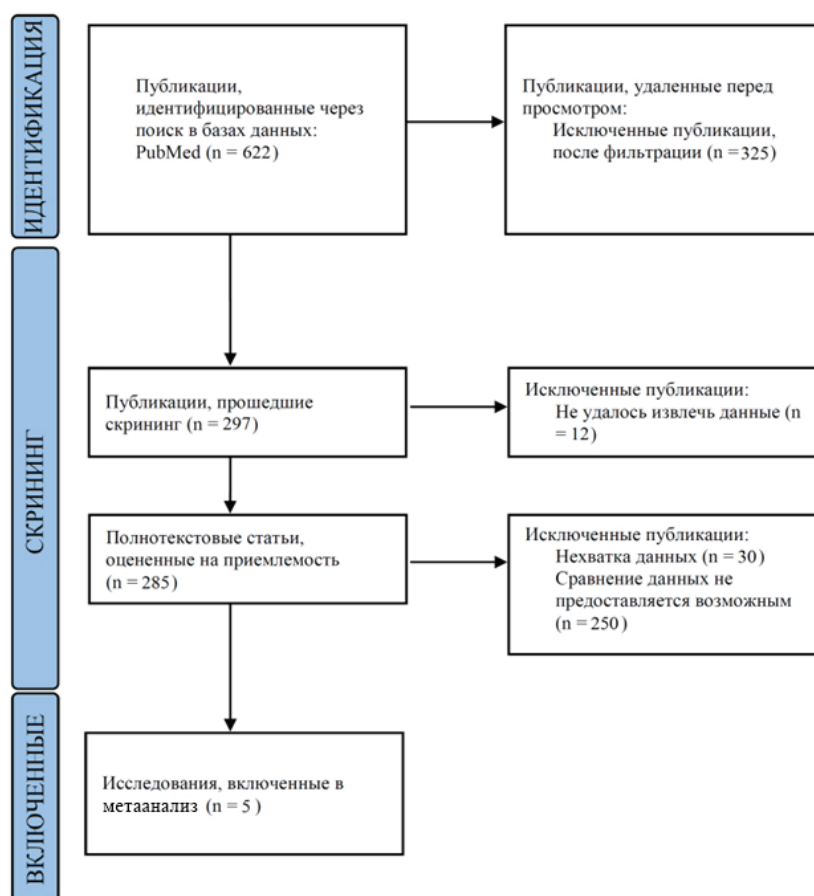


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций для сравнительного анализа. Представление процесса, с помощью которого соответствующие исследования были извлечены из баз данных, отобраны или исключены (PRISMA) [35]

AND sex differences». Последний поиск был проведен 04.06.2022. Подробная информация о каждом включенном исследовании была собрана в предварительно разработанной форме. Таким образом, данные собирались следующим образом: первый автор, дата публикации, сыворотка или плазма крови, возраст участников, единица измерения (мкг/мл или нг/мл), производитель ИФА-набора, место проведения исследования, размер выборки, уровни ирисина в сыворотке/плазме крови (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Сравнительный анализ проводили с использованием программного обеспечения The RevMan 5.3 (The Cochrane Collaboration, Великобритания). Разница уровней ирисина в крови между женщинами и мужчинами оценивалась с помощью общей

обратной дисперсии. Гетерогенность была оценена с помощью критерия Q на основе анализа χ^2 -квадрат и статистического критерия I² (значение $p < 0,10$ обозначало значимость). Критерии включения исследований в настоящий анализ были следующими: исследования должны были быть контролируемые, перекрестными, проспективными или клиническими, исследования должны были изучать уровни ирисина в сыворотке/плазме крови у мужчин и женщин в возрасте от 18 лет с нормальным весом ($18,2-24,9 \text{ кг/м}^2$) и/или с ожирением ($>30 \text{ кг/м}^2$). Критерии исключения: исследования с участниками в возрасте меньше 18 лет, исследования с больными индивидами, исследования in vivo и in vitro, обзорные публикации, исследования на лабораторных животных, отсутствие достаточной информации

о концентрациях ирисина, отсутствие данных об ИМТ, дублирующее исследование.

