

ОБЗОРЫ

МИОКИН ИРИЗИН: ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.М. Гисина, К.Н. Ярыгин*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, ул. Погодинская, 10; *эл. почта: alisa.gisina@ibmc.msk.ru

Эпидемиологические исследования показывают, что во всём мире, в том числе в РФ, наблюдается устойчивый рост числа пациентов с когнитивными нарушениями, связанными с нейродегенеративными заболеваниями и различными аффективными расстройствами. В связи с этим существует запрос на разработку более действенных терапевтических подходов к их коррекции. Установлено, что регулярная физическая нагрузка способствует улучшению когнитивных функций и подавляет симптомы депрессии. Работающие мышцы секретируют биологически активные вещества — миокины, регулирующие восстановление самих мышц, а также регулирующие функции внутренних органов, желез внутренней секреции, иммунной системы и мозга. Результатом является скоординированный ответ органов и систем, направленный на восстановление функциональной активности организма после физической нагрузки. В частности, улучшается память и способность к обучению. Пациенты с когнитивными нарушениями или депрессией часто не способны вовлечься в регулярную физическую активность из-за физических ограничений или ослабления мотивации. В связи с этим фармацевтические препараты, имитирующие эффекты мышечной активности, являются перспективной терапевтической опцией. Одним из направлений может стать создание препаратов на основе миокина иризина, который вырабатывается во время физической нагрузки и оказывает целый ряд благотворных эффектов на когнитивные функции и настроение. В этом обзоре представлены данные по влиянию физической нагрузки на когнитивные функции в норме и при патологии, описано физиологическое действие иризина, представлены предполагаемые механизмы действия иризина на когнитивные функции и симптомы депрессии.

Ключевые слова: миокины; иризин; депрессия; нейродегенеративные заболевания

DOI: 10.18097/PBMCR1640

ВВЕДЕНИЕ

Деменция и депрессия входят в число важнейших проблем гериатрии. Деменция характеризуется приобретёнными когнитивными нарушениями, приводящими к заметному ухудшению способности пациента к обучению, работе, общению и, в конце концов, к нарушению способности поддерживать нормальный образ жизни [1]. По этиологии и патогенезу можно выделить две категории деменций: 1) наблюдающиеся при нейродегенеративных заболеваниях — болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона и лобно-височной долевого дегенерации; 2) возникающие при иных, не нейродегенеративных патологиях, таких как гидроцефалия, черепно-мозговая травма, инфекции, иммунные нарушения, опухоли, отравления и метаболические заболевания [1]. В 2017 году глобальная оценка численности пациентов с диагнозом деменция составляла приблизительно 50 миллионов человек, и ожидалось, что каждые 20 лет их численность будет удваиваться [2]. Поддержание когнитивных функций у стареющего населения является важной задачей, поскольку деменция напрямую влияет на качество жизни пожилых людей и создаёт значительную нагрузку на общество, семью и систему здравоохранения. Депрессия является ещё более распространённым серьёзным

ментальным заболеванием, которое касается почти 300 миллионов людей по всему миру [3] и также является одной из главных причин временной нетрудоспособности с невыходом на работу [4].

Данные эпидемиологических исследований продемонстрировали, что пожилые люди с предшествующей историей депрессии подвержены более высокому риску развития когнитивных нарушений. Была также обнаружена связь между предшествующими случаями психических расстройств и началом деменции [5]. Более того, обследование пожилого населения показало высокую распространённость депрессии, которая часто проявляется как осложнение деменции [6]. Депрессия сопровождается различными физиологическими, биохимическими и морфологическими проявлениями, такими как патологические изменения сосудов, нарушение молекулярных механизмов глюкокортикоидной регуляции, атрофия гиппокампа, нейровоспаление, дефицит нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и другие [7]. Депрессия связана с замедлением нейрогенеза в гиппокампе у взрослых [8]. Исследования с использованием методов прижизненной визуализации мозга показали уменьшение объёма корковых и лимбических областей, особенно префронтальной коры и гиппокампа, у пациентов



с большим депрессивным расстройством, особенно выраженное у пациентов с множественными эпизодами, рецидивами и более длительной продолжительностью заболевания [8]. Посмертно в ткани мозга пациентов с большим депрессивным расстройством было обнаружено снижение плотности глиальных клеток и объёма нейронов в дорсолатеральной префронтальной коре [9]. Снижение синаптической пластичности у пациентов с депрессией способствует нарушению способности регулировать настроение и когнитивные функции [10]. Было обнаружено, что в префронтальной коре пациентов с большим депрессивным расстройством снижается экспрессия генов, связанных с синаптической функцией, и уменьшается количество синапсов [11].

Сопутствующие старению саркопения и снижение способности к обучению тесно связаны друг с другом. Скорость ходьбы и мышечная сила находятся в статистически достоверной обратной корреляции с когнитивными нарушениями. Мета-анализ исследований, опубликованных за последнее десятилетие, выявил последовательное двукратное увеличение вероятности когнитивных нарушений среди пожилых людей с саркопенией по сравнению с людьми без связанной с возрастом выраженной потери мышечной массы [12]. Малоподвижный образ жизни и отсутствие физической активности являются факторами риска саркопении у людей с лёгкими когнитивными расстройствами и болезнью Альцгеймера [13]. При этом физическая активность коррелирует с улучшением когнитивных функций и снижением риска нейродегенеративных заболеваний [14]. Физическая активность является важным фактором поддержания психического здоровья и предупреждения эпизодов тревожности и депрессии [15, 16]. К сожалению, пациенты с когнитивными нарушениями или депрессией часто не способны вовлечься в регулярную физическую активность из-за физических ограничений и отсутствия мотивации, в связи с чем препараты на основе миокинов, имитирующие эффект физических упражнений, являются перспективной терапевтической опцией. Явным кандидатом на роль действующего ингредиента такого рода препаратов является миокин иризин, который оказывает целый ряд благотворных эффектов на когнитивные функции и настроение. В этом обзоре представлена информация о роли физических нагрузок при лечении когнитивных нарушений и депрессии, описано физиологическое действие иризина, как вырабатываемого при физических упражнениях эндогенного, так и экзогенного, а также рассмотрены предполагаемые механизмы положительного эффекта иризина на когнитивные функции и снижение симптомов депрессии.

1. ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА ПОДДЕРЖИВАЕТ МЕНТАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Регулярные физические упражнения не только помогают росту и развитию скелетных мышц, но также улучшают физическое и ментальное

здоровье людей и повышают когнитивные способности здоровых экспериментальных животных [17, 18]. Эффективность физических упражнений при депрессии подтверждается результатами более чем 40 мета-анализов и системных обзоров [19–22]. Эпидемиологические исследования показывают, что физическая активность снижает риск болезни Альцгеймера и деменции, причём высокие уровни физической активности нивелируют связанный с болезнью Альцгеймера когнитивный спад [23]. Эти эффекты частично объясняются стимуляцией нейрогенеза, повышением синаптической пластичности и подавлением нейровоспаления в зубчатой извилине гиппокампа [24]. Миокины, в том числе иризин, интерлейкин-6 (IL-6), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), нейротрофический фактор мозга (BDNF) и фактор, ингибирующий лейкозные клетки (LIF), вырабатываемые во время упражнений и способные проникать через гематоэнцефалический барьер, скоординированно участвуют в коммуникации между скелетной мускулатурой и мозгом, опосредуя различные нейропротективные эффекты, такие как улучшение памяти, нейропластичности, аппетита и настроения, а также ослабление нейровоспаления [25]. С возрастом в связи с ограничением физической активности происходит снижение массы скелетных мышц, что в свою очередь ведет к снижению секреции миокинов [26, 27].

Паттерны секреции миокинов изучены недостаточно. Известно, что их продукция мышцами зависит от индивидуальных особенностей человека, типа физической нагрузки, её интенсивности и продолжительности. Пиковые уровни миокинов в крови наблюдаются сразу после тренировки и держатся в течение примерно часа с последующим возвратом к исходным уровням через 3–24 ч после завершения упражнений [28]. Продукция миокинов зависит от возраста и уровня физической подготовки [29]. Упражнения с отягощением повышали уровни провоспалительного миокина IL-6 в крови лиц с лёгкими когнитивными нарушениями в большей степени, чем в крови людей контрольной группы [30]. Возможным объяснением повышения уровня IL-6 в такой ситуации может быть то, что силовые упражнения были слишком интенсивными для участвующих пожилых людей [31]. Выполнение упражнений низкой интенсивности более полезно для сохранения когнитивной функции у людей с болезнью Альцгеймера, чем более интенсивные упражнения [32]. Кроме того, некоторые исследования показали, что сердечно-сосудистые и силовые тренировки могут оказывать более существенное влияние на когнитивные функции у людей с умеренными когнитивными нарушениями, чем мультимодальные упражнения, и, таким образом, преобладание первых в плане тренировок может служить эффективной стратегией для замедления снижения когнитивной функции у этой группы пациентов. Идёт поиск оптимальных наборов упражнений, обеспечивающих эффективное взаимодействие между различными миокинами и приносящих максимальную пользу.

Физические упражнения являются эффективным средством лечения лёгкой и тяжёлой депрессии, причём их эффективность сопоставима с показателями, достигаемыми при применении антидепрессантов и когнитивно-поведенческой терапии [33]. Было обнаружено, что сочетание физической нагрузки со стандартным лечением даёт значительно более выраженный антидепрессивный эффект, чем просто стандартное лечение [34]. Физическая нагрузка играет и профилактическую роль, снижая риск возникновения депрессии [35]. Недавний систематический обзор и метаанализ 15 проспективных исследований показал, что развитие депрессии связано с уровнем физической активности сложным образом, а наиболее значительное снижение риска депрессии наблюдается при относительно низких уровнях физической активности [36]. Другой метаанализ 49 проспективных исследований продемонстрировал, что люди, занимающиеся высокоинтенсивными физическими упражнениями, менее склонны к развитию депрессии по сравнению с теми, кто ведет малоподвижный образ жизни [34]. Защитный эффект физической активности против депрессии наблюдался у всех независимо от возраста, пола или географического региона. Было показано, что физические упражнения влияют на выработку таких нейротрансмиттеров, как дофамин, норадреналин и 5-гидрокситриптамин [37, 38]. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с депрессией, имевших регулярную физическую нагрузку в течение 16 недель, наблюдалось повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в плазме, а также снижение уровня провоспалительных цитокинов и провоспалительных маркеров, таких как IL-6 и С-реактивный белок, а также снижение количества нейтрофилов и моноцитов [39]. Исследования на животных подтвердили, что физические упражнения снижают проявления депрессивного поведения, что может быть обусловлено подавлением системного воспаления за счёт повышения уровня IL-10 [40]. Приведённые данные показывают, что регулярная физическая активность может быть способом контроля воспалительных реакций.

Повреждение эндотелия, вызванное окислительным стрессом, связывают с возникновением и прогрессированием ряда центральных расстройств, включая сосудистую депрессию и депрессию в пожилом возрасте [41]. Добровольные упражнения в беговом колесе повышали эндогенные уровни глутатиона и смягчали депрессивное поведение у самцов крыс со значительно повышенными в результате потребления этанола уровнями перекисного окисления липидов и окисления белков в гиппокампе и мозжечке [42]. У взрослых людей антидепрессантный эффект физических упражнений сопровождается и может быть связан с улучшением синаптической пластичности, ростом нейронов и нейрогенезом в гиппокампе [43–46]. На мышинной модели депрессии, вызванной хроническим непредсказуемым стрессом, было показано, что физическая нагрузка увеличивает количество зрелых нейронов и дендритных шипиков

в зубчатой извилине и других областях гиппокампа и более эффективна чем флуоксетин в содействии созреванию нейронов и модуляции синаптической пластичности [43].

Всё больше данных свидетельствуют о том, что в реализации антидепрессивного эффекта физических упражнений принимает участие нейротрофический фактор мозга BDNF. Так, клинические исследования показали, что физическая нагрузка по-разному повышает уровень BDNF в зависимости от её интенсивности, а изменения в BDNF тесно связаны с улучшением подавленного настроения после физических упражнений [47]. У крыс 28 последовательных дней физической активности повышали экспрессию mPFC и белка BDNF в нейронах гиппокампа, главным образом в их дендритах [48].

2. МИОКИН ИРИЗИН

В 2002 году Teufel и соавт. идентифицировали трансмембранный белок FNDC5, который содержит домен фибронектина типа III и играет определённую роль в детерминации и дифференцировке миоцитов [49]. В 2012 году Boström и соавт. обнаружили, что неизвестный фермент может отщеплять внеклеточную часть встроенного в клеточную мембрану FNDC5, что приводит к высвобождению состоящего из 112 аминокислотных остатков (а.о.) и названного впоследствии иризином полипептида в периферическое кровообращение [50]. Транскрипция FNDC5 регулируется peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α), транскрипционным кофактором, участвующим в энергетическом метаболизме (рис. 1). FNDC5 состоит из сигнального пептида и структурного домена фибронектина III, который содержит иризин, а также трансмембранного и цитоплазматического доменов [50–52]. Иризин имеет высококонсервативную структуру и на 100% гомологичен у мышей и людей [50]. Для идентификации и количественной оценки циркулирующего иризина в организме человека можно использовать специфические антитела или тандемную масс-спектрометрию.

С помощью метода дифракции рентгеновских лучей была установлена пространственная структура иризина [52]. Было выявлено, что иризин обладает типичной для доменов фибронектина III организацией, включающей плотно упакованный четырёхцепочечный β -лист, расположенный напротив трёхцепочечного β -листа (рис. 2).

Главными продуцентами иризина являются скелетные мышцы и кардиомиоциты, причём в расчёте на единицу массы последние вырабатывают его более активно [50, 53]. Скелетные мышцы могут рассматриваться как эндокринные органы, так как они секретируют иризин в кровоток, где его концентрация поддерживается в характерном для пептидных гормонов диапазоне концентраций 3–5 нг/мл. Молекулярный механизм активации выработки иризина при физической нагрузке таков. Возникающая в мышцах при нагрузке

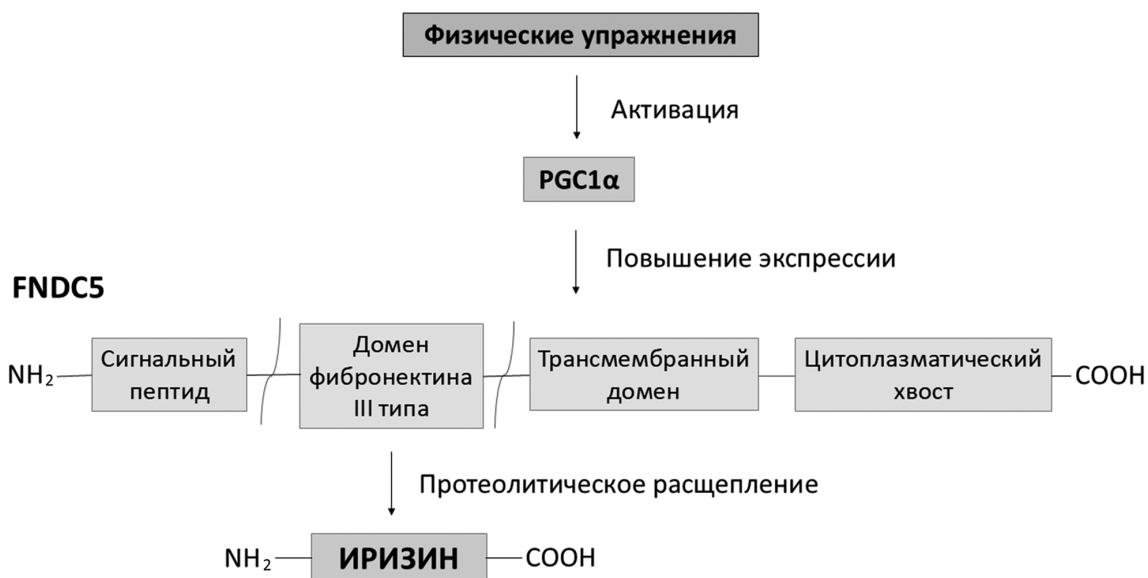


Рисунок 1. Физические нагрузки вызывают активацию транскрипционного коактиватора PGC1α в скелетных мышцах, что приводит к повышению экспрессии FNDC5, который расщепляется неизвестным ферментом с образованием иризина. Аббревиатуры: PGC1α – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha (1-альфа-коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом); FNDC5 – fibronectin type III domain-containing protein 5 (белок 5, содержащий домен фибронектина III типа).

