

## МИОКИН ИРИСИН – МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СИГНАЛ, ОПОСРЕДУЮЩИЙ БЛАГОТВОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА ФУНКЦИИ МОЗГА И ЦИРКАДИАННУЮ СИСТЕМУ (ОБЗОР)

**А.Н. Инюшкин**, [ainyushkin@mail.ru](mailto:ainyushkin@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-3678-2636>

**С.И. Павленко**, [pavlenko.snezhanna@mail.ru](mailto:pavlenko.snezhanna@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-5506-5328>

**Т.С. Исакова**, [isakova12k@gmail.com](mailto:isakova12k@gmail.com)

**А.Т. Конашенкова**, [konashenkova.an@gmail.com](mailto:konashenkova.an@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-8685-2380>

**А.А. Инюшкин**, [inyushkin\\_a@mail.ru](mailto:inyushkin_a@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-8564-4275>

Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, Россия

**Аннотация. Цель:** обзор современных данных о центральной активности миокина ирисина. **Методы исследования.** Использован теоретический анализ научных публикаций за период 2010–2023 гг. по проблеме физиологической роли ирисина в опосредовании благотворного влияния физической активности на функции мозга и циркадианную систему. **Результаты.** Миокин ирисин, открытый в 2012 г., является продуктом расщепления фибронектин тип III домен-содержащего протеина (FNDC5). Ирисин продуцируется в скелетных мышцах при их сокращениях, выделяется в системный кровоток и оказывает ряд периферических эффектов, наиболее известным среди которых является стимуляция превращения клеток белой жировой ткани в бурые адипоциты. Кроме этого, ирисин способен проникать сквозь гематоэнцефалический барьер и оказывать центральное действие, являясь химическим посредником благотворного влияния физической активности на функции мозга. Ирисин, являющийся сигнальной молекулой в рамках функциональной оси «мышцы – мозг», проявляет набор положительных центральных эффектов в норме и при патологии, что выражается в улучшении когнитивных функций, психического состояния, синаптической пластичности и памяти, замедлении развития нейродегенеративных заболеваний и нейропротекторном действии. В циркадианной системе ирисин непосредственно участвует в механизмах синхронизации биологических часов супрахиазматического ядра в соответствии с уровнем физической активности. Получены данные о том, что рецептором ирисина в жировой и костной ткани является интегрин  $\alpha V\beta 5$ , однако рецепторы ирисина в ЦНС до сих пор не идентифицированы, что существенно затрудняет исследование механизмов его центральной активности. Центральная активность ирисина может быть в определенной степени обусловлена его способностью стимулировать экспрессию мозгового нейротрофического фактора BDNF. Получены данные о том, что BDNF играет ключевую роль в фотической настройке циркадианных часов супрахиазматического ядра, опосредуя фазовые сдвиги ритма.

**Ключевые слова:** ирисин, физическая активность, ось «мышцы – мозг», функции мозга, циркадианные ритмы, супрахиазматическое ядро

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-25-00152).

**Для цитирования:** Миокин ирисин – молекулярный сигнал, опосредующий благотворное влияние физической активности на функции мозга и циркадианную систему (обзор) / А.Н. Инюшкин, С.И. Павленко, Т.С. Исакова и др. // Человек. Спорт. Медицина. 2024. Т. 24, № 1. С. 57–64. DOI: 10.14529/hsm240107

## MYOKINE IRISIN – A MOLECULAR SIGNAL MEDIATING THE BENEFICIAL EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY ON BRAIN FUNCTION AND THE CIRCADIAN SYSTEM (A REVIEW)

**A.N. Inyushkin**, [ainyushkin@mail.ru](mailto:ainyushkin@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-3678-2636>

**S.I. Pavlenko**, [pavlenko.snezhanna@mail.ru](mailto:pavlenko.snezhanna@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-5506-5328>

**T.S. Isakova**, [isakova12k@gmail.com](mailto:isakova12k@gmail.com)

**A.T. Konashenkova**, [konashenkova.an@gmail.com](mailto:konashenkova.an@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-8685-2380>

**A.A. Inyushkin**, [inyushkin\\_a@mail.ru](mailto:inyushkin_a@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-8564-4275>

