

Лаврова Д.П.<sup>1</sup>, Заводовский Б.В.<sup>2</sup>, Ахвердян Ю.Р.<sup>2</sup>, Полякова Ю.В.<sup>2</sup>, Сивордова Л.Е.<sup>2</sup>, Зборовская И.А.<sup>2</sup>, Яковлев А.Т.<sup>1</sup>

## ИРИСИН КАК НОВЫЙ МАРКЕР РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НИЗКОТРАВМАТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 400131, Волгоград, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», 400138, Волгоград, Россия

*Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между уровнем ирисина в сыворотке крови и наличием низкотравматических переломов костей у больных ревматоидным артритом (РА).*

*Было обследовано 170 человек, из них 110 пациентов с диагнозом РА и 60 здоровых лиц, составивших группу сравнения. Уровень ирисина в сыворотке крови определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы ELISA Irisin (BioVendor, cat. № RAG018R).*

*Средний уровень ирисина в группе здоровых лиц составил  $20,49 \pm 4,82$  мкг/мл ( $\mu \pm \sigma$ ). Уровень нормальных значений, определяемый как  $M \pm 2\sigma$ , составил 10,85-30,13 мкг/мл. Сниженный уровень ирисина был выявлен у 41 человека из 110 пациентов с диагнозом РА (37% случаев). Для данной группы больных было характерно: более высокая степень активности по DAS28, наличие внесуставных проявлений, продолжительность болезни от 5 до 10 лет, больший класс функциональной недостаточности суставов, более низкий уровень 25(OH)-витамина D. Также была выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем ирисина в сыворотке крови и наличием низкотравматических переломов костей в анамнезе.*

**Ключевые слова:** ирисин; цитокины; миокины; ревматоидный артрит; остеопороз; низкотравматические переломы.

**Для цитирования.** Лаврова Д.П., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Зборовская И.А., Яковлев А.Т. Ирисин как новый маркер ранней диагностики низкотравматических переломов при ревматоидном артрите. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (11): 702-706. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-702-706>

Lavrova D.P.<sup>1</sup>, Zavadovsky B.V.<sup>2</sup>, Akhverdyan Yu.R.<sup>2</sup>, Polyakova Yu.V.<sup>2</sup>, Sivordova L.E.<sup>2</sup>, Zborovskaya I.A.<sup>2</sup>, Yakovlev A.T.<sup>1</sup>

### IRISIN AS A NEW MARKER OF EARLY DIAGNOSTICS OF LOW-TRAUMATIC FRACTURES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russian Federation;

<sup>2</sup>The research institute of clinical and experimental rheumatology them. A.B. Zborovsky, 400138, Volgograd, Russian Federation

*The aim of this study was to study the relationship between serum irisin level and the presence of low-traumatic bone fractures in rheumatoid arthritis (RA) patients.*

*We examined 170 people including 110 RA patients and 60 healthy individuals as comparison group. The serum irisin level was determined with solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay using ELISA Irisin test system (BioVendor, cat. No. RAG018R). The average level of irisin in the group of healthy individuals was  $20.49 \pm 4.82$   $\mu\text{g/ml}$  ( $\mu \pm \sigma$ ). The level of normal values, defined as  $M \pm 2\sigma$ , was 10.85-30.13  $\mu\text{g/ml}$ . Decreased irisin level was detected in 41 of 110 patients with RA diagnosis (37% of cases). This group of patients had higher RA activity degree (DAS28), extra-articular manifestations, disease duration from 5 to 10 years, greater class of functional joint's failure, lower level of 25 (OH) -vitamin D. There was also a reliable relationship between serum irisin level and presence of low-fracture bone fractures in the anamnesis.*

**Key words:** irisin; cytokines; myokines; rheumatoid arthritis; osteoporosis; low-fracture fractures.

**For citation:** Lavrova D.P., Zavadovsky B.V., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Zborovskaya I.A., Yakovlev A.T. Irisin as a new marker for the early diagnosis of low-traumatic fractures in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (11): 702-706 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-702-706>

**For correspondence.** Lavrova D.P., post-graduate student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics; e-mail: [DiaLav-office@mail.ru](mailto:DiaLav-office@mail.ru)

#### Information about authors:

Lavrova D.P., <https://orcid.org/0000-0001-7931-8959>

Akhverdyan Yu.R., <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>

Sivordova L.E., <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

Zavadovsky B.V., <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>

Polyakova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>

Yakovlev A.T., <https://orcid.org/0000-0001-5501-2461>

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 08.07.2018  
Accepted 01.10.2018

**Введение.** На сегодняшний день РА является одним из наиболее грозных аутоиммунных ревматических заболеваний с неустановленной этиологией [1]. В 28-77% случаев РА осложняется остеопорозом (ОП), который относится к вторичным метаболическим остеопатиям, обусловленным иммуноопосредованным нарушением костного ремоделирования с преобладанием процессов костной резорбции, приводящих к снижению костной плотности и увеличению риска низкотравматических переломов [2].