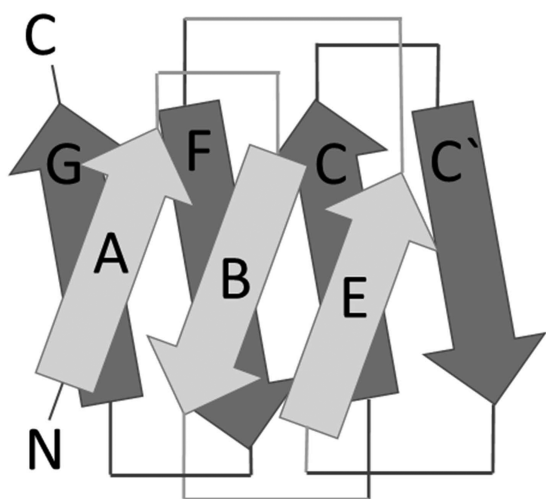


Рисунок 2. Схематическое изображение кристаллической структуры иризина, установленной с помощью рентгеноструктурного анализа. Модифицировано из [52].

гипоксия приводит к снижению уровня АТФ и повышению АМР. Высокий уровень АМР, а также накапливающиеся при гипоксии активные формы кислорода (АФК) активируют АМР-зависимую протеинкиназу (АМРК), которая стимулирует продукцию PGC1α [54, 55]. В цитоплазме работающих мышц накапливается Ca²⁺, что приводит к фосфорилированию и тоже вносит вклад в активацию АМРК и стимуляцию PGC1α, что изменяет экспрессию генов, в том числе FNDC5. Среди генов, активируемых с участием PGC1α, многие гены энергетического метаболизма.

Описанный путь активации экспрессии FNDC5 и выработки иризина характерен для мускулатуры. В других тканях экспрессия FNDC5 может регулироваться по-другому. Экспрессия PGC1α,

кроме мышц, выявлена ещё в мозге и почках, на более низком уровне в печени и на минимальном уровне в белой жировой ткани [56].

Было выявлено, что FNDC5/ирисин экспрессируется не только мышечной тканью, но также и жировой тканью. А также FNDC5/ирисин обнаруживается в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости [53, 57–60]. Сведения о количественной и качественной детекции FNDC5/иризина на уровне белка или мРНК приведены в таблице 1.

Новые исследования показывают, что ирисин обнаруживается также и в мозге, особенно в клетках Пуркинье мозжечка, а также в коре головного мозга, гиппокампе, базальных ядрах и гипоталамусе. Неясно, имеет ли ирисин в спинномозговой жидкости центральное или периферическое происхождение. Есть предположение, что ирисин может пересекать гематоэнцефалический барьер через насыщаемую транспортную систему [59]. В подтверждение этого было показано, что повышенная экспрессия белка FNDC5 мышцами влияет на экспрессию генов гиппокампа и смягчает нарушения памяти [64, 65]. Рецепторы иризина представляют собой семейство интегринов αV, в частности комплекс интегринов αV/β5. Было продемонстрировано, что ирисин может уменьшать нейровоспаление после кровоизлияния в мозг, связываясь с интегрином αVβ5, экспрессируемым в микроглии [66]. Установлено, что ирисин стимулирует энергетический метаболизм, снижает инсулинорезистентность, регулирует расстройства метаболизма глюкозы и липидов, и участвует в процессе образования бурой жировой ткани, участвующей в термогенезе [50, 67]. Тем самым ирисин может облегчать метаболические нарушения, включая ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания [50, 68].

Таблица 1. Ткани, в которых была детектирована экспрессия FNDC5/иризина

Ткань	Объект исследования	Детектируемое вещество	Метод измерения	Результат	Ссылка
Плазма крови	Человек	Белок	Масс-спектрометрия	Детектирован; концентрация ~3,6 нг/мл в покое; ~4,3–4,4 нг/мл после тренировки	[61]
Цереброспинальная жидкость	Человек	Белок	Масс-спектрометрия	Детектирован; концентрация 0,26–1,86 нг/мл	[62]
Жировая ткань	Крысы	Белок, мРНК	Иммуноблоттинг, QRT-PCR, исследование секретома	Детектирован; количественные данные не приведены	[63]

Примечание: QRT-PCR (quantitative real-time PCR) – количественная ПЦР в реальном времени.

Исследования на людях и животных продемонстрировали, что физические упражнения повышают уровень иризина в кровотоке и гиппокампе, а также повышают экспрессию мРНК и белка FNDC5 в мышечной ткани [50, 69–72]. У людей в покое уровень иризина составляет около 3,6 нг/мл, а после аэробных интервальных тренировок он повышается до 4,3 нг/мл [61]. Другие факторы, такие как температура, диета и некоторые лекарства, например, фенофибрат и метформин, также влияют на уровень иризина [73]. Как правило, у людей с саркопенией наблюдаются более низкие уровни иризина [74]. Хотя выработка иризина уменьшается с возрастом, её можно частично восстановить с помощью силовых тренировок [75]. Положительную роль, по-видимому, играют силовые, аэробные или комбинированные упражнения. При этом уровень вырабатываемого иризина соответствует увеличению интенсивности упражнений [76]. Однако в нескольких исследованиях физические упражнения не приводили к изменению уровня иризина в сыворотке [77, 78]. Вероятно, такие результаты могут объясняться тем, что на концентрацию иризина в сыворотке играет ряд факторов, таких как возраст, пол, вес и уровень физической подготовки испытуемых. Наиболее важными факторами являются время сбора образцов и тип используемого режима упражнений. Неучёт этих факторов может привести к выводу об отсутствии связи между физическими упражнениями и секрецией иризина [79–81]. Поскольку период полураспада иризина в организме составляет менее 1 ч, необходимо обращать внимание на время забора крови после однократной физической нагрузки [61].

3. ЭФФЕКТЫ ИРИЗИНА ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ДЕПРЕССИИ

Показана положительная корреляция между уровнями иризина и когнитивной дисфункцией. В экспериментальном исследовании на крысах введение бета-амилоида в гиппокамп, имитирующее некоторые симптомы болезни Альцгеймера, и, в частности, индуцирующее нарушения пространственного обучения и памяти, сопровождалось снижением экспрессии FNDC5 в гиппокампе. Однако 4 недели физической нагрузки в виде бега средней интенсивности привели к повышению

уровня мРНК FNDC5 в гиппокампе и улучшению пространственного обучения и памяти у экспериментальных животных [82]. Иризин обладает также и антидепрессивным действием [82, 83]. В ходе нескольких клинических испытаний изучали связь между депрессией и способностью продуцировать иризин при физической нагрузке. Рандомизированное исследование показало, что аэробные упражнения повышают уровень иризина в сыворотке крови и снижают депрессию и утомляемость у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом [84]. Исследование пациентов с острым ишемическим инсультом в течение 6 месяцев показало, что уровень иризина в сыворотке был ниже у пациентов с постинсультной депрессией по сравнению с пациентами, не страдающими депрессией. Иризин показал себя как более эффективный биомаркер в прогнозировании постинсультной депрессии, чем возраст и серотонин [85]. Исследования на животных моделях с депрессивным расстройством показали, что иризин, высвобождаемый во время физических упражнений, благотворно влияет на поведение за счёт повышения уровня дофамина и норадреналина [86]. Таким образом, иризин, вырабатываемый при физических нагрузках, может оказывать антидепрессивное действие [82].

Распознавание образов в значительной степени зависит от образования нейронов *de novo* в гиппокампе [87]. Согласно некоторым исследованиям, дорсальный гиппокамп контролирует когнитивные функции, тогда как вентральный гиппокамп контролирует эмоциональное поведение [88]. При старении и болезни Альцгеймера нейрогенез в гиппокампе мышей и людей снижается [89, 90], а физические упражнения способствуют нейрогенезу во взрослом гиппокампе и улучшают обучение и память [91]. Нокаут FNDC5 влияет на развитие нейронов гиппокампа и изменяет их морфологию, транскриптом и функцию. При одинаковой физической нагрузке мыши дикого типа демонстрировали улучшенное пространственное обучение и память по сравнению с мышами с нокаутом FNDC5 (мыши F5KO), причём у старых (21–24 месяца) мышей F5KO когнитивные способности снижались в большей степени, чем у мышей дикого типа [64]. В гиппокампе взрослых мышей F5KO были обнаружены аномальные паттерны активации.

При беговой нагрузке общая длина дендритов увеличивались у мышей дикого типа в большей степени, чем у мышей F5KO. В вентральной зубчатой извилине гиппокампа малоподвижных мышей F5KO наблюдалась более сложная по сравнению с мышами дикого типа структура дендритов, что позволяет предположить, что отсутствие иризина может привести к чрезмерному росту или дефектам формирования новых нейронов гиппокампа [64]. Кроме того, по сравнению с мышами дикого типа плотность нейронов в дорсальном гиппокампе у мышей F5KO была значительно снижена, а головки дендритных шипиков были меньше [64]. Эти результаты говорят о том, что иризин специфически влияет на рост и созревание новых нейронов в гиппокампе и, следовательно, на когнитивные способности. Иризин поддерживает нормальную экспрессию генов в нейронах гиппокампа. Независимо от типа физической активности транскриптомный профиль новорождённых нейронов у мышей F5KO был аномальным. Секвенирование РНК ядра выявило в общей сложности 459 генов, экспрессируемых по-разному между нейронами мышей F5KO и мышей дикого типа. Анализ обогащения генов позволяет предположить, что нокаут иризина в новорождённых нейронах гиппокампа может привести к ряду серьёзных неврологических заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [64]. Данные секвенирования РНК, полученные в ходе другого исследования, включающего в общей сложности 2114 образцов, полученных от 1234 человек, показали значительное снижение экспрессии иризина в парагиппокампальной извилине людей с диагнозом болезнь Альцгеймера по сравнению с контрольной группой [64]. У мышей APP/PS1, представляющих собой известную трансгенную модель болезни Альцгеймера, экспрессия гена FNDC5 в гиппокампе была заметно снижена по сравнению с мышами дикого типа [92]. При достижении возраста 6 месяцев начиналось образование амилоидных бляшек, наблюдался глиоз и снижение когнитивных функций. Когнитивная функция мышей APP/PS1-F5KO (полученных путём гибридизации мышей F5KO и мышей APP/PS1) была снижена после упражнений по сравнению с гибридами APP/PS1-дикий тип. Кроме того, у мышей APP/PS1-F5KO были выявлены значительно повышенные уровни растворимых бета-амилоидов в коре головного мозга, что способствует образованию бляшек бета-амилоида. Самцы мышей APP/PS1 с повышенной экспрессией иризина в печени и повышенным уровнем циркулирующего иризина, несмотря на отсутствие повышенной экспрессии иризина в гиппокампе демонстрировали значительные успехи в задачах пространственного обучения и памяти. Мыши 5xFAD (другой тип трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера) после лечения иризином продемонстрировали улучшение пространственного обучения и производительности памяти во время теста в водном лабиринте Морриса [92]. Эти результаты свидетельствуют о том, что периферическое введение иризина улучшает когнитивные способности у животных с моделями болезни Альцгеймера.

Иризин может играть роль в нейрональной дифференцировке [93–95]. Было показано, что экспрессия иризина увеличивается в эмбриональных стволовых клетках мышей при индуцированной ретиноевой кислотой нейрональной дифференцировке [93]. Последующие эксперименты продемонстрировали, что подавление экспрессии иризина в нейрональных клетках-предшественниках блокирует дифференцировку эмбриональных стволовых клеток мыши в нейроны и созревание астроцитов [93]. Уровни мРНК и белка BDNF и его рецепторов (тирозинкиназы и p75) после нокаута FNDC5 снижались. Нокаут FNDC5 подавляет нейрональную дифференцировку, влияя на экспрессию нейротрофического фактора BDNF и его рецепторов на уровне транскрипции и трансляции [95]. Напротив, повышенная экспрессия FNDC5/иризина способствует экспрессии маркеров нейрональных предшественников Sox1 и Pax6, маркеров зрелых нейронов, таких как Neurocan, и астроцитарного маркера GFAP, вероятно, через индукцию повышенной экспрессии BDNF [94]. Это подчеркивает значимость FNDC5 в нейрональной дифференцировке.

Иризин индуцирует экспрессию BDNF и улучшает синаптическую пластичность в модели болезни Альцгеймера [96, 97]. Кроме того, он увеличивает созревание нейронов гиппокампа и изменяет их морфологию, транскриптом и функцию. Исследования показывают, что введение иризина эффективно смягчает ухудшение когнитивной функции, даже если в мозге мыши уже произошли существенные патологические изменения [98]. У пациентов с поздней стадией болезни Альцгеймера выявлено значительное снижение уровней иризина в гиппокампе по сравнению с пациентами с ранней стадией болезни Альцгеймера или лицами с нормальными когнитивными способностями [65]. Кроме того, у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдались более низкие уровни иризина в спинномозговой жидкости по сравнению с пациентами с лёгкими когнитивными нарушениями или с нормальной когнитивной функцией. Также выявлена положительная корреляция между уровнями иризина в спинномозговой жидкости пациентов с болезнью Альцгеймера и их баллами по краткой шкале оценки психического состояния, а также уровнями бета-амилоида и BDNF в спинномозговой жидкости [99]. У мышей C57BL/6 снижение активности иризина приводило к нарушению долговременной потенциации в гиппокампе, что указывает на возможное влияние иризина на синаптическую пластичность гиппокампа, память и распознавание новых объектов. Введение рекомбинантного иризина непосредственно в гиппокамп может защитить от ухудшения памяти и способности распознавать новые объекты. Внутрижелудочковое введение мышам C57BL/6 аденовирусного содержащего последовательность иризина вектора AdFNDC5 через 6 дней приводило к повышению уровня мРНК и белка иризина в коре и гиппокампе и эффективно защищало от вызванного инфузией бета-амилоида ухудшения разных видов памяти [65].

