

УДК 612.821.3, 612.822.1

ИРИЗИН НА ПЕРЕКРЕСТКЕ МЕХАНИЗМОВ АУТОФАГИИ И СИГНАЛИНГА BDNF В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

© 2023 г. Э. А. Андриянова^{1, *}, Т. А. Воронина²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение “Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью” Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, Россия

Поступила в редакцию 22.11.2022 г.

После доработки 20.12.2022 г.

Принята к публикации 21.12.2022 г.

Нейропластичность — неотъемлемое качество как развивающегося мозга, так и мозга, способного к поддержанию функционального гомеостаза и осуществлению адаптивных изменений в норме и при компенсации патологии. Обеспечение механизмов нейропластичности — одна из целей терапевтического воздействия при лечении нейродегенеративных и ассоциированных со стрессом заболеваний. Прогресс в понимании механизмов взаимодействия мышечной системы и мозга указывает на роль миокина иризина в опосредовании прокогнитивной и антидепрессантной активности физических упражнений. Иризин, который высвобождается при активности миоцитов на периферии, может проникать через гематоэнцефалический барьер и, как предполагается, стимулирует клеточную аутофагию. Опосредуемая аутофагией активация рециклинга белков и макромолекул способствует адаптивной структурной перестройке синаптических контактов, а высвобождение протеаз, в том числе и матриксной металлопротеиназы 9, определяет переформатирование межклеточного матрикса, созревание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и положительную регуляцию сигналинга BDNF. Недавние результаты дают основания рассматривать факторы, стимулирующие аутофагию, как предпосылки успешной терапии неврологических, психических расстройств и возрастной деменции. Поэтому иризин, как ее физиологический регулятор, выступает в качестве молекулы-прототипа для создания новых терапевтических средств для коррекции нейродегенеративных состояний и ассоциированных со стрессом нарушений работы мозга.

Ключевые слова: нейропластичность, BDNF, аутофагия, иризин

DOI: 10.31857/S1027813323020036, EDN: UCLC1M

АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КАК РЕГУЛЯТОРА НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

Нейропластичность — одна из фундаментальных особенностей нервной ткани, проявляющаяся в способности нейронов к образованию, поддержанию и обновлению физических и функциональных связей в соответствии с актуальными потребностями организма [1–3]. Нейропластичность — это не только механизм развития и адаптации мозга у нормальных индивидуумов. Нейропластичность признана как причиной, так и сопутствующим признаком успешного лечения нейропсихиатрических заболеваний. Так, терапевтический механизм действия антидепрессантов включает модуляцию и индукцию нейропластических изменений, включая синаптогенез [4].

Среди комплексных системных физиологических факторов, которые могут влиять на нейропластичность, физическая активность (ФА) привлекает особое внимание [5–8]. ФА рассматривается в качестве дополнительного или даже самостоятельного средства терапии психических заболеваний (депрессивных расстройств, возрастной деменции и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)) из-за значимого антидепрессивного и прокогнитивного эффектов, а также своей доступности и безопасности. Однако, несмотря на интерес и проводимые исследования, механизмы, определяющие эффект ФА в отношении нейропластичности, до сих пор полностью не выявлены. Лучшее понимание роли молекулярных мишеней ФА в осуществлении антидепрессивного и прокогнитивного эффектов способствовало бы поиску физиологически релевантной и эффективной фармакологической или генетической терапии син-

* Адресат для корреспонденции: 119121, Москва ул. Погодинская, д. 10; EAndershanova@cspfmba.ru.