В патогенезе ОП при РА большое значение играют антропометрические показатели, такие, как возраст и женский пол (ранняя менопауза), низкие индекс массы тела и минеральная плотность костной ткани (МПКТ), отягощённый семейный анамнез, дефицит витамина D и недостаточное потребление кальция. Другая группа факторов риска связана с тяжестью и активностью заболевания. К ним относятся активация клеточного звена иммунитета и повышенная продукция провоспалительных цитокинов, высокая активность РА и функциональная недостаточность суставов, снижение двигательной активности, гормональные нарушения, снижение клиренса креатинина, скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови, осложнения терапии глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками.

В многочисленных исследованиях было установлено, что в патогенезе метаболических заболеваний костей большое значение играют адипокины и миокины, вырабатываемые жировой и мышечной тканью соответственно. Показано, что данные вещества обладают свойствами гормонов, активно принимают участие в развитии воспаления и иммунном ответе [3]. Так, адипокин адипонектин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину [4]. Его дефицит ведёт к развитию синдрома инсулинорезистентности [5, 6]. Аналогичные эффекты были выявлены и у других адипокинов: адипсина, висфатина, лептина, резистина, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [7-11].

В настоящее время показано, что миокины способны синтезироваться не только мышечной тканью, но и подкожной жировой клетчаткой, лимфоидными органами, нервной тканью и даже клетками аденомы гипофиза [12].

Термин миокин был впервые предложен P. Pedersen в 2008 г. [13]. Он же выдвинул концепцию морбидомы (в оригинале - «diseasome») - нозологического кластера, который имеет в своей основе хроническое низкоактивное воспаление, являющееся общей чертой патогенеза многих метаболических заболеваний [14]. Первым обнаруженным и наиболее изученным миокином является интерлейкин-6 (ИЛ-6) - провоспалительный цитокин с широким спектром иммунорегуляторных свойств, а также медиатор образования, роста и прогрессии опухолей различной природы и локализации [15]. В настоящее время семейство миокинов включает в себя: миостатин, декорин, интерлейкин-8, остеоонектин, интерлейкин-15, мозговой нейротрофический фактор (МНФ) [16-20].

Один из наиболее важных миокинов ирисин (irisin) был открыт в 2002 г. Было выявлено, что он облада-

ет свойствами цитокина и в связи с этим был назван в честь греческой богини Ириды (по-английски *Iris*), считавшейся вестницей богов. В последние годы показана взаимосвязь между уровнем ирисина и состоянием костной ткани. Установлено, что сниженные уровни ирисина обнаруживаются у женщин с постменопаузальным остеопорозом (ОП) с низкотравматическими переломами костей в анамнезе [21, 22]. Показано, что в присутствии этого миокина увеличивается функциональная активность остеобластов: повышается отложение кальция в культуре клеток, увеличивается активность щелочной фосфатазы.

Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что изучение уровня ирисина у пациентов с РА, осложнённым ОП, является актуальным и представляет большой научный интерес.

**Материал и методы.** Для решения поставленных задач в исследование были включены 170 человек, разделённые на группу пациентов с диагнозом РА и здоровых лиц. Отбор по группам проводился в соответствии с рядом требований.

Критериями включения стали:

1. Наличие у больных диагноза РА, соответствующего диагностическим критериям (согласно критериям Американской коллегии ревматологов, ACR/EULAR 2010 г.), установленным не менее, чем за месяц до планируемого скрининга.

2. Возраст от 18 до 90 лет.

3. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения были:

1. Беременность и период лактации.

2. Острая и хроническая формы гепатита в анамнезе.

3. Хронические инфекции, признаки острой инфекции в период наблюдения и за 3-4 недели до взятия крови.

4. Тяжёлые сопутствующие патологии (сахарный диабет 1 и 2 типа, хроническая почечная недостаточность 3 и 4 функционального класса, хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии, дыхательная недостаточность 2 и 3 степени), требующие активного лечения.

5. Злокачественные образования на момент отбора.

