

ВПЛИВ СЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ У РЕАБІЛІТАЦІЇ

INFLUENCE OF SECRETORY FUNCTION OF SKELETAL MUSCLE
ON REHABILITATION

Траверсе Г. М., Горошко В. І., Гордієнко О. В.

*Національний університет «Полтавська політехніка імені Юрія Кондратюка»,
м. Полтава, Україна*DOI <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.14.12>**Анотації**

На сьогодні загальновідомим фактом є те, що м'язи виділяють білки, які називаються міокінами та беруть участь у багатьох процесах, взаємодіючи з іншими тканинами. Поточні дослідження показали, що фізичні навантаження, стимулюючи систему скелетних м'язів *in vivo*, ведуть до вивільнення міокінів і викликають низку ефектів, які пояснюють позитивний ефект фізичних вправ при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату. **Метою** роботи було узагальнити новітні наукові розробки про вплив фізичної активності на секреторну функцію скелетних м'язів та взаємозв'язок з іншими органами. У останніх публікаціях багато уваги приділяється одному з таких міокінів, а саме нещодавно відкритому білку іризину, який секретується у кровотік зі скелетних м'язів під час вправ з пов'язаного з мембраною попередника фібронектину типу III. **Результати дослідження.** Серія досліджень іризину дозволила по-новому поглянути на механізми фізичних вправ для покращення щільності кісток, протидії дегенерації хряща та підтримки загального екологічного гомеостазу суглоба. Ці дослідження роблять додатковий внесок у розуміння ролі фізичних вправ у боротьбі з остеоартритом і можуть забезпечити суттєву допомогу у розвитку профілактики та лікування цього поширеного захворювання. В останніх публікаціях багато уваги білку іризину, який секретується в кровотік зі скелетних м'язів під час вправ з пов'язаного з мембраною попередника фібронектину типу III. Іризин сприяє метаболічним процесам, таким як гомеостаз глюкози та заміні жирової тканини. Він долає гематоенцефалічний бар'єр та ініціює нейропротекторну генетичну програму у гіпокампі, яка завершується підвищеною експресією нейротрофічного фактора головного мозку. **Висновок.** У більшості досліджень повідомляється, що концентрація іризину тісно пов'язана зі станом здоров'я. Дослідження м'язового фактора іризина, викликаного фізичними вправами, допоможуть краще зрозуміти та пояснити сприятливий вплив фізичних вправ на підтримку фізичного здоров'я, особливо у боротьбі зі старінням та віковими дегенеративними змінами.

Ключові слова: іризин, скелетні м'язи, міозини, міофібрилові волокна.

It is a well-known fact that muscles secrete proteins called myokines and participate in many processes interacting with other tissues. Current studies have shown that exercise, stimulating the skeletal muscle system *in vivo*, leads to the release of myokines and causes a number of effects that explain the positive effect of exercise in the treatment of diseases of the musculoskeletal system. **The purpose of the work** was to summarize the latest scientific developments on the influence of physical activity on the secretory function of skeletal muscles and the relationship with other organs. To achieve the goal and solve certain tasks, the following research methods were used, in particular: problem-chronological; sociological; analytical; method of terminological analysis; method of scientific extrapolation; methods of multivariate statistical analysis and forecasting – for data processing. **Research methods.** As well as the methods of applied system analysis, elements of probability theory, failure software design methodology were used during the work. The development of methods for simplifying the structural and functional complexity of the model was used in the research process. Recent publications have focused much attention on one such myokine, namely the recently discovered protein irisin, which is secreted into the bloodstream from skeletal muscle during exercise from the membrane-bound precursor fibronectin type III. A series of studies on irisin has provided a new look at the mechanisms of exercise to improve bone density, counteract cartilage degeneration, and support the overall environmental homeostasis of the joint. These studies add

to the understanding of the role of exercise in the fight against osteoarthritis and may provide significant assistance in the development of prevention and treatment of this common disease. Recent publications have focused on the protein irisin, which is secreted into the bloodstream from skeletal muscle during exercise from the membrane-bound precursor of type III fibronectin. Irisin promotes metabolic processes such as glucose homeostasis and adipose tissue replacement. It crosses the blood-brain barrier and initiates a neuroprotective genetic program in the hippocampus, which culminates in increased expression of brain-derived neurotrophic factor. **Conclusion.** Most studies report that irisin concentration is closely related to health status. Studies of exercise-induced muscle factor irisin will help to better understand and explain the beneficial effects of exercise in maintaining physical health, especially in the fight against aging and age-related degenerative changes.