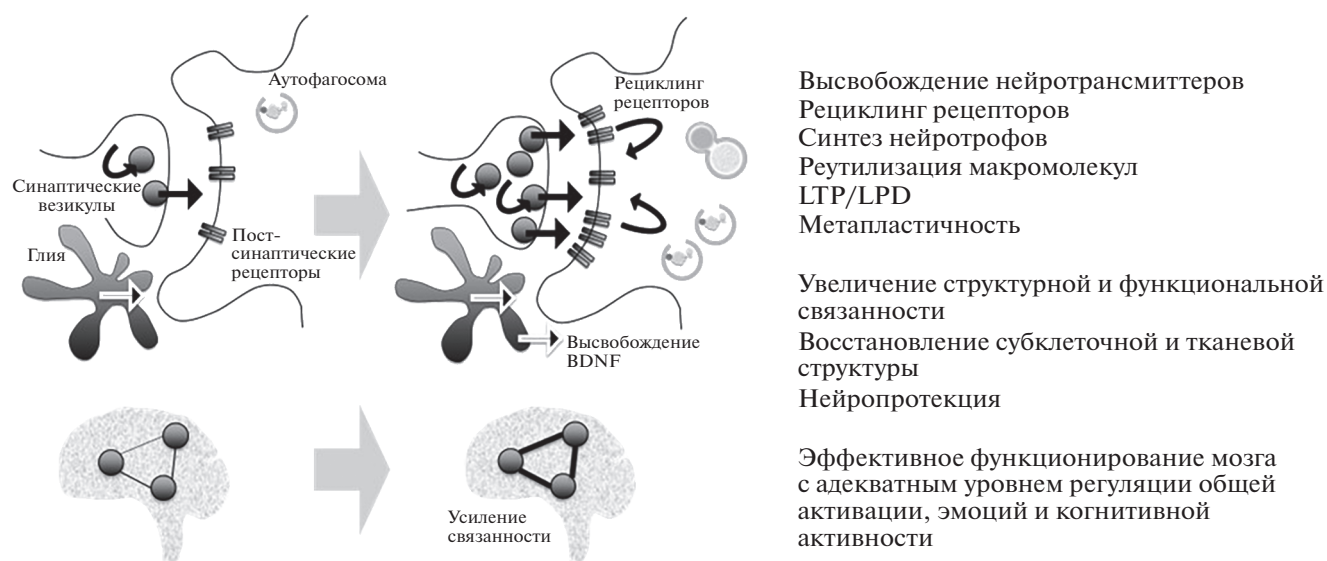


Рис. 1. Основные изменения на клеточном и системном уровнях, характеризующие нейропластичность.

дромов снижения когнитивных и дисрегуляции аффективных функций.

Характеристическим признаком ФА является высвобождение миокинов, в том числе и иризина [9], который способствует адаптации тканей к возросшей физической нагрузке. Одним из молекулярных эффектов ФА является усиление клеточной аутофагии как в периферических органах и тканях, так и в головном мозге [10]. Фундаментальная функция аутофагии, заключающаяся, в основном, в реутилизации макромолекул, используется как инструмент реорганизации субклеточной структуры, что, в свою очередь, на уровне нервной ткани, необходимо для осуществления нейропластичности и синаптогенеза [11]. В настоящей статье мы хотели бы обсудить механизмы, стоящие за положительными эффектами активации мышечно-мозговой оси во время осуществления ФА, предполагая, что иризинный сигналинг является важным компонентом, связывающим аутофагию и нейропластичность.

ЯВЛЕНИЕ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

Нейропластичность — это способность нейрональной ткани к функционально значимым структурным и морфологическим изменениям в ответ на различного рода внешние и эндогенные стимулы [1–3]. По сути, механизмы нейропластичности обеспечивают модулирование связи между нейронами, определяющей на макроуровне структурную и функциональную связанность в мозге (рис. 1). Нейропластичность необходима для всех форм развития и обучения, поэтому, в целом, ее высокий уровень является приспособительной особенностью мозга [12, 13]. В свою очередь, при большинстве

нервно-психических расстройств часто наблюдается снижение нейропластичности и синаптогенеза, особенно в регионах переднего мозга [14–16].

Молекулярный автограф нейропластичности включает изменения в экспрессии генов, посттрансляционную модификацию белков, изменения в синтезе, активности и трафике мембранных рецепторов и белков, участвующих в передаче сигнала, увеличение синтеза нейротрофических факторов [17–20]. На уровне одиночного синапса явление нейропластичности обычно рассматривают как долгосрочную потенцию (LTP) или депрессию (LTD) нейрональной электрофизиологической активности.