В исследовании с участием 63 пожилых человек (38 человек имели когнитивные нарушения, а 25 человек не имели когнитивных нарушений), у 41 пожилого человека была диагностирована депрессия, связанная со снижением уровня иризина и BDNF в спинномозговой жидкости, сопоставимым с показателями, характерными для пациентов с деменцией [100]. Большое депрессивное расстройство является одновременно фактором предрасположенности к развитию болезни Альцгеймера и сопутствующим ей заболеванием [101]. Регулярные физические упражнения ведут к снижению частоты и тяжести большого депрессивного расстройства и болезни Альцгеймера [102]. Другое исследование, показало, что подкожная инъекция иризина в дозе 100 мкг/кг в день в течение 5 дней оказывает заметное антидепрессантное и противотревожное действие на молодых мышей [103]. Одна из разновидностей депрессии, в том числе у мышей, — это депрессия, вызванная применением пропосола, который применяется в хирургической практике и индуцирует постоперационную депрессию у людей. Иризин блокирует вызванное пропосолом депрессивное поведение у мышей [93]. Кроме того, иризин смягчал гибель нейронов, вызванную высокими концентрациями пропосола *in vitro*, и подавлял вызванное пропосолом повышение уровня цитокинов в культурах астроцитов [104]. В модели депрессии у крыс, вызванной хроническим непредсказуемым стрессом, введение иризина в концентрации 100 нг/мл и выше оказывало антидепрессантное действие на крыс, модулируя энергетический метаболизм в том числе в префронтальной коре головного мозга [105].

4. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИРИЗИНА НА КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ И НАСТРОЕНИЕ

Иризин является важнейшим посредником между физической активностью и метаболическим гомеостазом в мозге. Предполагаемые механизмы,

посредством которых иризин улучшает когнитивные функции и оказывает антидепрессивное действие, включают: 1) регуляцию метаболизма глюкозы и липидов; 2) увеличение экспрессии BDNF в гиппокампе; 3) активацию сигнальных путей АКТ и ERK1/2; 4) ослабление нейровоспалительных реакций в мозге; 5) подавление окислительного стресса; 6) снижение апоптоза нейронов; 7) защиту целостности гематоэнцефалического барьера; 8) снижение накопления патологического α -синуклеина (α -syn) в мозге (рис. 3).

4.1. Регуляция метаболизма глюкозы и липидов

Нарушение энергетического метаболизма мозга рассматривается как значимый фактор патогенеза депрессии [106, 107]. Комбинированный протеомный и метаболомный анализ продемонстрировал, что у пациентов с расстройствами настроения наблюдаются нарушения обмена веществ и энергии [108–110]. Нарушения метаболизма глюкозы, липидов и аминокислот широко распространены у пациентов с тяжёлым депрессивным расстройством. Кроме того, иризин играет роль в регуляции метаболизма липидов и глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани [50, 111–113]. У мышей с ожирением иризин уменьшает резистентность к инсулину, корректирует нарушения метаболизма глюкозы и липидов и усиливает липолиз через путь сАМР/РКА/перилипипин [112]. Кроме того, было показано, что инъекция иризина в дозе от 1,5 мкг/кг до 2,5 мкг/кг увеличивает потребление кислорода и выработку углекислого газа и тепла у крыс [114]. Нарушение метаболизма глюкозы в мозге является ключевым патологическим признаком депрессии и способствуют её возникновению и прогрессированию [106, 115]. В некоторых исследованиях сообщается, что у пациентов с депрессией наблюдается более высокий, чем обычно, уровень глюкозы в крови, а повышенный уровень глюкозы связан с симптомами усталости у пациентов с лёгкой формой депрессии [116].

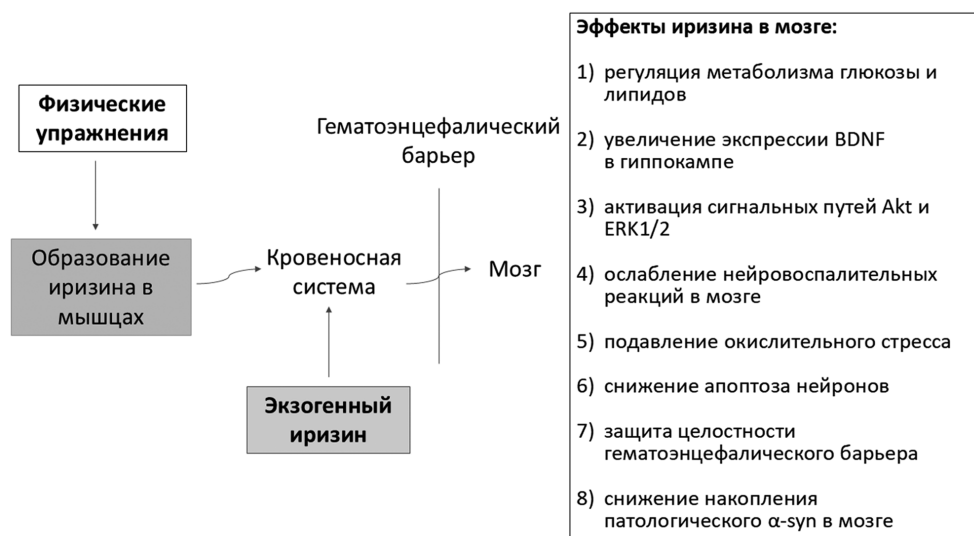


Рисунок 3. Иризин, попавший в кровеносную систему из мышц или в результате инъекции экзогенного фармпрепарата, проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг, где оказывается целый ряд нейропротективных эффектов, способствующих снижению симптомов когнитивных расстройств и депрессии.

У пациентов с монофазной депрессией наблюдается более низкий метаболизм глюкозы в дорсальной префронтальной и передней поясной коре по сравнению со здоровыми людьми. Многочисленные исследования продемонстрировали положительное влияние иризина на метаболизм глюкозы и на чувствительность к инсулину [113]. Уровни иризина снижены у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, при этом уровни циркулирующего иризина в плазме обратно пропорциональны уровню инсулинорезистентности [113]. Иризин усиливает окисление жирных кислот и потребление глюкозы при сахарном диабете 2 типа, модулируя сигнальный путь AMPK и снижая экспрессию ферментов глюконеогенеза фосфоенолпируваткарбоксикиназы (phosphoenolpyruvate carboxykinase; PEPCK) и глюкозо-6-фосфатазы (glucose-6-phosphatase; G6Pase) в печени [117]. Кроме того, иризин активирует p38 MAPK зависимым от AMPK образом, а ингибирование p38 MAPK блокирует индуцированное иризином поглощение глюкозы [118]. Иризин также повышает экспрессию β -трофина — гормона, который стимулирует пролиферацию β -клеток поджелудочной железы и улучшает толерантность к глюкозе [119]. Интересно, что повышенное эндогенное высвобождение АТФ из астроцитов оказывает антидепрессантоподобное действие в модели депрессии у мышей, что предполагает физиологическую связь между высвобождением АТФ из астроцитов и большим депрессивным расстройством [120].

Кроме того, иризин стимулирует экспрессию UCP1 и преобразование белой жировой ткани в бурую жировую ткань, что увеличивает термогенез и образование энергии [50, 119]. Этот эффект может быть обусловлен активацией p38 MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы) и сигнальных путей регулируемой внеклеточными сигналами киназы (extracellular signal-regulated kinase; ERK) [119]. Путь MAPK является ключевым механизмом превращения белых адипоцитов в бурые, нейронной дифференцировки и пролиферации остеобластов [65, 66, 121].

4.2. Увеличение экспрессии BDNF в гиппокампе

BDNF, в основном обнаруживаемый в мозге и скелетных мышцах, жизненно важен для развития и дифференцировки миобластов и миофибрилл. Он также был обнаружен в различных тканях и системах, включая периферическую и центральную нервную систему [122]. Уровень BDNF снижается во время созревания миобластов и миогенной дифференцировки, тем самым влияя на сателлитные клетки или клетки-предшественники мышечных клеток и поддерживая раннюю дифференцировку миобластов [123]. BDNF играет важную роль в ЦНС, контролируя выживание, рост и поддержание нейронов. Он также регулирует синаптическую пластичность, выживание клеток и дифференцировку клеток мозга [124]. Исследования на мышах показали, что BDNF положительно влияет на функцию мозга, способствуя регенерации клеток гиппокампа,

увеличивая экспрессию гена BDNF, улучшая пространственную память, улучшая двигательную активность и сохраняя общую функциональность мозга [125]. BDNF также действует как ключевой фактор в нейропротекции, вызванной физическими упражнениями и опосредует усиление высвобождения нейротрансмиттеров. Даже в случае прогрессирующего нарушения памяти было обнаружено, что физическая активность повышает уровень BDNF, что, в свою очередь, повышает нейропластичность гиппокампа и функцию памяти у мышей разных возрастных групп [126]. Значительный объем клинических и экспериментальных данных свидетельствует о том, что BDNF играет значительную роль в патофизиологии депрессии. При исследовании аутопсий мозговой ткани пациентов с депрессией и без депрессии у первых выявлены более низкие уровни BDNF [127]. Лечение антидепрессантами увеличивает синтез BDNF, при этом прямое введение BDNF в гиппокамп обеспечивает антидепрессивный эффект [128]. Было обнаружено, что избирательное блокирование BDNF в зубчатой извилине гиппокампа снижает эффективность антидепрессантов [129].

Физические упражнения вызывают экспрессию BDNF в гиппокампе через путь PGC-1 α /FNDC5 [130]. Более того, внутривенное введение рекомбинантного иризина в дозе 0,5 мкг/кг/сутки увеличивает уровни мРНК PGC-1 α , FNDC5 и BDNF в гиппокампе [131]. Периферическая “доставка” иризина в печень посредством аденовирусных векторов также повышает уровень иризина в крови, способствуя экспрессии BDNF и других нейропротекторных генов в гиппокампе [130]. Иризин может пересекать ГЭБ посредством периферического транспорта, индуцируя экспрессию BDNF в ЦНС [64]. В экспериментах по подавлению экспрессии иризина в кортикальных нейронах с помощью siRNA происходило снижение экспрессии BDNF [130]. Дальнейшие исследования показали, что рекомбинантный иризин активировал путь cAMP/PKA/CREB, имеющий решающее значение для синтеза BDNF, в срезах коры головного мозга человека и увеличивал экспрессию cAMP и pCREB в срезах гиппокампа мышей [65]. Известно, что активация сигнального пути cAMP/PKA/CREB/BDNF и повышение экспрессии BDNF оказывают антидепрессивное действие [132, 133]. При исследовании влияния центрального введения иризина на экспрессию мРНК BDNF и уровни белка было обнаружено, что иризин снижал экспрессию мРНК BDNF в гиппокампе через 1 ч, но увеличил её через 6 ч [82]. Экспрессия мРНК BDNF соответствовала экспрессии мРНК иризина [82], что согласуется с тем, что иризин является положительным регулятором экспрессии BDNF [130]. Кроме того, генетические полиморфизмы в BDNF (BDNF Met/Met) приводят к отсутствию антидепрессивного эффекта и повышению уровня мРНК BDNF и иризина в зубчатой извилине гиппокампа [134]. Учитывая, что экспрессия BDNF может помочь смягчить начало и прогрессирование депрессии, активация оси иризин-BDNF в мозге может стать многообещающим терапевтическим подходом к лечению депрессии.

4.3. Активация сигнальных путей АКТ и ERK1/2

Показано, что у пациентов с ишемическим инсультом концентрация иризина в крови находится в обратной корреляции с выраженностью и продолжительностью постинсультного неврологического дефицита [135]. Значительное снижение уровня иризина в сыворотке по сравнению с контрольной группой наблюдали у пациентов с васкулярной деменцией [136]. После корректировки всех клинических характеристик результаты статистического анализа показали значительную положительную корреляцию между уровнями иризина и показателями когнитивных функций у пациентов с васкулярной деменцией. Была создана мышьяная модель ишемии/реперфузии, включающая двухстороннее лигирование общих сонных артерий в течение 20 мин с последующей 24-ч реперфузией, что приводило к тяжёлому неврологическому дефициту, который значительно облегчался после введения иризина [137]. В экспериментах, проведённых *in vivo* и *in vitro*, иризин снижал апоптоз нейронов гиппокампа. Кроме того, иризин в дозе 10 мкг/кг значительно подавлял экспрессию воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и фактор некроза опухоли- α (TNF α), одновременно повышая экспрессию внутриклеточного домена Notch1 (NICD), Notch1 и Hes1. Эти результаты свидетельствуют о том, что в условиях ишемии/реперфузии иризин оказывает нейропротекторное действие, модулируя сигнальный путь Notch [137]. В модели васкулярной деменции у мышей с хронической церебральной гипоперфузией за счёт двустороннего стенозирования общих сонных артерий уровни иризина в гиппокампе мышей значительно снижались, а индукция экспрессии иризина в гиппокампе пульсирующим ультразвуком или инъекция рекомбинантного иризина в гиппокамп улучшали синаптическую пластичность, смягчали нейровоспаление и снижали степень когнитивных нарушений у мышей [138]. В исследовании с использованием мышьяной модели инсульта, индуцированного временной окклюзией средней мозговой артерии, интрацеребровентрикулярная инъекция иризина в дозах от 0,5 мкг/кг до 15 мкг/кг значительно уменьшала объём очага инфаркта. Введение иризина в дозе 7,5 мкг/кг облегчало отёк мозга, значительно уменьшало число апоптотических клеток в ишемизированной коре головного мозга и увеличивало иммунореактивность BDNF, однако не влияло на проницаемость гематоэнцефалического барьера [139]. В другом исследовании была обнаружена отрицательная связь между уровнем иризина в плазме и объёмом инфаркта мозга, неврологическим дефицитом и концентрациями TNF α и IL-6 в плазме [140]. Введение иризина в дозе 0,2 мкг/г приводило к повышению уровней фосфорилирования АКТ и ERK1/2, и наоборот, ингибирование АКТ и ERK1/2 ослабляло нейропротекторные свойства иризина. Следовательно, активация иризином сигнальных путей, зависимых от серин-треонин-специфической протеинкиназы АКТ и ERK1/2 может быть механизмом защиты нейронов в условиях ишемии/реперфузии.

4.4. Снижение нейровоспалительных реакций

Нейровоспаление играет решающую роль в патогенезе депрессии. У пациентов с депрессией повышены уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF α в сыворотке и спинномозговой жидкости [141]. Повышенные уровни мРНК и белка IL-1 β , IL-6 и TNF α также отмечены в префронтальной коре у пациентов с депрессией, умерших в результате самоубийства [142]. Исследования на животных показывают, что при депрессивном поведении наблюдается повышение маркеров воспаления в связанных с большим депрессивным расстройством областях мозга [143]. Введение липополисахарида (ЛПС), который запускает иммунную и воспалительную реакцию, вызывает депрессивное поведение у грызунов [144]. Сигнальный путь, включающий толл-подобный рецептор 4 типа (toll-like receptor 4; TLR4), адаптерный белок Myeloid differentiation primary response gene 8 (MyD88) и ядерный фактор NF- κ B представляет собой классический воспалительный сигнальный путь, участвующий в развитии депрессии [145]. Предполагается, что иризин может ингибировать системы передачи воспалительного сигнала и/или активацию и созревание инфламмасом.