Samara National Research University, Samara, Russia

**Abstract. Aim.** This paper provides a review of the current understanding of the central activity of myokine irisin. **Materials and methods.** A theoretical analysis of scientific publications from 2010 to 2023 was conducted to examine the physiological role of irisin in mediating the beneficial effects of physical activity on brain function and the circadian system. **Results.** Myokine irisin, discovered in 2012, is a cleavage product of the fibronectin type III domain-containing protein (FNDC5). Produced in skeletal muscle during contraction, it is released into the systemic circulation. Irisin has numerous peripheral effects, including stimulating the conversion of white to brown adipocytes. Moreover, irisin can penetrate the blood-brain barrier and exert central effects, acting as a chemical mediator of the beneficial effects of physical activity on brain function. As a signalling molecule within the muscle-brain axis, irisin mediates various positive central effects in health and disease, such as improving cognitive function, mental state, synaptic plasticity, and memory, slowing neurodegenerative disease progression, and providing neuroprotective effects. In the circadian system, irisin contributes to the synchronization of the suprachiasmatic nucleus with physical activity levels. While  $\alpha V\beta 5$  integrin has been identified as the irisin receptor in adipose and bone tissue, irisin receptors in the CNS remain unidentified, complicating the elucidation of its central activity mechanisms. The central activity of irisin may be associated with its ability to stimulate brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression. Research has shown that BDNF plays a crucial role in the photic entrainment of the circadian clock, mediating circadian rhythm phase shifts.

**Keywords:** irisin, physical activity, muscle – brain axis, brain function, circadian rhythms, suprachiasmatic nucleus

**Acknowledgements.** The work was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (grant No. 23-25-00152).

**For citation:** Inyushkin A.N., Pavlenko S.I., Isakova T.S., Konashenkova A.T., Inyushkin A.A. Myokine irisin – a molecular signal mediating the beneficial effect of physical activity on brain function and the circadian system (a review). *Human. Sport. Medicine*. 2024;24(1):57–64. (In Russ.) DOI: 10.14529/hsm240107

**Введение.** Миллионы лет эволюции включали в себя процессы совершенствования двигательной системы млекопитающих и человека, в ходе которых развитие скелетных мышц происходило параллельно с изменениями на уровне головного мозга. Эти изменения привели к тому, что двигательные области мозга приобрели способность не только регулировать низкоуровневые аспекты планирования и осуществления движений, но и контролировать перцептивные и двигательные аспекты моторики, связанные со сложными когнитивными функциями, такими как принятие решения, распознавание и имитация действия [20].

Данные эволюционной физиологии свидетельствуют о существовании тесной связи между мышечной системой и мозгом [27]. На этом основании все большую популярность приобретает концепция, обосновывающая существование функциональной оси «мышцы – мозг» [26, 29].

Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ключевой информационной молекулой, передающей в мозг сигналы от скелетных мышц, является миокин ирисин [26]. Ирисин, открытый в 2012 г., является продуктом расщепления фибронектин тип III домен-

содержащего протеина (FNDC5) под влиянием коактиватора транскрипции PGC1 $\alpha$  [4]. Ирисин продуцируется в скелетных мышцах при их сокращениях и выделяется в системный кровоток, откуда поступает к органам и тканям и оказывает ряд периферических эффектов. Наиболее известным среди них является стимуляция ирисином превращения клеток белой жировой ткани в бурые адипоциты [4, 34]. Этот процесс сопровождается снижением массы тела и повышением термогенеза. Установлено, что в основе последнего лежит способность ирисина стимулировать экспрессию протеина UCP-1, являющегося регулятором термогенеза бурого жира [18]. В реализации данного эффекта участвуют внутриклеточный посредник p38 митоген-активируемая протеинкиназа (p38 MAPK) и внеклеточная киназа ERK, фосфорилирование которых происходит под действием ирисина. Другим полезным эффектом ирисина является увеличение экспрессии гормона бетатрофина, стимулирующего пролиферацию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что нормализует гомеостаз глюкозы, снижает толерантность тканей к глюкозе и может предотвратить возникновение сахарного диабета 2 типа [2, 18]. Важным периферическим эффектом ирисина является его стимулирующее влияние на процессы формирования и метаболизм костной ткани. Установлено, что ирисин способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов, отложению кальция, повышает активность щелочной фосфатазы и стимулирует ремоделирование кости [11, 16].