Поиск литературы в электронных базах данных выявил 622 публикации. После применения разных фильтров (типы публикаций) 325 статей были исключены. Были рассмотрены 297 статей, и это привело к исключению 292 статей. В итоге 5 публикаций [4, 8, 10, 17, 34], соответствующие критериям, были включены в окончательный анализ (рис. 1).

Полученные данные были проанализированы с помощью программы Statistica 13.5 (TIBCO Software Inc., США). Значения $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми. Количественные результаты представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения. Для проверки нормального распределения был проведен тест

Таблица 1

Характеристика выборки по полу и ИМТ

Параметры	Дефицит веса (n = 36)		p ¹	Нормальный вес (n = 214)		p ²	Избыток веса/ожирение (n = 29)		p ¹
	Ж (n = 25)	М (n = 11)		Ж (n = 144)	М (n = 70)		Ж (n = 16)	М (n = 13)	
Вес (кг)	44,88 $\pm$ 3,71	50,45 $\pm$ 3,42	0,01	55,53 $\pm$ 5,8	66,19 $\pm$ 7,44	0,01	72,75 $\pm$ 11,13	81,46 $\pm$ 8,3	0,01
Рост (см)	160,24 $\pm$ 5,14	170,36 $\pm$ 5,89	0,01	160,92 $\pm$ 6,03	173,33 $\pm$ 5,98	0,01	162,19 $\pm$ 4,96	174,69 $\pm$ 6,64	0,01
ИМТ (кг/м ²)	17,45 $\pm$ 0,73	17,39 $\pm$ 0,91	0,868	21,42 $\pm$ 1,62	22 $\pm$ 1,89	0,03	27,56 $\pm$ 2,88	26,64 $\pm$ 1,49	0,539
Ирисин (мкг/мл)	7,88 $\pm$ 1,96	8,52 $\pm$ 2,64	0,904	8,42 $\pm$ 2,92	7,51 $\pm$ 1,61	0,02	8,27 $\pm$ 1,96	8,48 $\pm$ 2,16	0,965

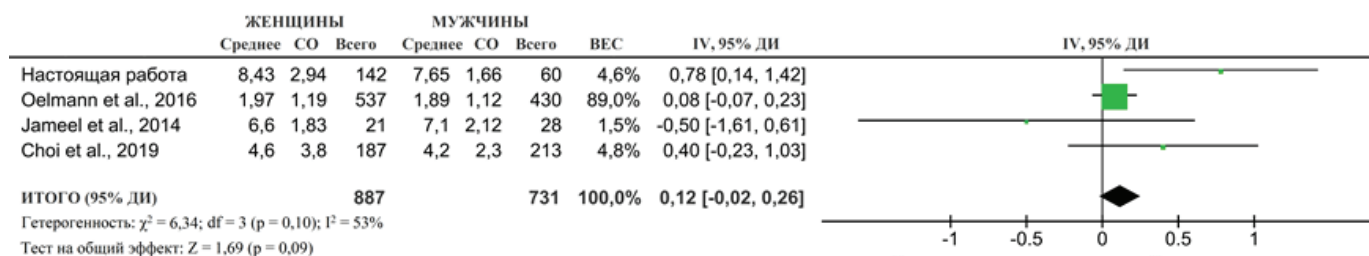
Примечание. ¹ - сравнительный анализ был проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни; ² - сравнительный анализ был проведен с использованием t-теста Стьюдента; Ж – женщины; М – мужчины. Данные представлены как среднее $\pm$ станд.откл.