Показано, что в условиях неврологических патологий иризин способен оказывать противовоспалительное, антиапоптотическое и антиоксидантное действие [146]. У мышей с окклюзией средней мозговой артерии терапия иризином подавляла активацию микроглии, инфильтрацию моноцитов, окислительный стресс и экспрессию провоспалительных факторов (TNF α и IL-6) [140]. Иризин опосредованно через путь AMPK/NF- κ B подавлял высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, TNF α , а также циклооксигеназу 2 типа (COX-2) в модели повреждения спинного мозга у крыс [147]. В модели кровоизлияния в мозг иризин подавлял провоспалительную поляризацию микроглии/макрофагов, уменьшал инфильтрацию нейтрофилов и снижал экспрессию провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β через сигнальный путь интегрин α V β 5/AMPK [66]. *In vitro* исследование по оценке способности иризина защищать нейроны от повреждения, вызванного бета-амилоидом, показало, что иризин ослабляет высвобождение IL-6 и IL-1 β и снижает уровень экспрессии COX2 в астроцитах. Иризин может снижать активацию NF- κ B в астроцитах, подвергшихся воздействию бета-амилоида [148]. Другое исследование показало, что иризин может ослаблять воспаление, вызванное недостатком кислорода и глюкозы, путём ингибирования АФК и воспалительного сигнального пути NLRP3 [149]. В модели церебральной ишемии путём окклюзии средней мозговой артерии иризин ингибировал нейровоспалительные реакции и уменьшал повреждение нейронов за счёт ослабления регуляции через каскад TLR4/MyD88 и ингибирования активации NF- κ B [150]. Таким образом, можно заключить, что иризин уменьшает нейровоспаление и снижает выработку воспалительных факторов в мозге.

Иризин влияет на поляризацию макрофагов. Макрофаги классифицируются как традиционно активированные (тип M1) или альтернативно активированные (тип M2), которые играют противоположные роли в воспалении [151, 152]. Макрофаги типа M1 продуцируют провоспалительные цитокины, включая TNF α , IL-6 и IL-1 β ; в отличие от этого, макрофаги типа M2 секретируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 [152]. Экзогенно введенный иризин и сверхэкспрессия иризина ингибируют вызванную ЛПС поляризацию макрофагов M1 и продукцию воспалительных цитокинов через путь AMPK [153]. Предыдущие исследования показали, что лечение иризином может подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов, снижать миграцию макрофагов и вызывать фенотипическое переключение макрофагов из состояния M1 в состояние M2 [154]. Опосредованная иризином активация BDNF может снижать нейровоспаление путём ингибирования синтеза NF- κ B и провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1 β посредством активации пути ERK/CREB через рецептор TrkB [155]. Высокие концентрации иризина (50 нМ, 100 нМ) ослабляют стимулированную ЛПС воспалительную активацию макрофагов и снижают высвобождение провоспалительных цитокинов путём ингибирования нисходящего пути TLR4/MyD88 и фосфорилирования NF- κ B, что связано с влиянием иризина на фосфорилирование MAPK [156]. Также известно, что иризин ингибирует фосфорилирование NF- κ B посредством подавления пути TLR4/MyD88 и активирует путь BDNF/ERK/CREB, тем самым также снижая выработку провоспалительных цитокинов.

4.5. Подавление окислительного стресса

Патофизиология депрессии связана с нарушением регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза [157–159]. Окислительный стресс может инициировать или усугублять ряд патогенетических процессов, связанных с депрессией, включая ферроптоз, нейровоспаление, нарушение аутофагии и дисфункцию митохондрий [158]. Мета-анализы показали нарушение антиоксидантной способности и повышение уровня продуктов окислительного повреждения у пациентов с депрессией. Уровни антиоксидантов увеличиваются при использовании антидепрессантов [160, 161]. Таким образом, подавление окислительного стресса может улучшить симптомы депрессии, поскольку некоторые антиоксиданты проявляют потенциальную антидепрессивную эффективность [162]. Окислительный стресс относится к дисбалансу между генерацией АФК и антиоксидантной защитой. Высокий уровень АФК может повреждать белки и ДНК, способствуя высвобождению воспалительных медиаторов, что в конечном итоге приводит к гибели клеток и апоптозу [163]. Иризин снижает выработку АФК, активируя пути BDNF/UCP2 и AKT/ERK и ингибируя воспалительный сигнальный путь АФК-NLRP3. Белок-разобщитель 2 типа (uncoupling protein 2; UCP2), экспрессируемый в центральной нервной системе,

продемонстрировал сильные нейропротекторные эффекты [164]. UCP2 снижает продукцию АФК, опосредованную митохондриями, повышает уровень АТФ, смягчает повреждение митохондрий, вызванные свободными радикалами, и помогает нервным клеткам использовать энергию, полученную от свободных радикалов. Было показано, что дефицит UCP2 усугубляет депрессивное поведение и способствует повреждению митохондрий и продукции АФК в астроцитах в модели хронического лёгкого стресса [165]. Иризин защищает от повреждения нейронов, вызванного окислительным стрессом в различных моделях неврологических заболеваний. В модели церебральной ишемии иризин значительно снижал уровни нитротирозина, супероксид-аниона и 4-гидроксинафтола в перинфарктной ткани мозга за счёт активации сигнальных путей AKT и ERK1/2. Он также подавлял секрецию провоспалительных факторов и смягчал повреждение нейронов, вызванное ишемией [140]. В мышечной модели дефицита кислорода и глюкозы иризин смягчил повреждение нейронов, блокируя воспалительный сигнальный путь АФК-NLRP3 и снижая продукцию АФК и малонового диальдегида для ингибирования окислительного стресса [149]. В крысиных моделях эпилепсии экзогенный иризин значительно усиливал экспрессию BDNF и UCP2, одновременно снижая уровни нейрональных повреждений и митохондриального окислительного стресса [166, 167]. В модели черепно-мозговой травмы у мышей экзогенный иризин смягчал воспалительные реакции и окислительный стресс, индуцируя экспрессию UCP2 в митохондриальных мембранах нейронов, что приводило к снижению повреждения митохондрий и снижению продукции АФК и содержания малонового диальдегида [168]. Следовательно, иризин является важнейшим регулятором окислительного стресса и, также и поэтому, потенциальным терапевтическим средством при депрессии.

Иризин улучшает когнитивные способности у мышей с церебральной ишемией, регулируя экспрессию *Klotho*. Ген *Klotho* служит регулятором старения [169], а кодируемый им белок играет решающую роль в замедлении старения и улучшении когнитивных функций [170]. У мышей с мутациями *Klotho* продолжительность жизни сокращена, целостность синапсов нарушена, а когнитивная функция скомпрометирована [171]. Некоторые клинические исследования обнаружили значительное снижение концентрации *Klotho* в спинномозговой жидкости у пожилых людей по сравнению с более молодыми [172]. Более того, в этих исследованиях также обнаружили сильную корреляцию между мутациями *Klotho* и началом когнитивной дисфункции у пожилых людей [172]. Кроме того, заметное снижение концентрации белка *Klotho* наблюдалось в спинномозговой жидкости у людей с диагнозом болезнь Альцгеймера [173]. В ещё одном исследовании [174] обнаружили значительную положительную связь между уровнями иризина и концентрациями *Klotho* в спинномозговой

жидкости пациентов с инсультом. В модели инсульта у мышей с ишемией мозга как физические упражнения, так и экзогенный иризин продемонстрировали сопоставимые протекторные эффекты в отношении когнитивных нарушений. По сравнению с группой ишемии мозга, группа с введением иризина на фоне ишемии демонстрировала заметное увеличение экспрессии белка Klotho, а также фактора транскрипции forkhead (FOXO3a) и Mn-зависимой супероксиддисмутазы (MnSOD). Кроме того, было продемонстрировано снижение образования активных форм кислорода. Последующие исследования показали, что защитные эффекты иризина исчезали у мышей с нокаутом *Klotho* [174]. Эти результаты указывают на то, что иризин смягчал окислительный стресс, регулируя экспрессию *Klotho*, следовательно, улучшая когнитивную функцию и клинические результаты в модели ишемии мозга у мышей. Подводя итог, следует отметить, что сывороточный и цереброспинальный иризин положительно коррелируют с когнитивной функцией у пациентов с сосудистой деменцией. В различных животных моделях сосудистой деменции иризин снижает воспаление и уровень окислительного стресса, регулируя сигнальные пути Notch и АКТ/ERK1/2, а белок Klotho защищает нейроны от апоптоза, тем самым ослабляя когнитивную дисфункцию при сосудистой деменции.

4.6. Снижение апоптоза нейронов

В основе патогенеза болезни Паркинсона лежит прогрессирующая гибель дофаминергических нейронов в компактной части чёрной субстанции (substantia nigra pars compacta, SNpc). Исследование действия иризина на этот процесс было проведено с использованием крысиной модели болезни Паркинсона, при которой гибель дофаминергических нейронов индуцируется интраназальным введением токсина МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) [175]. Крысам со смоделированной болезнью Паркинсона внутривенно вводили стволовые клетки костного мозга (СККМ), иризин или СККМ в сочетании с иризином. По сравнению с контрольной группой (без МРТР), в группе МРТР апоптоз дофаминергических нейронов составил 77%. Введение СККМ, иризина или иризина+СККМ достоверно снижало количество погибших клеток [175]. Однако статистически значимой разницы между группой иризина и группой СККМ не наблюдалось, поэтому было высказано предположение, что иризин может способствовать миграции стволовых клеток в SNpc и преобразовывать их в дофаминергические нейроны. Группа, получавшая иризин в сочетании с СККМ, продемонстрировала самую высокую степень снижения [175]. Другое исследование показало, что после 12 недель регулярных упражнений концентрация иризина в сыворотке у пациентов с болезнью Паркинсона значительно увеличилась, а их способность к физической нагрузке и функция равновесия улучшились. Кроме того, введение иризина усилило двигательную функцию у мышей с болезнью Паркинсона, вызванной МРТР,

одновременно с этим снижая апоптоз дофаминергических нейронов [176]. Последующие исследования показали, что иризин посредством активации сигнального пути ERK1/2 эффективно смягчает внутриклеточный окислительный стресс, подавляет повреждение митохондрий и облегчает митохондриальное дыхание и биогенез в моделях болезни Паркинсона, что в конечном итоге приводит к ингибированию апоптоза [176]. Из всего вышесказанного следует, что иризин проявляет нейропротекторные свойства при болезни Паркинсона путём подавления апоптоза дофаминергических нейронов и смягчения патологических изменений в митохондриях.

4.7. Защита целостности гематоэнцефалического барьера

Ключевым фактором неблагоприятного клинического прогноза при черепно-мозговой травме или инсульта является возникновение отёка мозга в результате нарушения гематоэнцефалического барьера. Потенциальный механизм, лежащий в основе этого явления, может быть связан с морфологическими и функциональными аномалиями нейрональных митохондрий в поражённой мозговой ткани, снижением активности UCP2 и усилением воспалительной реакции и окислительного стресса. Иризин эффективно снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера после черепно-мозговой травмы. Была обнаружена корреляция между степенью поражения ткани мозга при травме и концентрацией иризина в спинномозговой жидкости [168]. Показано, что как физическая активность, так и введение иризина уменьшали нарушения гематоэнцефалического барьера в мышинной модели черепно-мозговой травмы. Кроме того, в мышинной модели с нокаутом UCP2 введение иризина улучшало состояние при нарушении структуры и функции митохондрий путём усиления экспрессии UCP2 на нейронной митохондриальной мембране. Это привело к снижению воспалительных реакций и окислительного стресса, тем самым улучшая гематоэнцефалический барьер и облегчая вызванный травмой отёк мозга [168]. В однолетнем проспективном когортном исследовании, включавшем 656 человек с диагнозом лёгкая черепно-мозговая травма в возрасте старше 17 лет, было отмечено, что 13,5% участников с лёгкой черепно-мозговой травмой продемонстрировали неоптимальные когнитивные результаты в конце периода наблюдения; этот процент был заметно выше по сравнению с контрольной группой, в которой только 4,5% продемонстрировали аналогичные когнитивные нарушения [177]. Значительная часть взрослых пациентов с травмами, у которых диагностировано внутричерепное кровоизлияние, демонстрировала когнитивные нарушения на начальных этапах [178]. Аналогичные результаты были получены в исследовании детской группы с черепно-мозговой травмой [179]. Во время острой фазы черепно-мозговой травмы клеткам мозга необходимо образование адекватного количества АТФ для восстановления повреждённых клеток [180].

Однако повреждённые митохондрии теряют способность удовлетворять эту энергетическую потребность, что запускает ряд пагубных каскадных реакций, включая нарушение работы цепи переноса электронов, истощение АТР, избыточную генерацию АФК, повреждение, вызванное окислительным стрессом, апоптоз нейронов и нейровоспаление [181]. Недавние исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали важную роль иризина в сохранении митохондриальной функции и содействии биогенезу митохондрий. Было отмечено, что введение экзогенного иризина смягчает митохондриальную дисфункцию, что приводит к усилению использования АТР [182, 183]. Введение иризина в дозе 1 мкг/кг поддерживает митохондриальный потенциал и уровень АТР посредством вовлечения АМРК-зависимых путей [184]. Иризин может стимулировать биогенез митохондрий и ингибировать их деление, тем самым компенсируя чрезмерное потребление АТР [183]. В течение 24 ч после возникновения внутричерепного кровотечения уровни иризина и его рецептора, интегрин $\alpha V\beta 5$, достигают своего пика. Последующее введение иризина приводит к уменьшению отёка мозга, а также препятствует развитию неврологического дефицита и стимулирует восстановление неврологических функций. Примечательно, что интегрин $\alpha V\beta 5$ преимущественно локализуется в микроглии, а введение иризина подавляет провоспалительную поляризацию микроглии/макрофагов, одновременно способствуя их противовоспалительной поляризации. Более того, введение иризина препятствует инфильтрации нейтрофилов после внутримозгового кровотечения и тормозит апоптоз нейрональных клеток. Интраназально введённый иризин заметно повышает экспрессию интегрин $\alpha V\beta 5$, p-АМРК (фосфорилированная АМРК) и Vcl-2 (белок В-клеточной лимфомы-2), одновременно понижая экспрессию IL-1 β , TNF α , MPO (миелопероксидаза) и Vax (Vcl-2-ассоциированный белок X). Всё это показывает, что лечение иризином снижает неврологический дефицит, уменьшает отёк мозга и облегчает нейровоспаление и нейрональный апоптоз через сигнальный путь интегрин $\alpha V\beta 5$ /АМРК [66].