Key words: irisin, skeletal muscles, myosins, myofibril fibers.

Актуальність. Скелетний м'яз є найбільшим органом в організмі. Скелетні м'язи в першу чергу характеризуються своєю механічною активністю, необхідною для пози, руху та дихання, що залежить від скорочень м'язових волокон. Однак скелетні м'язи – це не просто компонент нашої опорно-рухової системи. Протягом останнього десятиліття кістякові м'язи ідентифікували як секреторний орган. Доведено, що м'язи виділяють білки, які називаються міокінами, та беруть участь у багатьох процесах, взаємодіючи з іншими тканинами. Поточні дослідження показали, що м'язові навантаження можуть діяти як секреторна стимуляція у м'язах, прискорюючи ріст кістякових м'язів *in vivo*, викликаючи вивільнення міокінів та створюючи новий вплив на організм, що і пояснює позитивний ефект фізичних вправ при лікуванні низки захворювань опорно-рухового апарату.

Метою роботи було узагальнити нові дані літератури про вплив фізичної активності на секреторну функцію скелетних м'язів та взаємозв'язок з іншими органами.

Методологія та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети та вирішення певних завдань застосовувалися такі методи дослідження, зокрема: проблемно-хронологічний; соціологічні; аналітичний; метод термінологічного аналізу; метод наукової екстраполяції; методи багатовимірного статистичного аналізу та прогнозування – для обробки даних. А також при виконанні роботи використовувалися методи прикладного системного аналізу, елементи теорії ймовірностей, методологія проектування програмного забезпечення відмови. У процесі дослідження використано розробки методів

спрощення структурної та функціональної складності моделі.

За останні десятиліття було зроблено багато спроб кількісно оцінити профілактичні та терапевтичні ефекти фізичних вправ. Однак не всі когорти підходять для таких досліджень, оскільки великий спорт сам по собі створює велике навантаження на організм, пов'язаний із повторюваним стресом та являється фактором ризику виникнення травм та інших захворювань [3]. Найбільше спостереження такого роду включало приблизно 900 000 учасників, які спостерігалися протягом щонайменше 20 років. Дослідження показало, що люди, які регулярно займаються фізичною активністю середньої інтенсивності, мали на 33% менший ризик смерті від різних причин і на 35% менший ризик розвитку серцево-судинних захворювань [4]. Захисний вплив фізичної активності на хронічне захворювання можна пояснити протизапальною дією регулярної фізичної активності [5]. Відомо, що фізичне навантаження має захисну дію, впливаючи на енергетичний баланс через механізми активації ліполізу та утилізації глюкози і жирних кислот [6; 7; 8]. Концепція ендокринної функції м'язової тканини, розроблена у фундаментальній медицині, дозволяє по-новому осмислити патогенні наслідки гіпокінезії та фізичну активність у прикладній медицині. Недавні дослідження показали, що скелетні м'язи (а також кардіоміоцити та жирова тканина) є ендокринним органом, який виробляє не тільки паракрин і юкстакрин, але й біорегулятори, які діють дистанційно через кровотік, як ендокринні залози. Під час скорочення скелетні м'язи виділяють численні аутокоїди.

Серед них цитокини (та інші пептиди), які називаються міокінами, які протистоять адипокінам, аутокоїдам запальної жирової тканини. Міокіни взаємодіють з клітинами аутокринним/паракринним способом у м'язах і, якщо вони інтенсивно виробляються, імовірно через ендокринні механізми, лімфу та кров. Вважається, що міокіни, які вивільняються під час м'язового скорочення, відіграють важливу роль у регулюванні взаємодії між скелетними м'язами, печінкою, клітинами підшлункової залози та жировою тканиною [11]. Таким чином, на сьогоднішній день розроблено нові парадигми для розуміння зв'язку між м'язами та іншими органами/тканинами на основі того факту, що тіло не має регулятивної монополії.