Существуют веские основания предполагать, что ирисин способен проникать сквозь гематоэнцефалический барьер в ЦНС, хотя механизм его транспорта в мозг пока не изучен [25, 35]. Кроме этого, экспрессия ирисина выявлена в ряде отделов головного мозга: в гиппокампе, гипоталамусе, среднем и продолговатом мозге, мозжечке, коре больших полушарий [19, 33].

**Целью** настоящего исследования является обзор современных данных о центральной активности миокина ирисина.

**Методы исследования.** Проведен анализ литературных источников, размещенных в поисковых платформах РИНЦ, Scopus, и Pubmed. Критериями отбора являлись период 2010–2023 гг. и сочетания ключевых слов «ирисин / irisin», «физическая активность / physical activity», «упражнения / exercises»,

«мозг / brain», «когнитивные функции / cognitive functions». Результаты подвергали обобщению и конкретизации.

**Результаты.** Поскольку основным источником ирисина считаются работающие мышцы, исследование его центральных эффектов идеологически связано с изучением молекулярных механизмов благотворного влияния физической активности на функции мозга. Известно, что физические упражнения оказывают положительное влияние на когнитивные функции [3], улучшают психическое состояние при депрессии, бессоннице и стрессе [23], замедляют развитие нейродегенеративных заболеваний [24], оказывают нейропротекторное действие и улучшают память [10]. Критическую роль в реализации благотворного влияния физических упражнений на функции мозга играет ирисин [35]. В связи с этим в настоящее время активно изучаются центральные эффекты и механизмы действия эндогенного и экзогенного ирисина.

В частности, в исследовании на грызунах показано, что режим длительной 30-дневной физической нагрузки (бег в колесе) приводит к повышенной экспрессии PGC-1 $\alpha$  и FNDC5 / ирисина в гиппокампе [33]. Установлено также, что периферическая гиперэкспрессия FNDC5/ирисина стимулирует продукцию в гиппокампе мозгового нейротрофического фактора BDNF, вовлеченного в механизмы обучения и памяти. К аналогичному результату приводила принудительная экспрессия FNDC5 в первичной культуре нейронов гиппокампа, тогда как нокадаун FNDC5 посредством интерференции РНК приводил к снижению экспрессии BDNF [22]. Таким образом, BDNF может быть посредником в реализации определенной части центральных эффектов ирисина. BDNF известен широким набором положительных эффектов на уровне клеток мозга, включая выживание нейронов в условиях ишемии, их дифференцировку, миграцию, ветвление дендритов, синаптогенез и пластичность. Мыши с нокаутом гена *fnDC5* отличаются морфологическими и функциональными дефектами нейронов зубчатой извилины гиппокампа, в результате чего у этих животных существенно снижены когнитивные функции. Локальное введение ирисина в эту область мозга или даже его периферическое введение приводило к значительному нивелированию когнитивного дефицита и других неврологических симптомов [9].

В исследовании, выполненном с использованием модели церебральной ишемии вследствие окклюзии средней мозговой артерии у мышей [30], было установлено, что объем поражения мозговой ткани отрицательно коррелирует с концентрацией ирисина в плазме крови. Внутривенное введение ирисина за 30 минут до окклюзии артерии приводило к уменьшению объема повреждения мозга, его неврологических последствий, предотвращало отек мозга и снижение массы тела. В отдельной группе мышей, подвергавшихся регулярной физической нагрузке в течение 2 недель, введение антител, нейтрализующих ирисин, приводило к более значительным повреждениям мозга вследствие ишемии, чем в контроле (введение иммуноглобулина). Авторы пришли к заключению о том, что ирисин уменьшает повреждение нейронов головного мозга, вызванное ишемией, и способствует нейропротекторному влиянию физической нагрузки [30].