4.8. Противодействие накоплению патологического α -syn в мозге

У пациентов с болезнью Паркинсона физические упражнения способствуют исправлению осанки, стабилизируют походку, улучшают общую подвижность и повышают когнитивные способности, включая скорость обработки информации и когнитивный контроль [185, 186]. Есть исследования, указывающие на то, что это по крайней мере частично связано с экспрессией иризина, что может послужить основой для разработки инновационных методов лечения болезни Паркинсона [187]. Иризин предотвращает образование патологических агрегатов α -syn и защищает нейроны от их нейротоксического действия. Когда первичные корковые нейроны культивировали в присутствии предварительно сформированных фибрилл α -syn, происходило “неправильное”

сворачивание вновь синтезированного α -syn, что было токсичным для клеток [188]. Иризин в концентрации 50 нг/мл и 500 нг/мл предотвращал образование α -syn и гибель корковых нейронов, вызванную α -syn [189]. Инъекция α -syn в полосатое тело мышей приводила к гибели части нейронов, а введение через две недели аденовирусного вектора, экспрессирующего иризин, в хвостовую вену для индукции сверхэкспрессии иризина в печени и повышения его концентрации в крови снижало потери нейронов. По сравнению с мышами, получавшими векторы-пустышки, введение вектора экспрессирующего иризин, эффективно ингибировало агрегацию нерастворимого α -syn и значительно улучшало поведенческие нарушения, вызванные α -syn [189].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миокины и, в частности, иризин играют важную роль в патофизиологии как саркопении, так и когнитивных нарушений. Мышцы и мозг, которые являются основными органами, обеспечивающими локомоцию животных и человека, тесно взаимодействуют. Процессы их развития тесно связаны, а во взрослом организме они не могут функционировать друг без друга. Вопросы, которые ещё требуют дальнейшего прояснения, включают точные механизмы, лежащие в основе высвобождения миокинов, зависимость доза-эффект между физическими упражнениями и высвобождением миокинов, вызванным работой мышц, и точные механизмы, лежащие в основе регуляции миокинами взаимодействия мышцы-мозг.

Исследования показывают, что иризин играет одну из ключевых ролей во взаимодействии мышц и мозга. В данном обзоре мы обобщили вероятные механизмы нейропротективного эффекта иризина в мозге человека с когнитивными нарушениями и/или депрессией. В настоящее время уже достижимой целью видится разработка лекарств, которые имитируют терапевтический эффект физических упражнений. Иризин повышается во время физической активности, однако реализация регулярных режимов упражнений для людей с когнитивными нарушениями может быть сложной и потенциально опасной, поскольку у неподготовленных людей физическая нагрузка также сопровождается и выделением других миокинов с провоспалительным эффектом, в частности, IL-6. Улучшение когнитивных функций за счёт повышения уровня иризина после физической нагрузки может быть нецелесообразным подходом для таких пациентов. Многие исследования продемонстрировали способность иризина преодолевать гематоэнцефалический барьер, что позволяет предположить, что введение экзогенного препарата иризина является перспективным терапевтическим подходом для решения проблемы когнитивных нарушений. Поэтому для пациентов с когнитивными нарушениями, которые не могут себе позволить регулярные физические нагрузки, введение экзогенного иризина может быть правильным выбором.

В перспективе, несколько неизученных областей заслуживают более интенсивных исследований. В настоящее время отсутствуют данные крупномасштабных клинических испытаний безопасности и эффективности иризина, а также диапазона дозировки и временного окна для клинического применения. Применение иризина в клинических условиях пока представляется сложной задачей из-за его короткого периода полураспада *in vivo*. Существуют некоторые подходы к продлению периода полужизни белковых препаратов *in vivo*, например, химическая или генетическая конъюгация с альбумином [190]. Появление нанотехнологических стратегий доставки может стать решением, позволяющим продлить терапевтический эффект и сократить частоту введения [76]. Будущие исследования должны быть направлены на повышение стабильности иризина с использованием этих инновационных технологий оптимизации терапевтических результатов и расширения его клинического потенциала. Наконец, в последние годы большое внимание привлекла сложная взаимосвязь между физической активностью, кишечной микробиотой и когнитивной функцией. Однако исследования возможной роли в этих взаимодействиях миокинов, в том числе иризина, ещё не проводились.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№ 122022800499-5).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gale S.A., Acar D., Daffner K.R. (2018) Dementia. *Am. J. Med.*, **131**(10), 1161–1169. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.01.022
2. López-Lluch G., Rattan S.I.S. (2015) Facing challenges in an ageing world. *Biogerontology*, **16**(5), 567–568. DOI: 10.1007/s10522-015-9597-5
3. Herrman H., Kieling C., McGorry P., Horton R., Sargent J., Patel V. (2019) Reducing the global burden of depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet*, **393**(10189), e42–e43. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32408-5
4. Friedrich M.J. (2017) Depression is the leading cause of disability around the world. *JAMA*, **317**(15), 1517. DOI: 10.1001/jama.2017.3826
5. Richmond-Rakerd L.S., d'Souza S., Milne B.J., Caspi A., Moffitt T.E. (2022) Longitudinal associations of mental disorders with dementia: 30-year analysis of 1.7 million New Zealand citizens. *JAMA Psychiatry*, **79**(4), 333–340. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.4377
6. Singh-Manoux A., Dugravot A., Fournier A., Abell J., Ebmeier K., Kivimäki M., Sabia S. (2017) Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study. *JAMA Psychiatry*, **74**(7), 712–718. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0660
7. Dafsari F.S., Jessen F. (2020) Depression — an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry*, **10**(1), 160. DOI: 10.1038/s41398-020-0839-1
8. Lorenzetti V., Allen N.B., Fornito A., Yücel M. (2009) Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J. Affect. Disord.*, **117**(1–2), 1–17. DOI: 10.1016/j.jad.2008.11.021
9. Cotter D., Mackay D., Chana G., Beasley C., Landau S., Everall I.P. (2002) Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb. Cortex*, **12**(4), 386–394. DOI: 10.1093/cercor/12.4.386
10. Duman R.S., Shinohara R., Fogaça M.V., Hare B. (2019) Neurobiology of rapid acting antidepressants: convergent effects on GluA1-synaptic function. *Mol. Psychiatry*, **24**(12), 1816–1832. DOI: 10.1038/s41380-019-0400-x
11. Kang H.J., Voleti B., Hajszan T., Rajkowska G., Stockmeier C.A., Licznarski P., Lepack A., Majik M.S., Jeong L.S., Banasr M., Son H., Duman R.S. (2012) Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat. Med.*, **18**(9), 1413–1417. DOI: 10.1038/nm.2886
12. Peng T.-C., Chen W.-L., Wu L.-W., Chang Y.-W., Kao T.-W. (2020) Sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.*, **39**(9), 2695–2701. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.12.014
13. Sugimoto T., Ono R., Murata S., Saji N., Matsui Y., Niida S., Toba K., Sakurai T. (2016) Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Curr. Alzheimer Res.*, **13**(6), 718–726. DOI: 10.2174/1567205013666160211124828
14. Tyndall A.V., Clark C.M., Anderson T.J., Hogan D.B., Hill M.D., Longman R.S., Poulin M.J. (2018) Protective effects of exercise on cognition and brain health in older adults. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, **46**(4), 215–223. DOI: 10.1249/JES.0000000000000161
15. Cassilhas R.C., Tufik S., de Mello M.T. (2015) Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cell. Mol. Life Sci.*, **73**(5), 975–983. DOI: 10.1007/s00018-015-2102-0
16. de Sousa R.A.L., Rocha-Dias I., de Oliveira L.R.S., Improta-Caria A.C., Monteiro-Junior R.S., Cassilhas R.C. (2021) Molecular mechanisms of physical exercise on depression in the elderly: a systematic review. *Mol. Biol. Rep.*, **48**(4), 3853–3862. DOI: 10.1007/s11033-021-06330-z
17. Wong-Goodrich S.J.E., Pfau M.L., Flores C.T., Fraser J.A., Williams C.L., Jones L.W. (2010) Voluntary running prevents progressive memory decline and increases adult hippocampal neurogenesis and growth factor expression after whole-brain irradiation. *Cancer Res.*, **70**(22), 9329–9338. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1854

18. Pietropaolo S., Sun Y., Li R., Brana C., Feldon J., Yee B.K. (2008) The impact of voluntary exercise on mental health in rodents: a neuroplasticity perspective. *Behav. Brain Res.*, **192**(1), 42–60. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.03.014
19. Heissel A., Heinen D., Brokmeier L.L., Skarabis N., Kangas M., Vancampfort D., Stubbs B., Firth J., Ward P.B., Rosenbaum S., Hallgren M., Schuch F. (2023) Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Br. J. Sports Med.*, **57**(16), 1049–1057. DOI: 10.1136/bjsports-2022-106282
20. Noetel M., Sanders T., Gallardo-Gómez D., Taylor P., del Pozo Cruz B., van den Hoek D., Smith J.J., Mahoney J., Spathis J., Moresi M., Pagano R., Pagano L., Vasconcellos R., Arnott H., Varley B., Parker P., Biddle S., Lonsdale C. (2024) Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, **384**, e075847. DOI: 10.1136/bmj-2023-075847
21. Hu M.X., Turner D., Generaal E., Bos D., Ikram M.K., Ikram M.A., Cuijpers P., Penninx B.W.J.H. (2020) Exercise interventions for the prevention of depression: a systematic review of meta-analyses. *BMC Public Health*, **20**(1), 1255. DOI: 10.1186/s12889-020-09323-y
22. Singh B., Bennett H., Miatke A., Dumuid D., Curtis R., Ferguson T., Brinsley J., Szeto K., Eglitis E., Zhou M., Simpson C.E.M., Petersen J.M., Firth J., Maher C.A. (2025) Systematic umbrella review and meta-meta-analysis: effectiveness of physical activity in improving depression and anxiety in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, **S0890-8567(25)00208-4**. DOI: 10.1016/j.jaac.2025.04.007 Epub ahead of print.
23. Hamer M., Chida Y. (2009) Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol. Med.*, **39**(1), 3–11. DOI: 10.1017/S0033291708003681
24. Nichol K.E., Poon W.W., Parachikova A.I., Cribbs D.H., Glabe C.G., Cotman C.W. (2008) Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J. Neuroinflammation*, **5**, 13. DOI: 10.1186/1742-2094-5-13
25. Little H.C., Tan S.Y., Cali F.M., Rodriguez S., Lei X., Wolfe A., Hug C., Wong G.W. (2018) Multiplex quantification identifies novel exercise-regulated myokines/cytokines in plasma and in glycolytic and oxidative skeletal muscle. *Mol. Cell. Proteomics*, **17**(8), 1546–1563. DOI: 10.1074/mcp.RA118.000794
26. Eaton M., Granata C., Barry J., Safdar A., Bishop D., Little J.P. (2018) Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRN mRNA expression in human skeletal muscle. *J. Sport Health Sci.*, **7**(2), 191–196. DOI: 10.1016/j.jshs.2017.01.003
27. Cai L., Tan M., Tan W., Zeng X., Wan N., Wong S.H.-S., O'Reilly J., Sun F., Yang J., Chen Y. (2019) Associations of circulating irisin concentrations with cardiometabolic risk factors among children vary by physical activity or sedentary time levels. *Front. Endocrinol.*, **10**, 549. DOI: 10.3389/fendo.2019.00549
28. Bettariga F., Taaffe D.R., Galvão D.A., Lopez P., Bishop C., Markarian A.M., Natalucci V., Kim J.-S., Newton R.U. (2024) Exercise training mode effects on myokine expression in healthy adults: a systematic review with meta-analysis. *J. Sport Health Sci.*, **13**(6), 764–779. DOI: 10.1016/j.jshs.2024.04.005
29. Cordingley D.M., Anderson J.E., Cornish S.M. (2023) Myokine response to blood-flow restricted resistance exercise in younger and older males in an untrained and resistance-trained state: a pilot study. *J. Sci. Sport Exerc.*, **5**, 203–217. DOI: 10.1007/s42978-022-00164-2
30. Vints W.A.J., Šeikinaitė J., Gökçe E., Kušleikienė S., Šarkinaite M., Valatkeviciene K., Česnaitienė V.J., Verbunt J., Levin O., Masiulis N. (2024) Resistance exercise effects on hippocampus subfield volumes and biomarkers of neuroplasticity and neuroinflammation in older adults with low and high risk of mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *GeroScience*, **46**(4), 3971–3991. DOI: 10.1007/s11357-024-01110-6
31. Morishita S., Tsubaki A., Nakamura M., Nashimoto S., Fu J.B., Onishi H. (2019) Rating of perceived exertion on resistance training in elderly subjects. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, **17**(2), 135–142. DOI: 10.1080/14779072.2019.1561278
32. Kim Y.-P., Kim H.-B., Jang M.-H., Lim B.-V., Kim Y.-J., Kim H., Kim S.-S., Kim E.-H., Kim C.-J. (2003) Magnitude- and time-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *Int. J. Sports Med.*, **24**(2), 114–117. DOI: 10.1055/s-2003-38202
33. Blumenthal J.A., Babyak M.A., Doraiswamy P.M., Watkins L., Hoffman B.M., Barbour K.A., Herman S., Craighead W.E., Brosse A.L., Waugh R., Hinderliter A., Sherwood A. (2007) Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom. Med.*, **69**(7), 587–596. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318148c19a
34. Lee J., Gierc M., Vila-Rodriguez F., Puterman E., Faulkner G. (2021) Efficacy of exercise combined with standard treatment for depression compared to standard treatment alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Affect. Disord.*, **295**, 1494–1511. DOI: 10.1016/j.jad.2021.09.043
35. Mammen G., Faulkner G. (2013) Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *Am. J. Prev. Med.*, **45**(5), 649–657. DOI: 10.1016/j.amepre.2013.08.001
36. Pearce M., Garcia L., Abbas A., Strain T., Schuch F.B., Golubic R., Kelly P., Khan S., Utukuri M., Laird Y., Mok A., Smith A., Tainio M., Brage S., Woodcock J. (2022) Association between physical activity and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, **79**(6), 550–559. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0609
37. Cunha M.P., Oliveira Á., Pazini F.L., Machado D.G., Bettio L.E.B., Budni J., Aguiar A.S., Martins D.F., Santos A.R.S., Rodrigues A.L.S. (2013) The antidepressant-like effect of physical activity on a voluntary running wheel. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **45**(5), 851–859. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31827b23e6
38. Lin T.-W., Kuo Y.-M. (2013) Exercise benefits brain function: the monoamine connection. *Brain Sci.*, **3**(1), 39–53. DOI: 10.3390/brainsci3010039
39. Euteneuer F., Dannehl K., del Rey A., Engler H., Schedlowski M., Rief W. (2017) Immunological effects of behavioral activation with exercise in major depression: an exploratory randomized controlled trial. *Transl. Psychiatry*, **7**(5), e1132. DOI: 10.1038/tp.2017.76
40. Sigwalt A.R., Budde H., Helmich I., Glaser V., Ghisoni K., Lanza S., Cadore E.L., Lhullier F.L.R., de Bem A.F., Hohl A., de Matos F.J., de Oliveira P.A., Prediger R.D., Guglielmo L.G., Latini A. (2011) Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. *Neuroscience*, **192**, 661–674. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.075