VeChe Kliarnupø Pedersen, автор концепції міокінів і директор Центру запалення та метаболізму Копенгагенського університету, описує такі захворювання, як діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання, рак молочної залози, деменція та депресія, як «групу фізичних хвороб», а міокіни – як речовини, що захищають від цих захворювань [12]. Системними ефектами медіаторів запалення є кількість нейтрофілів [13]. Ці регулятори занурюють організм у повільний стан хронічної «відповіді гострої фази» і одночасно формується стан хронічного стресу, тоді як використання гострих адаптаційних механізмів у хронічному режимі за визначенням є патогенним [14]. Наявність міокінів було запропоновано розглядати як регулятор, який протидіє спричиненим фізичним навантаженням і запальним адипокінам. Ця парадигма забезпечує концептуальну основу для опису різних наслідків «сидячого способу життя». Коли ендокринні та паракринні функції м'язів не стимулюються скороченням, вони викликають дисфункцію багатьох органів і тканин організму, збільшуючи ризик розвитку метаболічних розладів, атеросклерозу, раку та деменції [15].

Термін міокін зазвичай використовується стосовно пептидів, які безпосередньо виділяються клітинами скелетних м'язів. Однак цей термін також застосовувався до білків,

синтезованих м'язовою тканиною. Проте при дослідженні експресії генів або рівня білка в м'язових біоптатах, окрім м'язових волокон, до аналізу також включаються білки, що виробляються супутниковими клітинами, фібробластами, ендотеліальними клітинами та руховими нейронами. Виявлення білків у волокнах скелетних м'язів після експресії генів має важливе значення. Адаптація складається з кумулятивних ефектів змін експресії генів у відповідь на фізичне навантаження [16].

На сьогоднішній день в концепції міокінів можна виділити кілька ключових моментів.

1. Міокіни – це специфічні цитокини або інші пептиди, які безпосередньо беруть участь у виробництві, експресії та функціонуванні м'язових волокон.

2. Міокіни мають аутокринну, паракринну та ендокринну дію.

3. Міокіни є природними антагоністами адипокінів.

4. Міокіни забезпечують захисну дію фізичних вправ проти захворювань, пов'язаних із сидячим способом життя.

5. М'язи насправді виробляють сотні секретів, більшість з яких діють лише локально і не вважаються ендокринними регуляторами.

6. Чітко визначені міокіни включають міостатин, LIF (фактор інгібітору лейкемії або фактор інгібітору лейкемії), IL-6, IL-7, BDNF, IGF-1 (інсуліноподібний фактор), фактор росту або інсуліноподібний фактор росту I, соматомедин C), FGF-1 (фактор росту фібробластів), FSTL-1 (фоллістатиноподібний білковий ліганд) та іризин, інтерлейкін-6 (IL-6 або IL-6). Інтерлейкін-6 став першим ідентифікованим і найбільш вивченим міокіном.

Відомо, що вправи благотворно впливають на поліпшення метаболічних порушень, і часто рекомендується комбінований терапевтичний режим регулярних вправ і вправ лікувального напрямку. Біологія вправ складна і включає різні метаболічні і молекулярні зміни, які призводять до змін у використанні субстрату, активації ферментів і, навпаки, поліпшення фізичної працездатності. Існування міокінів розширило розуміння того, як м'язи взаємодіють з іншими

органами, такими як кістки та мозок, жирова тканина, печінка, щоб надавати сприятливий вплив вправ на рівні всього тіла [1].

В останніх публікаціях багато уваги приділяється одному з таких міокінів, а саме нещодавно відкритому білку іризину, який секретується в кровотік зі скелетних м'язів під час вправ з пов'язаного з мембраною попередника фібронектину типу III [2]. Іризин сприяє метаболічним процесам, таким як гомеостаз глюкози та потемніння білої жирової тканини. Іризин також долає гематоенцефалічний бар'єр та ініціює нейропротекторну генетичну програму у гіпокампі, яка завершується підвищеною експресією нейротрофічного фактора головного мозку. У більшості досліджень повідомляється, що концентрація іризину тісно пов'язана зі станом здоров'я. Наприклад, рівень іризину значно нижчий у пацієнтів з ожирінням, остеопорозом/переломами, м'язовою атрофією, хворобою Альцгеймера та серцево-судинними захворюваннями [3].