Таблица 2

Характеристика публикаций, включенных в сравнительный анализ

№	Первый автор исследования, год	Сыворотка или плазма	Возраст, лет	Ед. измерения	Производитель	Страна	n	Женщины, мкг/мл	n	Мужчины, мкг/мл
1-я группа										
1	Настоящая работа	Плазма	19-30	мкг/мл	BioVendor, Республика Чехия	Россия	142	8,43±2,94	60	7,65±1,66
2	Jameel et al., 2014 [34]	Плазма	34-39	мкг/мл	AdipoGenen, Швейцария	Австралия	21	6,6±1,83	28	7,1±2,12
3	Oelmann et al., 2016 [10]	Плазма	40-61	мкг/мл	AdipoGenen, Швейцария	Германия	537	1,97±1,19	430	1,89±1,12
4	Choi et al., 2019 [4]	Сыворотка	51-66	мкг/мл	BioVendor, Республика Чехия	Ю.Корея	187	4,6±3,8	213	4,2±2,3
Всего							N=887		N=731	
2-я группа										
5	D’Amuri et al., 2022 [8]	Плазма	37.2 ± 9.1	мкг/мл	AdipoGenen, Швейцария	Италия	7	6,48 ±1,96	9	4,76 ±1,25
6	Klangjareonchai et al., 2014 [17]	Сыворотка	58-64	мкг/мл	AdipoGenen, Швейцария	Таиланд	73	3,08+1,03	25	2,67±0,6
7	Choi et al., 2019 [4]	Сыворотка	51-66	мкг/мл	BioVendor, Республика Чехия	Германия	200	4,4 ±2	200	4,3 ±1,8
Всего							N=280		N=234	

а



б

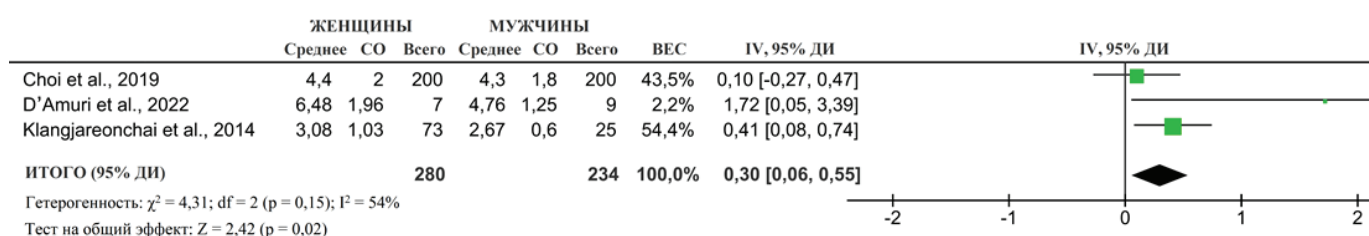


Рис. 2. Сравнительный анализ средних уровней ирисина между женщинами и мужчинами: а – 1-я группа, б – 2-я группа

Колмогорова-Смирнова, и исследована однородность данных. Сравнительный анализ в трех группах ИМТ между мужчинами и женщинами был проведен с помощью U-критерия Манна-Уитни для групп «Дефицит веса» и «Избыток веса/ожирение» и с помощью t-критерия Стьюдента для группы «Нормальный вес».

Результаты и обсуждение. Средний уровень ирисина в плазме крови у женщин составил $8,33 \pm 2,74$ мкг/мл, у мужчин – $7,76 \pm 1,86$ мкг/мл. В табл. 1 представлены характеристики для всей выборки ($n=279$), стратифицированной по ИМТ (дефицит веса, нормальный вес, избыток веса/ожирение) и по полу (женщины и мужчины). Мужчины демонстрировали значительно более высокие показатели веса и роста, чем женщины ($p=0,01$), во всех трех группах. У мужчин в группе «нормальный вес» ИМТ был значительно выше, чем у женщин ($p=0,03$), но в группах «дефицит веса» и «избыток веса/ожирение» таких различий не было обнаружено. Уровень циркулирующего в крови ирисина в группе «нормальный вес» был значительно выше у женщин ($8,42 \pm 2,92$ мкг/мл) по сравнению с мужчинами ($7,5 \pm 1,61$ мкг/мл; $p=0,02$).

Для верификации обнаруженного нами полового диморфизма в уровнях ирисина мы провели сравнительный анализ с привлечением данных литературы. Всего в сравнительный анализ включено 2132 индивида, размеры выборок варьировали от 7 до 537 в отдельных исследованиях. Все исследования были опублико-

ваны в период с 2014 по 2022 г. Возраст участников варьировал от 18 до 61 года. Метаанализ проводился для двух разных групп по ИМТ: в 1-ю группу вошли лица с нормальным весом ($18,5-24,9$ кг/м²), 2-ю – лица с ожирением разной степени (>30 кг/м²). Подробные характеристики данных исследований приведены в табл. 2.