Содержание ирисина оказалось сниженным в гиппокампе и цереброспинальной жидкости пациентов с болезнью Альцгеймера, а также у мышей с экспериментальными моделями данного заболевания [10]. Нокдаун FNDC5/ирисина в мозге мышей приводил к нарушению долговременной потенциации и памяти на распознавание новых объектов. В противоположность этому, повышение уровня FNDC5/ирисина в мозге мышей с моделью болезни Альцгеймера восстанавливало долговременную потенциацию и память. Периферическая гиперэкспрессия ирисина предотвращала возникновение нарушений памяти, тогда как иммунологическая блокада ирисина на периферии или в ЦНС ослабляла нейропротекторное действие физической активности на синаптическую пластичность и память мышей с моделью болезни Альцгеймера. Таким образом, ирисин является медиатором благотворного влияния физической активности в моделях болезни Альцгеймера, способным противодействовать нарушению синаптической пластичности и памяти при данном заболевании [10].

Отдельный интерес представляют сведения о роли ирисина в регуляции функции циркадианных биологических часов гипоталамуса. Эти часы, расположенные в супрахиазматическом ядре, обладают способностью генерировать собственный эндогенный ритм с периодом, близким к 24 часам [1, 12]. Обладание собственными циркадианными часами

является важным эволюционным достижением живых организмов, дающим им возможность заранее предвидеть наступление ежедневно повторяющихся событий. Главные часы супрахиазматического ядра регулируют всю совокупность физиологических, биохимических и поведенческих циркадианных ритмов организма [13].

Ритм, генерируемый биологическими часами супрахиазматического ядра, редко имеет период, в точности соответствующий 24 часам; чаще имеет место небольшое удлинение этого периода. В связи с этим существует совокупность физиологических механизмов, обеспечивающих синхронизацию циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра с внешним геофизическим суточным ритмом. Главным среди них является фотический механизм настройки циркадианных часов, в котором в качестве времязадателя (синхронизирующего сигнала) используются сигналы, поступающие в супрахиазматическое ядро по ретиногипоталамическому пути от фоточувствительных ганглиозных клеток сетчатки [5]. Кроме этого, имеется комплекс нефотических механизмов синхронизации, среди которых важную роль играет физическая активность. В исследованиях на грызунах было показано, что локомоторная активность способна вызывать фазовые сдвиги циркадианного ритма как в условиях постоянной темноты (в отсутствие фотической синхронизации) [28], так и при обычном режиме суточного освещения [28, 31]. Установлено, что уровень физической активности грызунов коррелирует с периодом циркадианного ритма осциллятора супрахиазматического ядра [32]. Инъекция ирисина в третий желудочек мозга вызывала рост двигательной активности и уменьшение продолжительности суточного периода отдыха у крыс [14]. Предполагается, что сигнальной молекулой, проникающей через гематоэнцефалический барьер и передающей в супрахиазматическое ядро информацию о режиме и интенсивности физической активности и, таким образом, обеспечивающей связь между скелетными мышцами и циркадианной системой, является миокин ирисин [6]. Такое предположение хорошо вписывается в концепцию о настройке циркадианных часов в соответствии с уровнем физической активности, а также с представлением о непосредственном участии ирисина в механизме синхронизации супрахиазматического ядра [6, 28].

Исследование механизмов центральной активности ирисина существенно затруднено в связи с тем, что до сих пор не идентифицированы его рецепторы в ЦНС. Результаты исследований на остеоцитах и адипоцитах указывают на то, что рецептором ирисина является интегрин  $\alpha V\beta 5$  [7, 15]. Такое предположение подтверждается результатами работы, в которой показано, что нарушенная функция кишечного эпителиального барьера при ишемии может быть нормализована ирисинем за счет его связывания с интегрином  $\alpha V\beta 5$  [17]. Вместе с тем возможная роль интегрин  $\alpha V\beta 5$  в качестве специфического рецептора ирисина в ЦНС до сих пор не доказана. В отличие от этого, идентифицированы внутриклеточные сигнальные каскады, участвующие в передаче сигнала ирисина в нейронах. Основными сигнальными путями являются MAPK/ERK, PI3/AKT, cAMP/PKA/CREB и STST3/Snail [21].