Багато авторів значну роль надають впливу іризину на метаболізм кісткової тканини, а саме розглядається роль іризину в регуляції мінеральної щільності кісткової тканини, кісткового метаболізму, а також його роль у гомеостазі та метаболізмі хондроцитів. Серія досліджень іризину дозволила по-новому поглянути на механізми фізичних вправ для покращення щільності кісток, протидії дегенерації хряща та підтримки загального екологічного гомеостазу суглоба. Ці дослідження роблять додатковий внесок у розуміння ролі вправ у боротьбі з остеоартритом і можуть забезпечити важливу допомогу у розвитку галузі профілактики та лікування такого поширеного захворювання, як остеоартрит [4; 5].

Відомо, що скелетні м'язи та кістки пов'язані анатомічно та фізіологічно та відіграють вирішальну роль у локомоції та метаболізмі людини. Історично зв'язок між м'язом та кісткою розглядався у світлі механотрансдукції, яка диктує, що механічні сили, прикладені до м'яза, передаються на скелет, щоб ініціювати формування кістки. Однак ці органи також взаємодіють через ендокринну систему, керовану сімейством цитокинів, а саме міокінами (отриманими з міоцитів) та остеокінами (отриманими з кісткових клітин). Наступною у цій біохімічній тріаді є жирова тканина та секреція адипокінів (отриманих з адипоцитів) [6]. Відомо, що скелетні м'язи та кістки пов'язані анатомічно та фізіологічно та відіграють вирішальну роль у локомоції та метаболізмі людини. Міокіни, остеокіни та адипокіни мають місцеву аутокринну/параокринну дію, а також через ендокринну систему, регулюючи м'язовий, кістковий та жировий обмін. Зниження фізичної активності та збільшення споживання енергії, пов'язані зі старінням, призводять до гіпертрофії адипоцитів та рекрутування імунологічних клітин (макрофагів). У свою чергу, зниження фізичної активності звільняє прозапальні адипокіни, які викликають хронічне слабвиражене запалення, ключову ланку в патології низки захворювань [7]. Одним із хронічних дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату є остеоартроз (ОА), що характеризується патологічними змінами суглобових структур, частота цієї патології збільшується з віком. Згідно з неповними статистичними даними, ОА вражає близько 240 мільйонів людей у всьому світі, що становить близько 3,8% від загальної чисельності населення світу. Поширеність ОА значно вища серед людей похилого віку, і ця поширеність серед людей від 65 років становить понад 1/3 від загальної чисельності населення [8; 9]. Очікується, що його поширеність продовжуватиме значно зростати в майбутньому, поряд зі старінням населення. ОА став глобальною проблемою охорони здоров'я. Вправи вважаються ключовим фактором у лікуванні ОА та займають центральне місце у немедикаментозному лікуванні. Фізична активність заснована на активності скелетних м'язів, тому лікувальна фізкультура може бути ефективною для зменшення болю, пов'язаного з ОА, поліпшення фізичної функції та значного зниження ризику інвалідизації при ОА. Примітно, що вік, мабуть, не впливає на переваги фізичних вправ, а покращення функції суглобів після тренувань однакові у літніх та молодих

людей. Крім того, було показано, що вправи відкладають скелетну саркопенію та остеопенію, знижують ризик захворювань, таких як механічний артрит колінного та кульшового суглобів, які супроводжують процес втрати м'язової маси [10]. Таким чином, терапевтичні вправи заслуговують на подальшу увагу як безпечний метод лікування [11]. Більшість науковців дійшли висновку, що терапевтичні вправи помірної інтенсивності та опору значно підвищують рівень іризину [12]. Проте різні типи терапевтичних вправ показали дуже різний вплив на індукцію іризину. У недавньому дослідженні було розроблено експеримент із тренування з обтяженнями для щурів на дієті з високим вмістом жирів. Після 12 тижнів навчання у щурів, що брали участь у тренуванні, рівень загального холестерину та тригліцеридів у сироватці крові знизився, а концентрація іризину у сироватці збільшилася. Автори припустили, що підвищений рівень іризину в сироватці крові щурів пов'язаний із скороченням м'язів під час тренування [13]. В експерименті на мишах, проведеному в 2019 році, іризин, спричинений фізичними вправами, чинив антиокислювальний стресовий ефект та зменшував емфізему, спричинену курінням [14]. Нещодавно було продемонстровано, що різні типи вправ, включаючи аеробні вправи, вправи з опором та вібрацією, а також електричну стимуляцію скелетних м'язів, підвищували експресію іризину в міокарді мишей. Це призводило до стимулювання мітохондріального фагоцитозу, посилення антиоксидантної функції і, таким чином, поліпшення роботи серцево-судинної системи. Вправи з обтяженнями відіграють важливу роль у підвищенні концентрації іризину у сироватці крові [15]. Крім того, в дослідженні докладно порівнювалися рівні іризину в сироватці на різних етапах вправ у суб'єктів з різним рівнем підготовки у двох різних формах вправ, а саме їзді на велосипеді та спринтерів. Дослідники виявили, що експресія іризину не залежала від типу інтенсивного фізичного навантаження та тренувального статусу піддослідних, але біг викликав більш тривале підвищення іри-