41. Luca M, Luca A. (2019) Oxidative stress-related endothelial damage in vascular depression and vascular cognitive impairment: beneficial effects of aerobic physical exercise. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2019**, 8067045. DOI: 10.1155/2019/8067045
42. Brocardo P.S., Boehme F, Patten A., Cox A., Gil-Mohapel J., Christie B.R. (2012) Anxiety- and depression-like behaviors are accompanied by an increase in oxidative stress in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders: protective effects of voluntary physical exercise. *Neuropharmacology*, **62**(4), 1607–1618. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.10.006
43. Liang X, Tang J, Qi Y.-Q., Luo Y.-M., Yang C.-M., Dou X.-Y., Jiang L., Xiao Q., Zhang L., Chao F.-L., Zhou C.-N., Tang Y. (2022) Exercise more efficiently regulates the maturation of newborn neurons and synaptic plasticity than fluoxetine in a CUS-induced depression mouse model. *Exp. Neurol.*, **354**, 114103. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114103
44. Liang X, Tang J, Chao F.-L., Zhang Y., Chen L.-M., Wang F.-F., Tan C.-X., Luo Y.-M., Xiao Q., Zhang L., Qi Y.-Q., Jiang L., Huang C.-X., Gao Y., Tang Y. (2019) Exercise improves depressive symptoms by increasing the number of excitatory synapses in the hippocampus of CUS-induced depression model rats. *Behav. Brain Res.*, **374**, 112115. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112115
45. Micheli L., Ceccarelli M., d'Andrea G., Tirone F. (2018) Depression and adult neurogenesis: positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Res. Bull.*, **143**, 181–193. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.09.002
46. Steib K., Schäßner I., Jagasia R., Ebert B., Lie D.C. (2014) Mitochondria modify exercise-induced development of stem cell-derived neurons in the adult brain. *J. Neurosci.*, **34**(19), 6624–6633. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4972-13.2014
47. Meyer J.D., Koltyn K.F., Stegner A.J., Kim J.-S., Cook D.B. (2016) Relationships between serum BDNF and the antidepressant effect of acute exercise in depressed women. *Psychoneuroendocrinology*, **74**, 286–294. DOI: 10.1016/j.psychneu.2016.09.022
48. Baj G., d'Alessandro V., Musazzi L., Mallei A., Sartori C.R., Sciancalepore M., Tardito D., Langone F., Popoli M., Tongiorgi E. (2012) Physical exercise and antidepressants enhance BDNF targeting in hippocampal CA3 dendrites: further evidence of a spatial code for BDNF splice variants. *Neuropsychopharmacology*, **37**(7), 1600–1611. DOI: 10.1038/npp.2012.5
49. Teufel A., Malik N., Mukhopadhyay M., Westphal H. (2002) Frp1 and Frp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*, **297**(1–2), 79–83. DOI: 10.1016/s0378-1119(02)00828-4
50. Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Höglund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M. (2012) A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, **481**(7382), 463–468. DOI: 10.1038/nature10777
51. Nie Y, Dai B, Guo X, Liu D. (2020) Cleavage of FNDC5 and insights into its maturation process. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **510**, 110840. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110840
52. Schumacher M.A., Chinnam N., Ohashi T., Shah R.S., Erickson H.P. (2013) The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J. Biol. Chem.*, **288**(47), 33738–33744. DOI: 10.1074/jbc.M113.516641
53. Huh J.Y., Panagiotou G., Mougios V., Brinkoetter M., Vamvini M.T., Schneider B.E., Mantzoros C.S. (2012) 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. *Metabolism*, **61**(12), 1725–1738. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.002
54. Wojtaszewski J.F.P., Nielsen P., Hansen B.F., Richter E.A., Kiens B. (2000) Isoform-specific and exercise intensity-dependent activation of 5'-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. *J. Physiol.*, **528**(Pt 1), 221–226. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00221.x
55. Witczak C.A., Sharoff C.G., Goodyear L.J. (2008) AMP-activated protein kinase in skeletal muscle: from structure and localization to its role as a master regulator of cellular metabolism. *Cell. Mol. Life Sci.*, **65**(23), 3737–3755. DOI: 10.1007/s00018-008-8244-6
56. Liang H., Ward W.F. (2006) PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Adv. Physiol. Educ.*, **30**(4), 145–151. DOI: 10.1152/advan.00052.2006
57. Dun S.L., Lyu R.-M., Chen Y.-H., Chang J.-K., Luo J.J., Dun N.J. (2013) Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*, **240**, 155–162. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.050
58. Aydin S., Kuloglu T., Aydin S., Kalayci M., Yilmaz M., Cakmak T., Albayrak S., Gungor S., Colakoglu N., Ozercan I.H. (2014) A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides*, **61**, 130–136. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.09.014
59. Ruan Q., Huang Y., Yang L., Ruan J., Gu W., Zhang X., Zhang Y., Zhang W., Yu Z. (2019) The effects of both age and sex on irisin levels in paired plasma and cerebrospinal fluid in healthy humans. *Peptides*, **113**, 41–51. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.01.004
60. Zhao R. (2022) Irisin at the crossroads of inter-organ communications: challenge and implications. *Front. Endocrinol.*, **13**, 989135. DOI: 10.3389/fendo.2022.989135
61. Jedrychowski M.P., Wrann C.D., Paulo J.A., Gerber K.K., Szpyt J., Robinson M.M., Nair K.S., Gygi S.P., Spiegelman B.M. (2015) Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab.*, **22**(4), 734–740. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.001
62. Ruan Q., Zhang L., Ruan J., Zhang X., Chen J., Ma C., Yu Z. (2018) Detection and quantitation of irisin in human cerebrospinal fluid by tandem mass spectrometry. *Peptides*, **103**, 60–64. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.03.013
63. Roca-Rivada A., Castela C., Senin L.L., Landrove M.O., Baltar J., Belén Crujeiras A., Seoane L.M., Casanueva F.F., Pardo M. (2013) FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLOS One*, **8**(4), e60563. DOI: 10.1371/journal.pone.0060563
64. Islam M.R., Valaris S., Young M.F., Haley E.B., Luo R., Bond S.F., Mazuera S., Kitchen R.R., Caldarone B.J., Bettio L.E.B., Christie B.R., Schmider A.B., Soberman R.J., Besnard A., Jedrychowski M.P., Kim H., Tu H., Kim E., Choi S.H., Tanzi R.E., Spiegelman B.M., Wrann C.D. (2021) Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. *Nat. Metab.*, **3**(8), 1058–1070. DOI: 10.1038/s42255-021-00438-z
65. Lee J.M., Sim T.H., Kim S.H., Choi Y.J., Lee J.H., Yeo S.G., Kim Y.-J. (2025) Exercise-induced FNDC5/irisin ameliorates cognitive impairment in aged mice, associated with antioxidant and neurotrophic responses. *Antioxidants*, **14**(10), 1239. DOI: 10.3390/antiox14101239

66. Wang Y., Tian M., Tan J., Pei X., Lu C., Xin Y., Deng S., Zhao F., Gao Y., Gong Y. (2022) Irisin ameliorates neuroinflammation and neuronal apoptosis through integrin α V β 5/AMPK signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice. *J. Neuroinflammation*, **19**, 82. DOI: 10.1186/s12974-022-02438-6
67. Lee P., Linderman J.D., Smith S., Brychta R.J., Wang J., Idelson C., Perron R.M., Werner C.D., Phan G.Q., Kammula U.S., Kebebew E., Pacak K., Chen K.Y., Celi F.S. (2014) Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab.*, **19**(2), 302–309. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.017
68. Waseem R., Shamsi A., Mohammad T., Hassan M.I., Kazim S.N., Chaudhary A.A., Rudayni H.A., Al-Zharani M., Ahmad F., Islam A. (2022) FNDC5/irisin: physiology and pathophysiology. *Molecules*, **27**(3), 1118. DOI: 10.3390/molecules27031118
69. Pang M., Yang J., Rao J., Wang H., Zhang J., Wang S., Chen X., Dong X. (2018) Time-dependent changes in increased levels of plasma irisin and muscle PGC-1 α and FNDC5 after exercise in mice. *Tohoku J. Exp. Med.*, **244**(2), 93–103. DOI: 10.1620/tjem.244.93
70. Babaie A., Nourshahi M., Fani M., Entezari Z., Jameie S.B., Haghparast A. (2021) The effectiveness of continuous and interval exercise preconditioning against chronic unpredictable stress: involvement of hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF pathway. *J. Psychiatr. Res.*, **136**, 173–183. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.006
71. Brenmoehl J., Albrecht E., Komolka K., Schering L., Langhammer M., Hoeflich A., Maak S. (2014) Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int. J. Biol. Sci.*, **10**(3), 338–349. DOI: 10.7150/ijbs.7972
72. Norheim F., Langleite T.M., Hjorth M., Holen T., Kielland A., Stadheim H.K., Gulseth H.L., Birkeland K.I., Jensen J., Drevon C.A. (2014) The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J.*, **281**(3), 739–749. DOI: 10.1111/febs.12619
73. Flori L., Testai L., Calderone V. (2021) The “irisin system”: from biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives. *Life Sci.*, **267**, 118954. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118954
74. Yen C.-H., Chang P.-S., Chang Y.-H., Lin P.-T. (2022) Identification of coenzyme Q10 and skeletal muscle protein biomarkers as potential factors to assist in the diagnosis of sarcopenia. *Antioxidants*, **11**(4), 725. DOI: 10.3390/antiox11040725
75. Kim H.-J., So B., Choi M., Kang D., Song W. (2015) Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp. Gerontol.*, **70**, 11–17. DOI: 10.1016/j.exger.2015.07.006
76. Tsou Y.-H., Wang B., Ho W., Hu B., Tang P., Sweet S., Zhang X.-Q., Xu X. (2019) Nanotechnology-mediated drug delivery for the treatment of obesity and its related comorbidities. *Adv. Healthc. Mater.*, **8**(12), e1801184. DOI: 10.1002/adhm.201801184
77. Pardo M., Crujeiras A.B., Amil M., Aguera Z., Jiménez-Murcia S., Baños R., Botella C., de la Torre R., Estivill X., Fagundo A.B., Fernández-Real J.M., Fernández-García J.C., Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez R., Tinahones F.J., Fernández-Aranda F., Casanueva F.F. (2014) Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int. J. Endocrinol.*, **2014**, 857270. DOI: 10.1155/2014/857270
78. Hecksteden A., Wegmann M., Steffen A., Kraushaar J., Morsch A., Ruppenthal S., Kaestner L., Meyer T. (2013) Irisin and exercise training in humans — results from a randomized controlled training trial. *BMC Med.*, **11**, 235. DOI: 10.1186/1741-7015-11-235
79. Tsuchiya Y., Ando D., Takamatsu K., Goto K. (2015) Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*, **64**(9), 1042–1050. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.05.010
80. He Z., Tian Y., Valenzuela P.L., Huang C., Zhao J., Hong P., He Z., Yin S., Lucia A. (2018) Myokine response to high-intensity interval vs. resistance exercise: an individual approach. *Front. Physiol.*, **9**, 1735. DOI: 10.3389/fphys.2018.01735
81. Ruas J.L., White J.P., Rao R.R., Kleiner S., Brannan K.T., Harrison B.C., Greene N.P., Wu J., Estall J.L., Irving B.A., Lanza I.R., Rasbach K.A., Okutsu M., Nair K.S., Yan Z., Leinwand L.A., Spiegelman B.M. (2012) A PGC-1 α isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy. *Cell*, **151**(6), 1319–1331. DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.050
82. Siteneski A., Cunha M.P., Lieberknecht V., Pazini F.L., Gruhn K., Brocardo P.S., Rodrigues A.L.S. (2018) Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **84**(Pt A), 294–303. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.004
83. Pignataro P., Dicarolo M., Zerlotin R., Storlino G., Oranger A., Sanesi L., Lovero R., Buccoliero C., Mori G., Colaianni G., Colucci S., Grano M. (2022) Antidepressant effect of intermittent long-term systemic administration of irisin in mice. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(14), 7596. DOI: 10.3390/ijms23147596
84. Bilek F., Cetisli-Korkmaz N., Ercan Z., Deniz G., Demir C.F. (2022) Aerobic exercise increases irisin serum levels and improves depression and fatigue in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, **61**, 103742. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103742
85. Tu W.-J., Qiu H.-C., Liu Q., Li X., Zhao J.-Z., Zeng X. (2018) Decreased level of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, is associated with post-stroke depression in the ischemic stroke population. *J. Neuroinflammation*, **15**, 133. DOI: 10.1186/s12974-018-1177-6
86. Yardimci A., Ertugrul N.U., Ozgen A., Ozbeg G., Ozdede M.R., Ercan E.C., Canpolat S. (2023) Effects of chronic irisin treatment on brain monoamine levels in the hypothalamic and subcortical nuclei of adult male and female rats: an HPLC-ECD study. *Neurosci. Lett.*, **806**, 137245. DOI: 10.1016/j.neulet.2023.137245
87. Clelland C.D., Choi M., Romberg C., Clemenson G.D., Fagniere A., Tyers P., Jessberger S., Saksida L.M., Barker R.A., Gage F.H., Bussey T.J. (2009) A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*, **325**(5937), 210–213. DOI: 10.1126/science.1173215
88. Anacker C., Luna V.M., Stevens G.S., Millette A., Shores R., Jimenez J.C., Chen B., Hen R. (2018) Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature*, **559**(7712), 98–102. DOI: 10.1038/s41586-018-0262-4