Есть основания предполагать, что активность ирисина на уровне супрахиазматического ядра может быть в определенной степени обусловлена его способностью стимулировать экспрессию мозгового нейротрофического фактора BDNF. В ядрах гипоталамуса, включая супрахиазматическое ядро, обнаружен высокий уровень экспрессии BDNF и его главного специфического рецептора TrkB [8]. Считается, что BDNF обладает способностью облегчать синаптическую передачу в глутаматергическом синапсе с окончаний ретиногипоталамического пути на нейроны супрахиазматического ядра, изменяя кинетику активации NMDA рецептора и способствуя слиянию везикул, содержащих глутамат, с пресинаптической мембраной [6]. При этом пик экспрессии BDNF приходится на субъективную ночь. Это предполагает, что в дневное время концентрация BDNF недостаточна для регуляции высвобождения глутамата и для передачи светового сигнала через синапс; однако повышение уровня BDNF в ночное время должно быть достаточным, чтобы опосредовать инду-

цированную светом активацию супрахиазматического ядра через ретиногипоталамический тракт. Неудивительно, что экзогенный BDNF, введенный непосредственно в супрахиазматическое ядро, способен вызвать фазовое опережение циркадианного ритма в ответ на световой стимул лишь в субъективное дневное время суток, когда уровни эндогенного BDNF низки, а биологические часы нечувствительны к свету [6]. Важно заметить, что изменений в одной лишь системе BDNF/TrkB оказалось достаточно, чтобы произвести фазовый сдвиг в циркадианном ритме активности нейронов супрахиазматического ядра *in vitro*. Сделан вывод о том, что BDNF играет ключевую роль в фотической настройке циркадианного ритма супрахиазматического ядра, опосредуя фазовые сдвиги ритма.

**Заключение.** Миокин ирисин, выделяющийся при сокращениях скелетных мышц, играет важную роль в регуляции функций мозга. Ирисин, являющийся сигнальной молекулой в рамках функциональной оси «мышцы – мозг», опосредует благоприятное влияние физической активности на функции мозга в норме и при патологии, что выражается в улучшении когнитивных функций, психического состояния, синаптической пластичности и памяти, замедлении развития нейродегенеративных заболеваний и нейропротекторном действии. На уровне главных циркадианного ритма супрахиазматического ядра ирисин участвует в механизмах их синхронизации в соответствии с режимом и интенсивностью физической активности. Эффекты ирисина на уровне супрахиазматического ядра в определенной степени связаны с его способностью стимулировать продукцию BDNF, играющего ключевую роль в фотической настройке циркадианного ритма. Клеточные рецепторы ирисина в ЦНС до сих пор не идентифицированы. Решение этой задачи будет способствовать значительному прогрессу в понимании многих ключевых аспектов функциональной активности ирисина.

### Список литературы / References

1. Арушанян, Э.Б., Попов А.В. Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периодизма физиологических функций // Успехи физ. наук. 2011. Т. 42, № 4. С. 39–58. [Arushanian E.B., Popov A.V. [Recent Data About the Role of Hypothalamic Suprachiasmatic Nucleus in Circadian Organization of Physiological Functions]. *Uspehi fiziologicheskikh nauk* [Progress in Physiological Science], 2011, vol. 42, no. 4, pp. 39–58. (in Russ.)]