В исследовании принимали участие пациенты, проходящие амбулаторное лечение в клинко-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» (Волгоград) и практически здоровые лица, являющиеся донорами отделения переливания крови ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда, не имеющие жалоб на боли в суставах в течение всей жизни и без клинических проявлений РА. Исследование проводилось с 2015 по 2018 г.

В каждой группе было проведено полное клинко-лабораторное обследование, состоявшее из сбора анамнеза, осмотра, клинических лабораторных и инструментальных методов исследования:

– счетчика активности болезни (Disease Activity Score) для 28 суставов;

– определение минеральной плотности костной ткани и композитного состава тела проводилось с по-

Таблица 1

**Взаимосвязь между уровнем ирисина и лабораторными показателями, отражающими интенсивность обмена костной и хрящевой тканей**

Лабораторные показатели	Уровень ирисина, ( $\mu\pm\sigma$ )		Достоверность различий в группах F, p
	Нормальный $\geq 10,85$ мкг/мл; n=66	Сниженный $< 10,85$ мкг/мл; n=44	
25(ОН)-витамина D (нг/мл)	53,16 $\pm$ 18,62	46,13 $\pm$ 16,13	F=4,166 p=0,044
Cartilaps/Creatinin urine	459,10 $\pm$ 199,27	564,45 $\pm$ 218,68	F=6,558 p=0,012
C-телопептид коллагена I типа (нг/мл)	0,64 $\pm$ 0,35	0,74 $\pm$ 0,41	F=1,925 p=0,168
N-терминальный пропептид проколлаген I типа (P1NP) (нг/мл)	61,39 $\pm$ 37,91	57,98 $\pm$ 55,50	F=0,127 p=0,722

мощью DEXA-денситометра Lunar DPX-Pro (General Electric; США);

- общеклинические анализы крови и мочи;
- определение маркеров, отражающих активность заболевания: уровня ревматоидного фактора (РФ) (HUMATEX RF (Human GmbH; Германия)) и высокочувствительного варианта иммуноферментного анализа для выявления С-реактивного белка (High sensitivity C-reactive protein enzyme immunoassay test Kit (Biomerica; США));

- измерение уровня маркеров костного обмена: С-телопептид коллагена I типа (AccuBind; США) и уровня N-терминального пропептида проколлагена I типа (Procollagen I N-terminal peptide (PINP) (CloudClone Corp.; USA));

- определение маркера хрящевого обмена - продукта деградации коллагена II типа urine Cartilaps (Immunodiagnostiosystems; Япония);

- количественное измерение уровня 25(ОН)-витамина D (25-Hydroxy Vitamin D EIA (Immunodiagnostiosystems; Япония)).

Определение уровня ирисина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора *Irisin ELISA BioVender* (кат. № RAG018R) согласно инструкции производителя.

Группу больных РА составили 110 человек, из которых было 106 женщин и 4 мужчин в возрасте от 21 до 81 года (53,58 $\pm$ 12,32 лет ( $M\pm\sigma$ )). Большая часть обследованных были представлены лицами трудоспо-

собного возраста, что говорит о важной социальной значимости заболевания.

В контрольную группу вошли 60 практически здоровых лиц, из них 54 женщины и 6 мужчин, не имеющих жалоб на боли в суставах в анамнезе и на момент исследования. Больные РА были сопоставимы с группой здоровых лиц по возрасту и полу.

Было получено заключение комитета по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (протокол №2096-2016 от 13 января 2017 г.).

Статистическая обработка данных клинического обследования была осуществлена с помощью программного пакета «STATISTICA 10.0 для Windows». Статистический анализ количественных данных произведён с использованием критерия достоверности Стьюдента, качественных данных - с применением критерия достоверности «хи-квадрат». Достоверность различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

*Результаты и обсуждение.* Для создания представления о нормальных величинах изученных параметров, характерных для здоровых людей, нами была произведена оценка уровня ирисина сыворотки крови здоровых лиц.

В ходе исследования было установлено, что средний уровень ирисина у здоровых лиц составил 20,49 $\pm$ 4,82 мкг/мл ( $M\pm\sigma$ ), при этом уровень нормальных значений ирисина, определяемый как  $M\pm 2\sigma$ , составил от 10,85 до 30,13 мкг/мл.