зину в порівнянні з їздою велосипедом. Різниця в тривалості активації іризину може бути пов'язана з більш високою швидкістю окислення жиру при бігу в порівнянні з їздою на велосипеді з тією ж відносною інтенсивністю. Під час аеробних вправ протягом 35 хвилин інтервальних тренувань високої інтенсивності викликали високу пікову відповідь на іризин у сироватці здорових підлітків порівняно з вправами помірної безперервної інтенсивності, тоді як індукція іризину не була очевидною при виконанні фізичних вправ у підлітків з ожирінням або надмірною вагою. Відмінності швидкості окислення жирів забезпечують можливе пояснення відмінностей в експресії іризину в різних формах вправ [16]. Однак не всі результати модуляції іризину при фізичних навантаженнях послідовні. Деякі дослідження показали, що хронічні тренування з обтяженнями значно знижували концентрацію іризину в крові в рандомізованому контрольованому дослідженні, що іризин також мав тенденцію до зниження при вправах на витривалість. В опублікованій літературі вправи, що викликають зниження рівня іризину в сироватці крові, включали високоінтенсивні кругові тренування, змішані фізичні тренування, періодичні спринтерські тренування, аеробні тренування у приміщенні та висотний альпінізм [17]. Крім того, навіть у дослідженнях, в яких повідомляється про підвищення рівня іризину після тренування, терміни підвищення рівня іризину різні. Додаткові дослідження показують, що активація іризину відбувається одразу після тренування [13; 15]. Також повідомлялося, що підвищення рівня іризину, викликане короткочасними фізичними вправами, у підшкірній та вісцеральній жировій тканині могло зберігатися протягом 1 тижня після припинення вправ і поступово поверталось до нормальних рівнів лише через 3 тижні після припинення вправ.

Холодне середовище може спричинити м'язовий тремор, що спричиняє ефект підвищення іризину, аналогічного фізичним вправам. У дослідженні вивчалися зміни концентрації іризину у сироватці крові після

плавання у холодній воді. Цікаво, що коли холод поєднувався з фізичними вправами, у зимових плавців несподівано спостерігалось значне зниження рівня іризину в сироватці крові [18], можливо, це може бути пов'язане з різними тканинними джерелами та метаболічним середовищем іризину. Крім того, фізичні вправи не завжди відіграють позитивну роль у метаболічних процесах організму та можуть викликати підвищену експресію деяких запальних факторів. Було показано, що надмірні фізичні навантаження спричиняють активацію запальних факторів [19]. Однак незважаючи на часткову суперечність, загально визнана позитивна роль іризину в регуляції метаболізму, спричиненого фізичним навантаженням.

Цікаві дані представили ряд авторів про зв'язок іризину та старіння. Показано, що індукована фізичним навантаженням експресія іризину пов'язана із стійкістю до старіння. Регулярні фізичні вправи збільшували експресію іризину у тканинах міокарду, гепатоцитах, ліпоцитах у порівнянні з малорухливим способом життя [20]. Нещодавні дослідження також показали, що іризин пов'язаний з поліпшенням нейрокогнітивних функцій у людей похилого віку і відіграє ключову роль у стимулюючому впливі вправ на навчання та пам'ять [21]. Таким чином доведено, що іризин грає роль у ряді захворювань, пов'язаних зі старінням. Старіння може спричинити зниження здатності клітин суглобового хряща до відновлення, дестабілізувати позаклітинний матрикс хряща та стимулювати його деградацію. У той же час іризин викликає ремоделювання кістки субхондральної кістки, викликаючи зміни механічної напруги суглоба, зупиняючи при цьому прогресування остеоартриту. Іризин посилює