2. Радугин Ф.М., Тимкина Н.В., Каронова Т.Л. Метаболические свойства ирисина в норме и при сахарном диабете // Ожирение и метаболизм. 2022. Т. 19, № 3. С. 332–339. [Radugin F.M., Timkina N.V., Karonova T.L. [Metabolic Properties of Irisin in Health and in Diabetes Mellitus]. *Ozhirenie i metabolizm* [Obesity and Metabolism], 2022, vol. 19, no. 3, pp. 332–339. (in Russ.)] DOI: 10.14341/omet12899
3. Smith P.J., Blumenthal J.A., Hoffman B.M. et al. Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Psychosomatic Medicine*, 2010, vol. 72, pp. 239–252. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181d14633
4. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P. et al. A PGC1 $\alpha$ -Dependent Myokine that Drives Browning of White Fat and Thermogenesis. *Nature*, 2012, vol. 481, pp. 463–468. DOI: 10.1038/nature10777
5. Ashton A., Foster R.G., Jagannath A. Photic Entrainment of the Circadian System. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, art. 729. DOI: 10.3390/ijms23020729
6. Zsuga J., More C.E., Erdei T. et al. Blind Spot for Sedentarism: Redefining the Disease of Physical Inactivity in View of Circadian System and the Irisin/BDNF Axis. *Frontiers in Neurology*, 2018, vol. 9, art. 818. DOI: 10.3389/fneur.2018.00818
7. Oguri Y., Shinoda K., Kim H. et al. CD81 Controls Beige Fat Progenitor Cell Growth and Energy Balance via FAK Signaling. *Cell*, 2020, vol. 182, pp. 563–577. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.021
8. Bilu C., Frolinger-Ashkenazi T., Einat H. et al. Effects of Photoperiod and Diet on BDNF Daily Rhythms in Diurnal Sand Rats. *Behavioural Brain Research*, 2022, vol. 418, art. 113666. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113666
9. Islam M.R., Valaris S., Young M.F. et al. Exercise Hormone Irisin is a Critical Regulator of Cognitive Function. *Nature Metabolism*, 2021, vol. 3, pp. 1058–1070. DOI: 10.1038/s42255-021-00438-z
10. Lourenco M.V., Frozza R.L., de Freitas G.B. et al. Exercise-Linked FNDC5/Irisin Rescues Synaptic Plasticity and Memory Defects in Alzheimer’s Models. *Nature Medicine*, 2019, vol. 25, pp. 165–175. DOI: 10.1038/s41591-018-0275-4
11. Waseem R., Shamsi A., Mohammad T. et al. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules*, 2022, vol. 27, art. 1118. DOI: 10.3390/molecules27031118
12. Hastings M.H., Brancaccio M., Maywood E.S. Circadian Pacemaking in Cells and Circuits of the Suprachiasmatic Nucleus. *Journal of Neuroendocrinology*, 2014, vol. 26, pp. 2–10. DOI: 10.1111/jne.12125
13. Hastings M.H., Maywood E.S., Brancaccio M. Generation of Circadian Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus. *Nature Reviews Neuroscience*, 2018, vol. 19, pp. 453–469. DOI: 10.1038/s41583-018-0026-z
14. Zhang W., Chang L., Zhang C. et al. Irisin: a Myokine with Locomotor Activity. *Neuroscience Letters*, 2015, vol. 595, pp. 7–11. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.069
15. Estell E.G., Le P.T., Vegting Y. et al. Irisin Directly Stimulates Osteoclastogenesis and Bone Resorption In Vitro and In Vivo. *eLife*, 2020, vol. 9, art. e58172. DOI: 10.7554/eLife.58172
16. Qiao X., Nie Y., Ma Y. et al. Irisin Promotes Osteoblast Proliferation and Differentiation via Activating the MAP Kinase Signaling Pathways. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, art. 18732. DOI: 10.1038/srep18732
17. Bi J., Zhang J., Ren Y. et al. Irisin Reverses Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction During Intestinal Injury via Binding to the Integrin  $\alpha$ V $\beta$ 5 Receptor. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, vol. 24, pp. 996–1009. DOI: 10.1111/jcmm.14811
18. Zhang Y., Li R., Meng Y. et al. Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes Through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. *Diabetes*, 2014, vol. 63, pp. 514–525. DOI: 10.2337/db13-1106
19. Jodeiri Farshbaf M., Alvina K. Multiple Roles in Neuroprotection for the Exercise Derived Myokine Irisin. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, vol. 13, art. 649929. DOI: 10.3389/fnagi.2021.649929
20. Mendoza G., Merchant H. Motor System Evolution and the Emergence of High Cognitive Functions. *Progress in Neurobiology*, 2014, vol. 122, pp. 73–93. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2014.09.001
21. Rabiee F., Lachinani L., Ghaedi S. et al. New Insights into the Cellular Activities of Fndc5/Irisin and its Signaling Pathways. *Cell & Bioscience*, 2020, vol. 10, art. 51. DOI: 10.1186/s13578-020-00413-3