Таблица 2

**Взаимосвязь между уровнем ирисина в сыворотке крови и наличием переломов костей в анамнезе при РА**

Переломы костей в анамнезе	Нормальный уровень ирисина, $\geq 10,85$ мкг/мл ( $\mu\pm\sigma$ ); n=66	Сниженный уровень ирисина, $< 10,85$ мкг/мл ( $\mu\pm\sigma$ ); n=44	Достоверность различий в группах $\chi^2, p$
Наличие любых переломов, %	26 (60,47%)	17 (39,53%)	$\chi^2=0,006$ p=0,936
Отсутствие любых переломов, %	40 (59,70%)	27 (40,30%)	
Наличие низкотравматических переломов, %	5 (35,71%)	9 (64,29%)	$\chi^2=3,942$ p=0,047
Отсутствие низкотравматических переломов, %	61 (63,54%)	35 (36,46%)	

Таблица 3

**Взаимосвязь между уровнем ирисина в сыворотке крови и локализацией переломов костей при РА**

Параметр	Нормальный уровень ирисина, $\geq 10,85$ мкг/мл ( $\mu \pm \sigma$ ); $n=66$	Сниженный уровень ирисина, $< 10,85$ мкг/мл ( $\mu \pm \sigma$ ); $n=44$	Достоверность различий в группах $\chi^2$ , $p$
Типы низкотравматических переломов			
Центральные	3 (4,55%)	3 (6,82%)	$\chi^2=0,324$ $p=0,852$
Периферические	23 (34,85%)	14 (31,82%)	

Уровень ирисина не зависел от пола, возраста, антропометрических данных, композитного состава и индекса массы тела как у здоровых лиц, так и у пациентов с РА. Нами не было выявлено у больных РА взаимосвязи между сывороточным уровнем ирисина и минеральной плотностью костной ткани ( $p=0,472$ ). Снижение уровня ирисина у пациентов с РА также не зависело от степени активности заболевания и степени минеральной плотности костной ткани по данным DEXA-денситометрии ( $p=0,472$ ).

Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня данного миокина у пациентов с РА они были разделены на две группы с нормальным (более 10,85 мкг/мл) и сниженным (менее 10,85 мкг/мл) уровнем ирисина. В группах проводилось измерение лабораторных маркеров костного обмена (С-телопептид коллагена I типа, N-терминальный пропептид проколлагена I типа в сыворотке крови), 25-ОН витамина D, скорости деструкции суставного хряща (Cartilaps/Creatinin в моче), минеральной плотности костной ткани, наличию и локализации переломов костей в анамнезе. Результаты представлены в табл. 1-3.

Нами было выявлено, что у больных РА со сниженным уровнем ирисина наблюдаются меньшие уровни 25(ОН)-витамина Д ( $p=0,044$ ) в сыворотке крови и более высокие - продукта деградации коллагена II типа Cartilaps в моче, отражающего скорость деградации хряща при РА ( $p=0,012$ ).

Сниженный уровень изучаемого миокина был достоверно связан с наличием низкотравматических переломов костей в анамнезе ( $p=0,047$ ), но не зависел от типа этих переломов (центральные или периферические) и их локализации (позвонки, проксимальный отдел бедренной кости или предплечье) ( $p=0,166$ ).

**Заключение.** Из результатов нашего исследования следует, что средний уровень ирисина сыворотки крови у больных с РА достоверно ниже, чем у здоровых лиц, и не связан с активностью заболевания. Также уровень ирисина не коррелирует с минеральной плотностью костной ткани.

Снижение уровня этого миокина при РА ассоциируется со сниженным уровнем 25(ОН)-витамина Д в сыворотке крови и повышением концентрации продукта деградации коллагена II типа urine Cartilaps в моче, являющимся маркером деградации суставного хряща при РА. Нами была выявлена достоверная связь между уровнем ирисина и наличием низкотравмати-

ческих переломов костей в анамнезе вне зависимости от типа этих переломов и их локализации. Мы считаем, что данный метод определения ирисина может использоваться в диагностике для прогнозирования низкотравматических переломов костей у больных РА. Мы также предполагаем, что уровень ирисина в сыворотке крови может отражать качество костной ткани у больных с РА.

**Сфера возможного применения результатов исследования.** Взаимосвязь уровня 25 (ОН)-витамина Д сыворотки крови с уровнем ирисина при РА вероятно позволит выделить группу пациентов с РА с повышенным риском развития низкотравматических переломов костей. Взаимосвязь между концентрацией ирисина и уровнем Cartilaps мочи может быть использована для прогнозирования скорости разрушения суставного хряща при РА.