дію антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази. Екзогенний іризин пригнічує експресію апоптотичних білків у постішемичному міокарді та інгібує у ньому маркери запалення [20]. Також іризин підтримував виборчу аутофагію, індуковану фізичним навантаженням, а експресія іризину корелювала з експресією маркерів мітохондріального поділу та мітохондріального фагоцитозу в міотрубках [22]. Молекулярні експерименти показали, що іризин регулює також активність теломерази, інгібуючи фосфорилування та підвищуючи активність теломерази в старіючих гепатоцитах, активуючи аутофагію та покращуючи функцію мітохондрій [23]. Аналогічна асоціація була продемонстрована у суглобових хондроцитах. У хондроцитах, що культивуються у трьох вимірах *in vitro*, лікування р-іризином значно знижувало рівні фосфорилування, одночасно значно знижуючи маркери запалення, інгібуючи катаболізм хондроцитів за допомогою позаклітинних механізмів [24]. Отже, іризин сприяє захисній дії на мітохондрії хондроцитів, підвищуючи виживання хондроцитів у запальному середовищі та сприяючи анаболізму.

Таким чином, стимуляція біоактивних цитокінів, спричинена фізичними вправами, збільшує м'язовий анаболізм, утворення кісток, мітохондріальний біогенез, утилізацію глюкози та окислення жирних кислот, а також послаблює хронічне запалення.

Перспективи розвитку наукового напрямку роботи. Дослідження м'язового фактора іризина, викликаного фізичними вправами, допоможуть краще зрозуміти та пояснити сприятливий вплив фізичних вправ на підтримку фізичного здоров'я, особливо у боротьбі зі старінням та віковими дегенеративними змінами.

Derived Myokine Irisin. *Front Aging Neurosci.* 2021 Apr 16;13: 649929. doi: 10.3389/fnagi.2021.649929. PMID: 33935687; PMCID: PMC8086837.

3. Qi JY, Yang LK, Wang XS, Wang M, Li XB, Feng B, Wu YM, Liu SB, Zhang K. Mechanism of CNS regulation by irisin, a multifunctional protein. *Brain Res Bull.* 2022 Oct 1; 188:11–20.

Література

1. Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch Pharm Res.* 2018 Jan;41(1):14-29. doi: 10.1007/s12272-017-0994-y. Epub 2017 Nov 25. PMID: 29177585.
2. Jodeiri Farshbaf M, Alviña K. Multiple Roles in Neuroprotection for the Exercise

doi: 10.1016/j.brainresbull.2022.07.007. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35850187.

4. Ning K, Wang Z, Zhang XA. Exercise-induced modulation of myokine irisin in bone and cartilage tissue-Positive effects on osteoarthritis: A narrative review. *Front Aging Neurosci.* 2022 Aug 19; 14:934406. doi: 10.3389/fnagi.2022.934406. PMID: 36062149; PMCID: PMC9439853.

5. He Z, Li H, Han X, Zhou F, Du J, Yang Y, Xu Q, Zhang S, Zhang S, Zhao N, Yan M, Yu Z. Irisin inhibits osteocyte apoptosis by activating the Erk signaling pathway in vitro and attenuates ALCT-induced osteoarthritis in mice. *Bone.* 2020 Dec; 141:115573. doi: 10.1016/j.bone.2020.115573. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32768686

6. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep.* 2020 Aug; 18(4):388–400. doi: 10.1007/s11914-020-00599-y. PMID: 32529456.

7. Hain BA, Waning DL. Bone-Muscle Crosstalk: Musculoskeletal Complications of Chemotherapy. *Curr Osteoporos Rep.* 2022 Sep 10. doi: 10.1007/s11914-022-00749-4. Online ahead of print. PMID: 36087213 Review.

8. Hawker, G. A. (2019). Osteoarthritis is a serious disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 37(Suppl. 120), 3–6.

9. Ning K, Wang Z, Zhang XA. Exercise-induced modulation of myokine irisin in bone and cartilage tissue-Positive effects on osteoarthritis: A narrative review. *Front Aging Neurosci.* 2022 Aug 19; 14: 934406. doi: 10.3389/fnagi.2022.934406. eCollection 2022. PMID: 36062149 Free PMC article. Review.