22. Park H., Poo M.M. Neurotrophin Regulation of Neural Circuit Development and Function. *Nature Review Neuroscience*, 2013, vol. 14, pp. 7–23. DOI: 10.1038/nrn3379
23. Pascoe M.C., Parker A.G. Physical Activity and Exercise as a Universal Depression Prevention in Young People: A Narrative Review. *Early Intervention in Psychiatry*, 2019, vol. 13, pp. 733–739. DOI: 10.1111/eip.12737
24. Santos-Lozano A., Pareja-Galeano H., Sanchis-Gomar F. et al. Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association. *Mayo Clinic Proceedings*, 2016, vol. 91, pp. 999–1020. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.04.024
25. Maak S., Norheim F., Drevon C.A. et al. Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin. *Endocrine Reviews*, 2021, vol. 42, pp. 436–456. DOI: 10.1210/endrev/bnab003
26. Lu Y., Bu F.-Q., Wang F. et al. Recent Advances on the Molecular Mechanisms of Exercise-Induced Improvements of Cognitive Dysfunction. *Translational Neurodegeneration*, 2023, vol. 12, art. 9. DOI: 10.1186/s40035-023-00341-5
27. Schulkin J. Evolutionary Basis of Human Running and its Impact on Neural Function. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2016, vol. 10, art. 59. DOI: 10.3389/fnsys.2016.00059
28. Tahara Y., Aoyama S., Shibata S. The Mammalian Circadian Clock and its Entrainment by Stress and Exercise. *Journal of Physiological Sciences*, 2017, vol. 67, pp. 531–534. DOI: 10.1007/s12576-016-0450-7
29. Burtcher J., Millet G.P., Place N. et al. The Muscle-Brain Axis and Neurodegenerative Diseases: The Key Role of Mitochondria in Exercise-Induced Neuroprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, art. 6479. DOI: 10.3390/ijms22126479
30. Li D.J., Li Y.H., Yuan H.B. et al. 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*, 2017, vol. 68, pp. 31–42. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.003
31. Schroeder A.M., Truong D., Loh D.H. et al. Voluntary Scheduled Exercise Alters Diurnal Rhythms of Behaviour, Physiology and Gene Expression in Wild-Type and Vasoactive Intestinal Peptide-Deficient Mice. *Journal of Physiology*, 2012, vol. 590, pp. 6213–6226. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.233676
32. Weinert D., Schottner K. An Inbred Lineage of Djungarian Hamsters with a Strongly Attenuated Ability to Synchronize. *Chronobiology International*, 2007, vol. 24, pp. 1065–1079. DOI: 10.1080/07420520701791588
33. Wrann C.D. FNDC5/Irisin – Their Role in the Nervous System and as a Mediator for Beneficial Effects of Exercise on the Brain. *Brain Plasticity*, 2015, vol. 1, pp. 55–61. DOI: 10.3233/BPL-150019
34. Wu J., Spiegelman B.M. Irisin ERKs the Fat. *Diabetes*, 2014, vol. 63, pp. 381–383. DOI: 10.2337/db13-1586
35. Zhang J., Zhang W. Can Irisin Be a Linker Between Physical Activity and Brain Function? *BioMolecular Concepts*, 2016, vol. 7, pp. 253–258. DOI: 10.1515/bmc-2016-0012

#### **Информация об авторах**

**Инюшкин Алексей Николаевич**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных, Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, Россия.

**Павленко Снежанна Ивановна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных, Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, Россия.

**Исакова Татьяна Сергеевна**, аспирант кафедры физиологии человека и животных, Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, Россия.

**Конашенкова Анастасия Тарасовна**, магистрант кафедры физиологии человека и животных, Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, Россия.

**Инюшкин Андрей Алексеевич**, кандидат юридических наук, старший научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных, Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара, Россия.

*Information about the authors*

**Alexey N. Inyushkin**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Human and Animal Physiology, Samara University, Samara, Russia.

**Snezhanna I. Pavlenko**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology, Samara University, Samara, Russia.

**Tatiana S. Isakova**, Postgraduate student, Department of Human and Animal Physiology, Samara University, Samara, Russia.

**Anastasia T. Konashenkova**, Master's degree student, Department of Human and Animal Physiology, Samara University, Samara, Russia.

**Andrey A. Inyushkin**, Candidate of Juridical Sciences, Senior researcher, Department of Human and Animal Physiology, Samara University, Samara, Russia.

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

**Статья поступила в редакцию 28.09.2023**

**The article was submitted 28.09.2023**