Сравнительный анализ у лиц с нормальным весом показал, что имеется тенденция к повышению уровня ирисина у женщин ($p=0,09$) (рис. 2, а), гетерогенность в данной группе была средней ($I^2=53\%$). Более сильные ($p=0,02$) половые отличия были обнаружены в группе лиц с ожирением 1-й и 2-й степени, где средние уровни ирисина были значительно выше у женщин, чем у мужчин, степень гетерогенности также была средней ($I^2=54\%$) (рис. 2, б).

Полученные результаты в расширенной выборке лиц с нормальным весом, вероятно, свидетельствуют о присутствии незначительного полового диморфизма в уровнях ирисина при нормальном весе. При ожирении разной степени тяжести этот половой диморфизм углубляется, что свидетельствует о роли ирисина как адипокина, так как именно у адипокинов, секретируемых жировой тканью, имеется четкий половой диморфизм. Например, у женщин в отличие от мужчин, регистрируются более высокие уровни адипонектина, лептина и висфатина [26]. Обнаруженный нами половой диморфизм в уровнях ирисина у якутов с нормальным весом может быть связан с большим содержа-

нием жировой ткани при нормальном ИМТ, однако это требует дальнейших исследований.

Заключение. В популяции якутов среди группы лиц с нормальным весом были обнаружены половые различия в уровнях ирисина, где уровень ирисина был значительно выше у женщин ($8,42 \pm 2,92$ мкг/мл) по сравнению с мужчинами ($7,51 \pm 1,61$ мкг/мл; $p=0,02$). Анализ уровней ирисина у 2132 чел. обнаружил статистически значимый половой диморфизм: уровни ирисина были выше у женщин по сравнению с мужчинами в выборке лиц с ожирением ($p=0,02$). В выборке лиц с нормальным весом половых отличий не было обнаружено ($p=0,09$). Таким образом, выявлено, что половой диморфизм в уровнях ирисина проявляется с ожирением.

Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)» и госзадания Министрства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016).

Литература

1. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis / Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P. [et al.] // Nature. 2012. 7382(481): 463-468. doi:10.1038/nature10777
2. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women / Kraemer R.R., Shockett P., Webb N.D. [et al.] // Hormone and metabolic research. 2014. 46(2): 150-154.
3. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences β -Cell Wellness in the Transition from

Obesity to Type 2 Diabetes / Biondi G., Marrano N., Borrelli A. [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(10): 5522.

4. Association between serum irisin levels and non-alcoholic fatty liver disease in health screen examinees / Choi E.S., Kim M.K., Song M.K. [et al.] // *PloS one*. 2014. 9(10): e110680.

5. Association of circulating irisin and cardio-pulmonary exercise capacity in healthy volunteers: results of the Study of Health in Pomerania / Kerstholt N., Ewert R., Nauck M. [et al.] // *BMC pulmonary medicine*. 2015. 15(1): 1-9.

6. Association of plasma irisin with bone mineral density in a large Chinese population using an extreme sampling design / Wu L.F., Zhu D.C., Tang C.H. [et al.] // *Calcified tissue international*. 2018. 103(3): 246-251.

7. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults / Yan B., Shi X., Zhang H. [et al.] // *PloS one*. 2014. 9(4): e94235.

8. Biological Response of Irisin Induced by Different Types of Exercise in Obese Subjects: A Non-Inferiority Controlled Randomized Study / D'Amuri A., Raparelli V., Sanz J.M. [et al.] // *Biology*. 2022. 11(3): 392.

9. Christensen A.A., Gannon M. The beta cell in type 2 diabetes // *Current diabetes reports*. 2019. 19(9): 1-8.

10. Circulating irisin concentrations are associated with a favourable lipid profile in the general population / Oelmann S., Nauck M., Völzke H. et al. // *PloS one*. 2016. 11(4): e0154319.

11. Circulating irisin in healthy adults: Changes after acute exercise, correlation with body composition, and energy expenditure parameters in cross-sectional study / Lagzdina R., Rumaka M., Gersone G., et al. // *Medicina*. 2020. 56(6): 274.

12. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition / Anastasi-lakis A.D., Polyzos S.A., Saridakis Z.G. [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014. 99(9): 3247-3255. doi:10.1210/jc.2014-1367

13. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome / Park K., Zaichenko L., Brinkoetter M. [et al.] // *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2013. 98(12): 4899-4907.

14. Circulating irisin is reduced in male patients with type 1 and type 2 myotonic dystrophies / Dozio E., Passeri E., Cardani R. [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. 2017. 8: 320.

15. Circulating irisin levels in response to acute and chronic exercise in obese adults / Winn N.C., Liu Y., Heden T.D. [et al.] // *International Journal of Exercise Science: Conference Proceedings*. 2013. 11(1): 42.

16. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity-Correlation with body mass index / Stengel A., Hofmann T., Goebel-Stengel M. [et al.] // *Peptides*. 2013. 39: 125-130.

17. Circulating sclerostin and irisin are related and interact with gender to influence adiposity in adults with prediabetes / Klangjareonchai T., Nimitphong H., Saetung S. [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. 2014. 2014.

18. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus / Shoukry A., Shalaby S.M., El-Arabi Bdeer S. [et al.] // *IUBMB life*. 2016. 68(7): 544-556.

19. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: In vivo and in vitro studies. / Kurdirova T., Balaz M., Vician M. [et al.] // *J. Physiol.* 2014. 592: 1091-1107. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264655.

20. Effects of swimming exercise on serum irisin and bone FNDC5 in rat models of high-fat diet-induced osteoporosis / Kang Y.S., Kim J.C., Kim J.S. [et al.] // *Journal of sports science & medicine*. 2019. 18(4): 596.

21. Espes D., Lau J., Carlsson P.O. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes // *Diabetic medicine*. 2015. 32(9): 1172-1176.

22. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure / Lecker S.H., Zavin A., Cao P., [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. 2012. 5(6): 812-818.

23. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise / Huh J.Y., Panagiotou G., Mougios V. [et al.] // *Metabolism*. 2012. 61(12): 1725-1738. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.002

24. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine / Roca-Rivada A., Castella

C., Senin L.L. [et al.] // *PloS one*. 2013. 8(4): e60563. doi:10.1371/journal.pone.0060563

25. FNDC5: a novel player in metabolism and metabolic syndrome / Cao R.Y., Zheng H., Redfearn D. [et al.] // *Biochimie*. 2019. 158: 111-116.

26. Geer E.B., Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance // *Gender medicine*. 2009. 6: 60-75.

27. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects / Sesti G., Andreozzi F., Fiorentino T.V. [et al.] // *Acta diabetologica*. 2014. 51(5): 705-713.

28. Increased FNDC 5 is associated with insulin resistance in high fat-fed mice / Guilford B.L., Parson J.C., Grote C.W. [et al.] // *Physiological reports*. 2017. 5(13): e13319.

29. International Obesity Task Force. Obesity: Managing the Global Epidemic: Report of the World Health Organization (WHO) Consultation; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1997.

30. Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial / Hecksteden A., Wegmann M., Steffen A. [et al.] // *BMC medicine*. 2013. 11(1): 1-8.

31. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: a cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study / Sahin-Efe A., Upadhyay J., Ko B.J. [et al.] // *Metabolism*. 2018. 79: C. 24-32.

32. Irisin and markers of metabolic derangement in non-diabetic Caucasian subjects with stage I-II obesity during early aging / Campolo J., Corradi E., Rizzardi A. [et al.] // *PloS one*. 2020. 15(2): e0229152.

33. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise / Brenmoehl J., Albrecht E., Komolka K. [et al.] // *International journal of biological sciences*. 2014. 10(3): 338.

34. Sex-Dependent Association between Circulating Irisin Levels and Insulin Resistance in Healthy Adults / Jameel F., Thota R.N., Wood L.G. [et al.] // *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*. 2015. 2(3): 86-92. https://doi.org/10.1016/j.jnim.2015.10.001.

35. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. [et al.] // *Systematic reviews*. 2021. 10(1): 1-11.