10. Bains, B. S. (2020). Sarcopenia and locomotive disorders in sedentary city lifestyle. *Int. J. Aging Health Mov.* 1, 8–12.

11. Bricca, A., Harris, L. K., Jager, M., Smith, S. M., Juhl, C. B., and Skou, S. T. (2020). Benefits and harms of exercise therapy in people with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res. Rev.* 63, 101166. doi: 10.1016/j.arr.2020.101166

12. Liu, L., Guo, J., Chen, X., Tong, X., Xu, J., and Zou, J. (2021). The role of irisin in Exercise-Mediated bone health. *Front Cell Dev Biol.* 9, 668759. doi: 10.3389/fcell.2021.668759

13. Tavassoli, H., Heidarianpour, A., and Hedayati, M. (2022). The effects of resistance

exercise training followed by de-training on irisin and some metabolic parameters in type 2 diabetic rat model. *Arch. Physiol. Biochem.* 128, 240–247. doi: 10.1080/13813455.2019.1673432

14. Kubo, H., Asai, K., Kojima, K., Sugitani, A., Kyomoto, Y., and Okamoto, A., et al. (2019). Exercise ameliorates emphysema of cigarette Smoke-Induced COPD in mice through the Exercise-Irisin-Nrf2 axis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 14, 2507–2516. doi: 10.2147/COPD.S226623

15. Cosio, P. L., Crespo-Posadas, M., Velarde-Sotres, A., and Pelaez, M. (2021). Effect of chronic resistance training on circulating irisin: systematic review and Meta-Analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18, 2476. doi: 10.3390/ijerph18052476

16. Colpitts, B. H., Rioux, B. V., Eadie, A. L., Brunt, K. R., and Senechal, M. (2022). Irisin response to acute moderate intensity exercise and high intensity interval training in youth of different obesity statuses: a randomized crossover trial. *Physiol. Rep.* 10, e15198. doi: 10.14814/phy2.15198

17. Jandova, T., Buendia-Romero, A., Polanska, H., Hola, V., Rihova, M., and Vetrovsky, T., et al. (2021). Long-Term effect of exercise on irisin blood Levels-Systematic review and Meta-Analysis. *Healthcare.* 9, 1438. doi: 10.3390/healthcare9111438

18. Mu, S., Ding, D., Ji, C., Wu, Q., Xia, Y., and Zhou, L., et al. (2020). Relationships between circulating irisin response to ice swimming and body composition in people with regular exercise experience. *Front. Physiol.* 11, 596896. doi: 10.3389/fphys.2020.596896

19. Sun, L. N., Li, X. L., Wang, F., Zhang, J., Wang, D. D., and Yuan, L., et al. (2017). High-intensity treadmill running impairs cognitive behavior and hippocampal synaptic plasticity of rats via activation of inflammatory response. *J. Neurosci. Res.* 95, 1611–1620. doi: 10.1002/jnr.23996

20. Belviranli, M., and Okudan, N. (2018). Exercise training increases cardiac, hepatic and circulating levels of brain-derived neurotrophic factor and irisin in young and aged rats. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 36. doi: 10.1515/hmbci-2018-0053

21. Babaei, P., and Azari, H. B. (2021). Exercise training improves memory performance in older adults: a narrative review of evidence and possible mechanisms. *Front. Hum. Neurosci.* 15, 771553. doi: 10.3389/fnhum.2021.771553

22. He, W., Wang, P., Chen, Q., and Li, C. (2020). Exercise enhances mitochondrial fission and mitophagy to improve myopathy following critical limb ischemia in elderly mice via the PGC1 α /FNDC5/irisin pathway. *Skelet. Muscle* 10, 25. doi: 10.1186/s13395-020-00245-2

23. Bi, J., Yang, L., Wang, T., Zhang, J., Li, T., and Ren, Y., et al. (2020). Irisin improves auto-

phagy of aged hepatocytes via increasing telomerase activity in liver injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020, 6946037. doi: 10.1155/2020/6946037

24. Vadala, G., Di Giacomo, G., Ambrosio, L., Cannata, F., Cicione, C., and Papalia, R., et al. (2020). Irisin recovers osteoarthritic chondrocytes *in vitro*. *Cells* 9, 1478. doi: 10.3390/cells9061478