Определение уровня ирисина сыворотки крови может стать лабораторным показателем, позволяющим охарактеризовать качество костной ткани, что даст возможность прогнозировать низкотравматические переломы костей при данном заболевании.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-8, 12-15, 18-22 см. REFERENCES)

- Зборовская И.А., Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Кононов В.Е. Прогностическое значение определения уровня лептина у работников промышленных предприятий города Волгограда с остеоартрозом. *Медицина труда и промышленная экология.* 2013; 1: 34-8.
- Павлова А.Б., Ахвердян Ю.Р., Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. Определение адипонектина у работников промышленных предприятий с воспалительными заболеваниями суставов. *Медицина труда и промышленная экология.* 2013; 1: 38-41.
- Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Зборовская И.А. Никотинамидфосфорибозилтрансфераза как маркер системного воспаления при остеоартрозе. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62(10): 606-10.
- Друцкая М.С., Носенко М.А., Атретханы К.С.Н., Ефимов Г.А., Недоспасов С.А. Интерлейкин 6 - от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням. *Молекулярная биология.* 2015; 49(6): 937-43.

REFERENCES

- Colaizzi G., Cuscito C., Mongelli T., et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014; 2014: 902186.
- Palermo A., Strollo R., Maddaloni E., et al. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bonemineral density, body composition or daily physical activity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2015; 82(4): 615-9.
- Rall L.C., Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. Oxford: Rheumatology. 2004; 43:1219-23.
- Furuhashi M., Nobuyuki U., Moniwa N. et al. Possible Impairment of Transcardiac Utilization of Adiponectin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2217-21.
- Havel P. J. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate. *Diabetes.* 2004; 52: 143-51.
- Rajala M.W., Scherer P.E. Adipocyte - at the crossroads of energy ho-

- meostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology Journals*. 2003; 144(9): 3765-73.
7. Rajala M., Scherer E. The Adipocyte - at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003; 144: 3765-73.
  8. Berndt J., Klötting N., Kralisch S. et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005; 54: 2911-16.
  9. Zborovskaya I.A., Simakova E.S., Zavodovsky B.V., Akhverdyan Yu.R., Kononov V.E. The prognostic value of determining leptin levels in workers of industrial enterprises of the city of Volgograd with osteoarthritis. *Meditsina truda I promyshlennaya ekologiya*. 2013; 1: 34-8. (in Russian)
  10. Pavlova, A. B., Akhverdyan, Yu.R., Simakova, E.S., Zavodovsky, B.V., Sivordova, L.E. Definition of adiponectin in industrial workers with inflammatory diseases of the joints. *Meditsina truda I promyshlennaya ekologiya*. 2013; 1: 38-41. (in Russian)
  11. Akhverdyan Yu.R., Zavodovsky B.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Zborovskaya. I.A. Nicotinamidphosphoribosyltransferase as a marker of systemic inflammation in osteoarthritis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62 (10): 606-10. (in Russian)
  12. Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481(7382): 463-8.
  13. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*. 2008; 88: 1379-1406.
  14. Pedersen B.K. The disease of physical inactivity and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *The Journal of Physiology*. 2009; 587(23): 5559-68.
  15. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004; 1: 24-9.
  16. Drutskaya M.S., Nosenko M.A., Atretkhany K.C.N., Efimov, G.A., Nedospasov S.A. Interleukin 6 - from molecular mechanisms of signal transmission to physiological functions and therapeutic targets. *Molekulyarnaya biologiya*. 2015; 49 (6): 937-43. (in Russian)
  17. Uldry M., Yang W., St-Pierre J. et al. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell metabolism*. 2006; 3(5): 333-41.
  18. Arany Z., He H., Lin J. et al. Transcriptional coactivator PGC-1 alpha controls the energy state and contractile function of cardiac muscle. *Cell metabolism*. 2005; 1(4): 259-71.
  19. Lin J., Wu P.H., Tarr P.T. et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1alpha mice. *Cell*. 2004; 119(1): 121-35.
  20. Kanzleiter T., Rath M., Görgens S.W. et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014; 450(2): 1089-94.
  21. Yaprak E.-Ü., Emel K.Ç., Ayşe Y.G., Muhammed F.P. Postmenopausal osteoporosis is associated with serum chemerin and irisin but not with apolipoprotein M levels. *Journal of Menopausal Medicine*. 2016; 22: 76-9.
  22. Yan J., Liu H.-J., Guo W.-C., Yang J. Low serum concentrations of irisin are associated with increased risk of hip fracture in Chinese older women. *Joint Bone Spine*. 2017; 1297-319X(17)30074.

Поступила 08.07.18

Принята к печати 01.10.18