89. *Tapia-Rojas C., Aranguiz F., Varela-Nallar L., Inestrosa N.C.* (2016) Voluntary running attenuates memory loss, decreases neuropathological changes and induces neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Pathol.*, **26**(1), 62–74. DOI: 10.1111/bpa.12255
90. *Moreno-Jiménez E.P., Flor-García M., Terreros-Roncal J., Rábano A., Cafini F., Pallas-Bazarra N., Ávila J., Llorens-Martín M.* (2019) Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat. Med.*, **25**(4), 554–560. DOI: 10.1038/s41591-019-0375-9
91. *McAvoy K.M., Scobie K.N., Berger S., Russo C., Guo N., Decharatanachart P., Vega-Ramirez H., Miake-Lye S., Whalen M., Nelson M., Bergami M., Bartsch D., Hen R., Berninger B., Sahay A.* (2016) Modulating neuronal competition dynamics in the dentate gyrus to rejuvenate aging memory circuits. *Neuron*, **91**(6), 1356–1373. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.08.009
92. *Oakley H., Cole S.L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J., Guillozet-Bongaarts A., Ohno M., Disterhoft J., van Eldik L., Berry R., Vassar R.* (2006) Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *J. Neurosci.*, **26**(40), 10129–10140. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006
93. *Hashemi M.-S., Ghaedi K., Salamian A., Karbalaie K., Emadi-Baygi M., Tanhaei S., Nasr-Esfahani M.H., Baharvand H.* (2013) *Fndc5* knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience*, **231**, 296–304. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.11.041
94. *Forouzanfar M., Rabiee F., Ghaedi K., Beheshti S., Tanhaei S., Shoaraye Nejati A., Jodeiri Farshbaf M., Baharvand H., Nasr-Esfahani M.H.* (2015) *Fndc5* overexpression facilitated neural differentiation of mouse embryonic stem cells. *Cell Biol. Int.*, **39**(5), 629–637. DOI: 10.1002/cbin.10427
95. *Ebadi R., Rabiee F., Kordi-Tamandani D.M., Nasr-Esfahani M.H., Ghaedi K.* (2021) *Fndc5* knockdown significantly decreased the expression of neurotrophins and their respective receptors during neural differentiation of mouse embryonic stem cells. *Human Cell*, **34**(3), 847–861. DOI: 10.1007/s13577-021-00517-z
96. *Lourenco M.V., Frozza R.L., de Freitas G.B., Zhang H., Kincheski G.C., Ribeiro F.C., Gonçalves R.A., Clarke J.R., Beckman D., Staniszevski A., Berman H., Guerra L.A., Fornly-Germano L., Meier S., Wilcock D.M., de Souza J.M., Alves-Leon S., Prado V.F., Prado M.A.M., Abisambra J.F., Tovar-Moll F., Mattos P., Arancio O., Ferreira S.T., de Felice F.G.* (2019) Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat. Med.*, **25**(1), 165–175. DOI: 10.1038/s41591-018-0275-4
97. *Lourenco M.V., de Freitas G.B., Raony H., Ferreira S.T., de Felice F.G.* (2022) Irisin stimulates protective signaling pathways in rat hippocampal neurons. *Front. Cell. Neurosci.*, **16**, 953991. DOI: 10.3389/fncel.2022.953991
98. *Chen K., Wang K., Wang T.* (2022) Protective effect of irisin against Alzheimer's disease. *Front. Psychiatry*, **13**, 967683. DOI: 10.3389/fpsy.2022.967683
99. *Lourenco M.V., Ribeiro F.C., Sudo F.K., Drummond C., Assunção N., Vanderborcht B., Tovar-Moll F., Mattos P., de Felice F.G., Ferreira S.T.* (2020) Cerebrospinal fluid irisin correlates with amyloid- β , BDNF, and cognition in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. (Amsterdam)*, **12**, e12034. DOI: 10.1002/dad2.12034
100. *Gonçalves R.A., Sudo F.K., Lourenco M.V., Drummond C., Assunção N., Vanderborcht B., Ferreira D.D.P., Ribeiro F.C., Pamplona F.A., Tovar-Moll F., Mattos P., Ferreira S.T., de Felice F.G.* (2023) Cerebrospinal fluid irisin and lipoxin A4 are reduced in elderly Brazilian individuals with depression: insight into shared mechanisms between depression and dementia. *Alzheimers Dement.*, **19**(6), 2595–2604. DOI: 10.1002/alz.12893
101. *Otte C., Gold S.M., Penninx B.W., Pariante C.M., Etkin A., Fava M., Mohr D.C., Schatzberg A.F.* (2016) Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Primers*, **2**, 16065. DOI: 10.1038/nrdp.2016.65
102. *Schuch F.B., Vancampfort D., Firth J., Rosenbaum S., Ward P.B., Silva E.S., Hallgren M., Ponce de Leon A., Dunn A.L., Deslandes A.C., Fleck M.P., Carvalho A.F., Stubbs B.* (2018) Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Psychiatry*, **175**(7), 631–648. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.17111194
103. *Pignataro P., Dicarolo M., Suriano C., Sanesi L., Zerlotin R., Storlino G., Oranger A., Zecca C., dell'Abate M.T., Mori G., Grano M., Colucci S., Colaianni G.* (2023) Once-daily subcutaneous irisin administration mitigates depression- and anxiety-like behavior in young mice. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(7), 6715. DOI: 10.3390/ijms24076715
104. *Hou Z., Zhang J., Yu K., Song F.* (2020) Irisin ameliorates the postoperative depressive-like behavior by reducing the surface expression of epidermal growth factor receptor in mice. *Neurochem. Int.*, **135**, 104705. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104705
105. *Wang S., Pan J.* (2016) Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **474**(1), 22–28. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.047
106. *Ernst J., Hock A., Henning A., Seifritz E., Boeker H., Grimm S.* (2017) Increased pregenual anterior cingulate glucose and lactate concentrations in major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*, **22**(1), 113–119. DOI: 10.1038/mp.2016.73
107. *Chan K.L., Cathomas F., Russo S.J.* (2019) Central and peripheral inflammation link metabolic syndrome and major depressive disorder. *Metabolism (Bethesda)*, **34**(2), 123–133. DOI: 10.1152/physiol.00047.2018
108. *Qin Y., Jiang X., Li W., Li J., Tian T., Zang G., Fang L., Zhou C., Xu B., Gong X., Huang C., Yang X., Bai M., Fan L., Xie P.* (2019) Chronic mild stress leads to aberrant glucose energy metabolism in depressed *Macaca fascicularis* models. *Psychoneuroendocrinology*, **107**, 59–69. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.05.007
109. *Liu L., Zhou X., Zhang Y., Pu J., Yang L., Yuan S., Zhao L., Zhou C., Zhang H., Xie P.* (2018) Hippocampal metabolic differences implicate distinctions between physical and psychological stress in four rat models of depression. *Transl. Psychiatry*, **8**(1), 4. DOI: 10.1038/s41398-017-0018-1
110. *Chen G., Yang D., Yang Y., Li J., Cheng K., Tang G., Zhang R., Zhou J., Li W., Liu Z., Fan S., Xie P.* (2015) Amino acid metabolic dysfunction revealed in the prefrontal cortex of a rat model of depression. *Behav. Brain Res.*, **278**, 286–292. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.05.027
111. *Luo Y., Qiao X., Ma Y., Deng H., Xu C.C., Xu L.* (2020) Disordered metabolism in mice lacking irisin. *Sci. Rep.*, **10**, 17368. DOI: 10.1038/s41598-020-74588-7
112. *Xiong X.-Q., Chen D., Sun H.-J., Ding L., Wang J.-J., Chen Q., Li Y.-H., Zhou Y.-B., Han Y., Zhang F., Gao X.-Y., Kang Y.-M., Zhu G.-Q.* (2015) FNDC5 overexpression and

- irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim. Biophys. Acta*, **1852**(9), 1867–1875. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.06.017
113. *Moreno-Navarrete J.M., Ortega F., Serrano M., Guerra E., Pardo G., Tinahones F., Ricart W., Fernández-Real J.M.* (2013) Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **98**(4), E769–E778. DOI: 10.1210/jc.2012-2749
 114. *Zhang W., Chang L., Zhang C., Zhang R., Li Z., Chai B., Li J., Chen E., Mulholland M.* (2015) Irisin: a myokine with locomotor activity. *Neurosci. Lett.*, **595**, 7–11. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.069
 115. *Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., Ghazarian A., Collins W.R., Vienberg S.G., Pothos E.N., Kahn C.R.* (2015) Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**(11), 3463–3468. DOI: 10.1073/pnas.1500877112
 116. *Kimbrell T.A., Ketter T.A., George M.S., Little J.T., Benson B.E., Willis M.W., Herscovitch P., Post R.M.* (2002) Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol. Psychiatry*, **51**(3), 237–252. DOI: 10.1016/s0006-3223(01)01216-1
 117. *Xin C., Liu J., Zhang J., Zhu D., Wang H., Xiong L., Lee Y., Ye J., Lian K., Xu C., Zhang L., Wang Q., Liu Y., Tao L.* (2016) Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int. J. Obes.*, **40**(3), 443–451. DOI: 10.1038/ijo.2015.199
 118. *Lee H.J., Lee J.O., Kim N., Kim J.K., Kim H.I., Lee Y.W., Kim S.J., Choi J.-I., Oh Y., Kim J.H., Suyeon-Hwang, Park S.H., Kim H.S.* (2015) Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK. *Mol. Endocrinol.*, **29**(6), 873–881. DOI: 10.1210/me.2014-1353
 119. *Zhang Y., Li R., Meng Y., Li S., Donelan W., Zhao Y., Qi L., Zhang M., Wang X., Cui T., Yang L.-J., Tang D.* (2014) Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, **63**(2), 514–525. DOI: 10.2337/db13-1106
 120. *Cao X., Li L.-P., Wang Q., Wu Q., Hu H.-H., Zhang M., Fang Y.-Y., Zhang J., Li S.-J., Xiong W.-C., Yan H.-C., Gao Y.-B., Liu J.-H., Li X.-W., Sun L.-R., Zeng Y.-N., Zhu X.-H., Gao T.-M.* (2013) Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat. Med.*, **19**(6), 773–777. DOI: 10.1038/nm.3162
 121. *Rabiee F., Lachinani L., Ghaedi S., Nasr-Esfahani M.H., Megraw T.L., Ghaedi K.* (2020) New insights into the cellular activities of Fndc5/irisin and its signaling pathways. *Cell Biosci.*, **10**, 51. DOI: 10.1186/s13578-020-00413-3
 122. *Ribeiro D., Petrigna L., Pereira F.C., Muscella A., Bianco A., Tavares P.* (2021) The impact of physical exercise on the circulating levels of BDNF and NT 4/5: a review. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(16), 8814. DOI: 10.3390/ijms22168814
 123. *Mousavi K., Jasmin B.J.* (2006) BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation. *J. Neurosci.*, **26**(21), 5739–5749. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5398-05.2006
 124. *Aguado F., Carmona M.A., Pozas E., Aguiló A., Martínez-Guijarro F.J., Alcantara S., Borrell V., Yuste R., Ibañez C.F., Soriano E.* (2003) BDNF regulates spontaneous correlated activity at early developmental stages by increasing synaptogenesis and expression of the K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2. *Development*, **130**(7), 1267–1280. DOI: 10.1242/dev.00351
 125. *Marlatt M.W., Potter M.C., Lucassen P.J., van Praag H.* (2012) Running throughout middle-age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C57BL/6J mice. *Dev. Neurobiol.*, **72**(6), 943–952. DOI: 10.1002/dneu.22009
 126. *Tsai S.-F., Ku N.-W., Wang T.-F., Yang Y.-H., Shih Y.-H., Wu S.-Y., Lee C.-W., Yu M., Yang T.-T., Kuo Y.-M.* (2018) Long-term moderate exercise rescues age-related decline in hippocampal neuronal complexity and memory. *Gerontology*, **64**(6), 551–561. DOI: 10.1159/000488589
 127. *Sheldrick A., Camara S., Ilieva M., Riederer P., Michel T.M.* (2017) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin 3 (NT3) levels in post-mortem brain tissue from patients with depression compared to healthy individuals — a proof of concept study. *Eur. Psychiatry*, **46**, 65–71. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.06.009
 128. *Zavvari F., Nahavandi A.* (2020) Fluoxetine increases hippocampal neural survival by improving axonal transport in stress-induced model of depression male rats. *Physiol. Behav.*, **227**, 113140. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113140
 129. *Björkholm C., Monteggia L.M.* (2016) BDNF — a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, **102**, 72–79. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034
 130. *Wrann C.D., White J.P., Salogiannis J., Laznik-Bogoslavski D., Wu J., Ma D., Lin J.D., Greenberg M.E., Spiegelman B.M.* (2013) Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.*, **18**(5), 649–659. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.008
 131. *Kim M.-H., Leem Y.-H.* (2019) The effects of peripherally-subacute treatment with irisin on hippocampal dendritogenesis and astrocyte-secreted factors. *J. Exerc. Nutr. Biochem.*, **23**(4), 32–35. DOI: 10.20463/jenb.2019.0029
 132. *Wu L., Zhang T., Chen K., Lu C., Liu X.F., Zhou J.L., Huang Y.K., Yan H., Chen Y., Zhang C.J., Li J.F., Shi S.Q., Ren P., Huang X.* (2021) Rapid antidepressant-like effect of Fructus Aurantii depends on cAMP-response element binding protein/brain-derived neurotrophic factor by mediating synaptic transmission. *Phytother. Res.*, **35**(1), 404–414. DOI: 10.1002/ptr.6812
 133. *Cai M.-Y., Yang Z., Huang X.-J., Li J., Bao W.-Y., Hurleleben, Wulanqigige, Wuyunriguleng, Cui J.-W., Ma L.-Q.* (2022) Mongolian medicine Areca Thirteen Pill (GY-13) improved depressive syndrome via upregulating cAMP/PKA/CREB/BDNF signaling pathway. *J. Ethnopharmacol.*, **293**, 115310. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115310
 134. *Ieraci A., Madaio A.I., Mallei A., Lee F.S., Popoli M.* (2016) Brain-derived neurotrophic factor Val66Met human polymorphism impairs the beneficial exercise-induced neurobiological changes in mice. *Neuropsychopharmacology*, **41**(13), 3070–3079. DOI: 10.1038/npp.2016.120
 135. *Tu W.-J., Qiu H.-C., Cao J.-L., Liu Q., Zeng X.-W., Zhao J.-Z.* (2018) Decreased concentration of irisin is associated with poor functional outcome in ischemic stroke. *Neurotherapeutics*, **15**(4), 1158–1167. DOI: 10.1007/s13311-018-0651-2
 136. *Zhang F., Hou G., Hou G., Wang C., Shi B., Zheng Y.* (2021) Serum irisin as a potential biomarker for cognitive decline in vascular dementia. *Front. Neurol.*, **12**, 755046. DOI: 10.3389/fneur.2021.755046

137. Jin Z., Guo P., Li X., Ke J., Wang Y., Wu H. (2019) Neuroprotective effects of irisin against cerebral ischemia/reperfusion injury via Notch signaling pathway. *Biomed. Pharmacother.*, **120**, 109452. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109452
138. Song D., Chen X., Zhou N., Yuan Y., Geng S., Zhang C., Zhao Z., Wang X., Bao X., Lan X., Zhang X. (2023) Low-intensity pulsed ultrasound triggers a beneficial neuromodulation in dementia mice with chronic cerebral hypoperfusion via activation of hippocampal Fndc5/irisin signaling. *J. Transl. Med.*, **21**, 139. DOI: 10.1186/s12967-022-03824-7
139. Asadi Y., Gorjipour F., Behrouzifar S., Vakili A. (2018) Irisin peptide protects brain against ischemic injury through reducing apoptosis and enhancing BDNF in a rodent model of stroke. *Neurochem. Res.*, **43**(8), 1549–1560. DOI: 10.1007/s11064-018-2569-9
140. Li D.-J., Li Y.-H., Yuan H.-B., Qu L.-F., Wang P. (2017) The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*, **68**, 31–42. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.003
141. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P., Alenius H., Kivimäki M. (2015) Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.*, **49**, 206–215. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.06.001
142. Pandey G.N., Rizavi H.S., Zhang H., Bhaumik R., Ren X. (2018) Abnormal protein and mRNA expression of inflammatory cytokines in the prefrontal cortex of depressed individuals who died by suicide. *J. Psychiatry Neurosci.*, **43**(6), 376–385. DOI: 10.1503/jpn.170192
143. Lu Y., Ho C.S., Liu X., Chua A.N., Wang W., McIntyre R.S., Ho R.C. (2017) Chronic administration of fluoxetine and pro-inflammatory cytokine change in a rat model of depression. *PLOS One*, **12**(10), e0186700. DOI: 10.1371/journal.pone.0186700
144. Franklin T.C., Xu C., Duman R.S. (2018) Depression and sterile inflammation: essential role of danger associated molecular patterns. *Brain Behav. Immun.*, **72**, 2–13. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.10.025
145. Xiao X., Zhang H., Ning W., Yang Z., Wang Y., Zhang T. (2022) Knockdown of FSTL1 inhibits microglia activation and alleviates depressive-like symptoms through modulating TLR4/MyD88/NF- κ B pathway in CUMS mice. *Exp. Neurol.*, **353**, 114060. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114060
146. Askari H., Rajani S.F., Poorebrahim M., Haghi-Aminjan H., Raeis-Abdollahi E., Abdollahi M. (2018) A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review. *Pharmacol. Res.*, **129**, 44–55. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.012
147. Jiang X., Shen Z., Chen J., Wang C., Gao Z., Yu S., Yu X., Chen L., Xu L., Chen Z., Ni W. (2020) Irisin protects against motor dysfunction of rats with spinal cord injury via adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase-nuclear factor kappa-B pathway. *Front. Pharmacol.*, **11**, 582484. DOI: 10.3389/fphar.2020.582484
148. Wang K., Li H., Wang H., Wang J.-H., Song F., Sun Y. (2018) Irisin exerts neuroprotective effects on cultured neurons by regulating astrocytes. *Mediators Inflamm.*, **2018**, 9070341. DOI: 10.1155/2018/9070341
149. Peng J., Deng X., Huang W., Yu J.-H., Wang J.-X., Wang J.-P., Yang S.-B., Liu X., Wang L., Zhang Y., Zhou X.-Y., Yang H., He Y.-Z., Xu F.-Y. (2017) Irisin protects against neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation in part depends on the inhibition of ROS-NLRP3 inflammatory signaling pathway. *Mol. Immunol.*, **91**, 185–194. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.09.014
150. Yu Q., Li G., Ding Q., Tao L., Li J., Sun L., Sun X., Yang Y. (2020) Irisin protects brain against ischemia/reperfusion injury through suppressing TLR4/MyD88 pathway. *Cerebrovasc. Dis.*, **49**(4), 346–354. DOI: 10.1159/000505961
151. Duan H., Jing L., Xiang J., Ju C., Wu Z., Liu J., Ma X., Chen X., Liu Z., Feng J., Yan X. (2022) CD146 associates with Gp130 to control a macrophage pro-inflammatory program that regulates the metabolic response to obesity. *Adv. Sci. (Weinheim)*, **9**(13), e2103719. DOI: 10.1002/advs.202103719
152. van den Bossche J., Baardman J., Otto N.A., van der Velden S., Neele A.E., van den Berg S.M., Luque-Martin R., Chen H.-J., Boshuizen M.C.S., Ahmed M., Hoeksema M.A., de Vos A.F., de Winther M.P. (2016) Mitochondrial dysfunction prevents repolarization of inflammatory macrophages. *Cell Rep.*, **17**(3), 684–696. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.09.008
153. Xiong X.-Q., Geng Z., Zhou B., Zhang F., Han Y., Zhou Y.-B., Wang J.-J., Gao X.-Y., Chen Q., Li Y.-H., Kang Y.-M., Zhu G.-Q. (2018) FNDC5 attenuates adipose tissue inflammation and insulin resistance via AMPK-mediated macrophage polarization in obesity. *Metabolism*, **83**, 31–41. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.01.013
154. Dong J., Dong Y., Dong Y., Chen F., Mitch W.E., Zhang L. (2016) Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *Int. J. Obes.*, **40**(3), 434–442. DOI: 10.1038/ijo.2015.200
155. Madhu L.N., Somayaji Y., Shetty A.K. (2022) Promise of irisin to attenuate cognitive dysfunction in aging and Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.*, **78**, 101637. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101637
156. Mazur-Bialy A.I., Pocheć E., Zarawski M. (2017) Anti-inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity, are connected with TLR4/MyD88 signaling pathway activation. *Int. J. Mol. Sci.*, **18**(4), 701. DOI: 10.3390/ijms18040701
157. Pandya C.D., Howell K.R., Pillai A. (2013) Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **46**, 214–223. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.017
158. Zuo C., Cao H., Song Y., Gu Z., Huang Y., Yang Y., Miao J., Zhu L., Chen J., Jiang Y., Wang F. (2022) Nrf2: an all-rounder in depression. *Redox Biol.*, **58**, 102522. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102522
159. Bhatt S., Nagappa A.N., Patil C.R. (2020) Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov. Today*, **25**(7), 1270–1276. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.05.001
160. Palta P., Samuel L.J., Miller E.R. 3rd, Szanton S.L. (2014) Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom. Med.*, **76**(1), 12–19. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000009
161. Liu T., Zhong S., Liao X., Chen J., He T., Lai S., Jia Y. (2015) A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. *PLOS One*, **10**(10), e0138904. DOI: 10.1371/journal.pone.0138904
162. Eren I., Naziroğlu M., Demirdaş A. (2007) Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochem. Res.*, **32**(7), 1188–1195. DOI: 10.1007/s11064-007-9289-x

163. Juszczak G, Mikulska J, Kasperek K, Pietrzak D, Mrozek W, Herbet M. (2021) Chronic stress and oxidative stress as common factors of the pathogenesis of depression and Alzheimer's disease: the role of antioxidants in prevention and treatment. *Antioxidants*, **10**(9), 1439. DOI: 10.3390/antiox10091439
164. Wang D, Zhai X, Chen P, Yang M, Zhao J, Dong J, Liu H. (2014) Hippocampal UCP2 is essential for cognition and resistance to anxiety but not required for the benefits of exercise. *Neuroscience*, **277**, 36–44. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.06.060
165. Du R.-H., Wu F.-F., Lu M., Shu X.-D., Ding J.-H., Wu G., Hu G. (2016) Uncoupling protein 2 modulation of the NLRP3 inflammasome in astrocytes and its implications in depression. *Redox Biol.*, **9**, 178–187. DOI: 10.1016/j.redox.2016.08.006
166. Yu J, Cheng Y, Cui Y, Zhai Y, Zhang W, Zhang M, Xin W, Liang J, Pan X, Wang Q, Sun H. (2022) Anti-seizure and neuronal protective effects of irisin in kainic acid-induced chronic epilepsy model with spontaneous seizures. *Neurosci. Bull.*, **38**(11), 1347–1364. DOI: 10.1007/s12264-022-00914-w
167. Cheng Y, Cui Y, Zhai Y, Xin W, Yu Y, Liang J, Li S, Sun H. (2021) Neuroprotective effects of exogenous irisin in kainic acid-induced status epilepticus. *Front. Cell. Neurosci.*, **15**, 738533. DOI: 10.3389/fncel.2021.738533
168. Guo P, Jin Z, Wang J, Sang A, Wu H. (2021) Irisin rescues blood-brain barrier permeability following traumatic brain injury and contributes to the neuroprotection of exercise in traumatic brain injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2021**, 1118981. DOI: 10.1155/2021/1118981
169. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E. (1997) Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, **390**(6655), 45–51. DOI: 10.1038/36285
170. Zhao Y, Zeng C.-Y., Li X.-H., Yang T.-T., Kuang X., Du J.-R. (2020) *Klotho* overexpression improves amyloid- β clearance and cognition in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Aging Cell*, **19**(10), e13239. DOI: 10.1111/acel.13239
171. Dubal D.B., Zhu L., Sanchez P.E., Worden K., Broestl L., Johnson E., Ho K, Yu G.-Q., Kim D., Betourne A., Kuro-o M., Masliah E., Abraham C.R., Mucke L. (2015) Life extension factor *klotho* prevents mortality and enhances cognition in hAPP transgenic mice. *J. Neurosci.*, **35**(6), 2358–2371. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5791-12.2015
172. Semba R.D., Moghekar A.R., Hu J., Sun K., Turner R., Ferrucci L., O'Brien R. (2014) *Klotho* in the cerebrospinal fluid of adults with and without Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, **558**, 37–40. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.10.058
173. Erickson C.M., Schultz S.A., Oh J.M., Darst B.F., Ma Y., Norton D., Betthausen T., Gallagher C.L., Carlsson C.M., Bendlin B.B., Asthana S., Hermann B.P., Sager M.A., Blennow K., Zetterberg H., Engelman C.D., Christian B.T., Johnson S.C., Dubal D.B., Okonkwo O.C. (2019) *KLOTHO* heterozygosity attenuates *APOE4*-related amyloid burden in preclinical AD. *Neurology*, **92**(16), e1878–e1889. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007323
174. Jin Z, Zhang Z, Ke J, Wang Y, Wu H. (2021) Exercise-linked irisin prevents mortality and enhances cognition in a mice model of cerebral ischemia by regulating *klotho* expression. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2021**, 1697070. DOI: 10.1155/2021/1697070
175. Zarbakhsh S., Safari M., Aldaghi M.R., Sameni H.R., Ghahari L., Khaleghi Lagmouj Y., Rahimi Jaberi K., Parsaie H. (2019) Irisin protects the substantia nigra dopaminergic neurons in the rat model of Parkinson's disease. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, **22**(7), 722–728. DOI: 10.22038/ijbms.2019.33444.7987
176. Zhang X, Xu S, Hu Y, Liu Q, Liu C, Chai H, Luo Y, Jin L, Li S. (2023) Irisin exhibits neuroprotection by preventing mitochondrial damage in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.*, **9**, 13. DOI: 10.1038/s41531-023-00453-9
177. Schneider A.L.C., Huie J.R., Boscardin W.J., Nelson L., Barber J.K., Yaffe K., Diaz-Arrastia R., Ferguson A.R., Kramer J., Jain S., Temkin N., Yuh E., Manley G.T., Gardner R.C. (2022) Cognitive outcome 1 year after mild traumatic brain injury: results from the TRACK-TBI study. *Neurology*, **98**(12), e1248–e1261. DOI: 10.1212/WNL.000000000000200041
178. Delaplain P.T., Albertson S., Grigorian A., Williams B., Smith M., Inaba K., Lekawa M., Nahmias J. (2020) Early cognitive impairment is common after intracranial hemorrhage with mild traumatic brain injury. *J. Trauma Acute Care Surg.*, **89**(1), 215–221. DOI: 10.1097/TA.0000000000002641
179. Keys M.E., Delaplain P., Kirby K.A., Boudreau K.I., Rosenbaum K., Inaba K., Lekawa M., Nahmias J. (2021) Early cognitive impairment is common in pediatric patients following mild traumatic brain injury. *J. Trauma Acute Care Surg.*, **91**(5), 861–866. DOI: 10.1097/TA.0000000000003266
180. Hagberg H., Mallard C., Rousset C.I., Thornton C. (2014) Mitochondria: hub of injury responses in the developing brain. *Lancet Neurol.*, **13**(2), 217–232. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70261-8
181. Chou S.H.-Y., Lan J., Esposito E., Ning M., Balaj L., Ji X., Lo E.H., Hayakawa K. (2017) Extracellular mitochondria in cerebrospinal fluid and neurological recovery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, **48**(8), 2231–2237. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017758
182. Fan J, Zhu Q, Wu Z, Ding J, Qin S, Liu H, Miao P. (2020) Protective effects of irisin on hypoxia-reoxygenation injury in hyperglycemia-treated cardiomyocytes: role of AMPK pathway and mitochondrial protection. *J. Cell. Physiol.*, **235**(2), 1165–1174. DOI: 10.1002/jcp.29030
183. Bi J, Zhang J, Ren Y, Du Z, Li Q, Wang Y, Wei S, Yang L, Zhang J, Liu C, Lv Y, Wu R. (2019) Irisin alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting excessive mitochondrial fission, promoting mitochondrial biogenesis and decreasing oxidative stress. *Redox Biol.*, **20**, 296–306. DOI: 10.1016/j.redox.2018.10.019
184. Chen K, Xu Z, Liu Y, Wang Z, Li Y, Xu X, Chen C, Xia T, Liao Q, Yao Y, Zeng C, He D, Yang Y, Tan T, Yi J, Zhou J, Zhu H, Ma J, Zeng C. (2017) Irisin protects mitochondria function during pulmonary ischemia/reperfusion injury. *Sci. Transl. Med.*, **9**(418), eaa06298. DOI: 10.1126/scitranslmed.aa06298
185. Tsukita K., Sakamaki-Tsukita H., Takahashi R. (2022) Long-term effect of regular physical activity and exercise habits in patients with early Parkinson disease. *Neurology*, **98**(8), e859–e871. DOI: 10.1212/WNL.0000000000013218
186. Johansson M.E., Cameron I.G.M., van der Kolk N.M., de Vries N.M., Klimars E., Toni I, Bloem B.R., Helmich R.C. (2022) Aerobic exercise alters brain function and structure in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Ann. Neurol.*, **91**(2), 203–216. DOI: 10.1002/ana.26291

187. Avgerinos K.I., Liu J., Dalamaga M. (2023) Could exercise hormone irisin be a therapeutic agent against Parkinson's and other neurodegenerative diseases? *Metabol. Open*, **17**, 100233. DOI: 10.1016/j.metop.2023.100233
188. Kam T.-I., Mao X., Park H., Chou S.-C., Karuppagounder S.S., Umanah G.E., Yun S.P., Brahmachari S., Panicker N., Chen R., Andrabi S.A., Qi C., Poirier G.G., Pletnikova O., Troncoso J.C., Bekris L.M., Leverenz J.B., Pantelyat A., Ko H.S., Rosenthal L.S., Dawson T.M., Dawson V.L. (2018) Poly(ADP-ribose) drives pathologic α -synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science*, **362**(6414), eaat8407. DOI: 10.1126/science.aat8407
189. Kam T.-I., Park H., Chou S.-C., van Vranken J.G., Mittenbühler M.J., Kim H., A M., Choi Y.R., Biswas D., Wang J., Shin Y., Loder A., Karuppagounder S.S., Wrann C.D., Dawson V.L., Spiegelman B.M., Dawson T.M. (2022) Amelioration of pathologic α -synuclein-induced Parkinson's disease by irisin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **119**(36), e2204835119. DOI: 10.1073/pnas.2204835119
190. Sleep D., Cameron J., Evans L.R. (2013) Albumin as a versatile platform for drug half-life extension. *Biochim. Biophys. Acta*, **1830**(12), 5526–5534. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.04.023

Поступила в редакцию: 14.11.2025.
После доработки: 04.12.2025.
Принята к печати: 05.12.2025.

THE MYOKINE IRISIN: EFFECTS ON THE BRAIN AND THERAPEUTIC POTENTIAL IN THE TREATMENT OF DEPRESSION AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

A.M. Gisina*, K.N. Yarygin

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: alisa.gisina@ibmc.msk.ru

Epidemiological studies indicate a consistent global increase, including in the Russian Federation, in the number of patients with cognitive impairments associated with neurodegenerative diseases and various affective disorders. In this context there is a clear need in the development of more effective therapeutic approaches for their corrections. Good evidence exists that regular physical activity improves cognitive functions and alleviates depression. Working muscles secrete biologically active substances known as myokines, which regulate muscle recovery and functions of internal organs, endocrine glands, the immune system, and the brain. This results in a coordinated response of organs and systems aimed at restoring functional activity of the body after physical exercises and improves memory and learning ability. Patients with cognitive impairments or depression are often unable to engage in regular physical activity due to physical limitations or decreased motivation. Therefore, pharmaceuticals that mimic the effects of muscle activity are a promising therapeutic option. One potential direction in this field could be the development of drugs based on the myokine irisin, which is produced during physical exercise and exerts a range of beneficial effects on cognitive function and mood. This review summarizes existing data on the effects of physical exercise on cognitive function in health and disease; it describes the physiological effects of irisin, and presents the proposed mechanisms of irisin action on cognitive function and symptoms of depression.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Keywords: myokines; irisin; depression; neurodegenerative diseases

Funding. The work was performed within the framework of the Program for Basic Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (no. 122022800499-5).

Received: 14.11.2025; revised: 04.12.2025; accepted: 05.12.2025.