Нейропластичность и онтогенетически связанное с ней явление более высокого порядка, гомеостатическая и негомеостатическая метапластичность (зависящая от нового уровня организации пластичность) — это не только механизм развития и адаптации мозга у нормальных индивидуумов. Повышение нейропластичности рассматривается как показатель успешной терапии различных психических расстройств. Активация нейропластических механизмов при успешном лечении, по-видимому, определяет формирование такого нейробиологического и нейрохимического контекста в мозговой ткани, который имеет важное значение для предотвращения, рецидивации, дальнейшего развития или даже реконвалесценции психических заболеваний [21, 22]. На системном уровне усиление или поддержание нейропластичности связано с улучшением когнитивных функций и нисходящим контролем эмоций [23, 24]. Так, индукция нейропластических изменений, включая синаптогенез, обуславливает механизм терапевтического действия антидепресс-

сантов [4]. Следует отметить, что в определенном нейробиологическом контексте, например, при формировании негативной памяти при психологической травме или развитии лекарственной зависимости, усиление нейропластичности является дезадаптивным [25, 26]. Также, хронический стресс и депрессия ассоциированы с усилением нейропластичности в базальных ганглиях [27, 28].

В отношении пронеуропластической активности антидепрессантов следует упомянуть сигналинги основного нейротрофина мозговой ткани, brain derived neurotrophic factor (BDNF) [4, 29]. BDNF — широко экспрессирующийся в нервной системе секретируемый белок [30, 31]. Опосредуемые BDNF молекулярные эффекты включают контроль процессов транскрипции, трансляции и трафика белков в нейронах [32], регуляцию дифференцировки [33], контроля жизнеспособности нейронов, роста аксонов, нейрональной перестройки (remodeling) [34–38] и синаптической кластеризации [39], что определяет его ведущую роль в механизмах нейропластичности. Определение BDNF в плазме служит биомаркером депрессивных расстройств, поскольку наблюдается ассоциация между уровнями BDNF в плазме и тяжестью течения заболевания [40, 41]. В свою очередь, повышение содержания BDNF в плазме положительно соотносится с фактической эффективностью антидепрессантов и других видов антидепрессантной терапии, включая кетамин [42–49].

Изменения в силе связи между нейронами обычно подразумевает как создание новых синапсов или их элиминацию, так и изменение эффективности имеющихся синаптических контактов, не сопровождающееся морфологической перестройкой [50]. В любом случае, как ультраструктурные изменения, так и синаптогенез *de novo*, поддерживаются реорганизацией клеточной среды [51, 52]. Таким образом, нейропластичность подразумевает тонкий баланс ана- и катапластичности, который требует не только синтеза белка, но и утилизации и/или повторного использования макромолекул [53–55].

АУТОФАГИЯ – ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ КЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА

Аутофагия (*αὐτοφαγία*, гр. “самопоедание”) — один из фундаментальных механизмов клеточного гомеостаза, который играет важную роль в поддержании жизнеспособности клетки в условиях метаболического голодания [56, 57]. Аутофагия — универсальная эволюционно устойчивая клеточная функция, которая наблюдается у биологических объектов любого уровня сложности, начиная от простейших [58–60]. Основной задачей аутофагии является поддержание баланса между уровнем синтеза и деградации белковых молекул в цитоплазме, то есть сохранение белкового гомеостаза

(proteostasis) [54, 61–63]. Аутофагия обеспечивает динамический процесс контролируемой деградации белков и органелл с участием лизосом, поддерживая их качество и регулируя их количество в зависимости от метаболической нагрузки на клетку.

Существует три типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия (при котором часть цитоплазматических элементов захватывается лизосомами напрямую [64]) и шаперон-опосредованная аутофагия [65]. Обычно термин аутофагия относится к макроаутофагии [66, 67]. Аутофагия также координируется с другими системами везикулярного и молекулярного транспорта в клетке и с такими фундаментальными механизмами, как апоптоз, часто являясь функциональным антагонистом последнего [68].

Аутофагия — многоэтапный процесс (рис. 2). Поток аутофагии подразумевает образование проаутофагосом, секвестрацию цитоплазматического материала (груз аутофагосом) в двухмембранные аутофагосомы, их слияние с лизосомами или поздними эндосомами и деградацию карго в процессе энзиматического протеолиза [69]. Последнее подтверждается фактом деградации эквистосомы-1, также известной как убиквитин-связывающий белок p62 [70]. Карго-специфичность обеспечивается рецепторами, которые распознают специфические мишени для деградации, а также LC3, белком, который закреплен внутри аутофагосомной мембраны [71]. Аутофагосомы пристыкуются к клеточным мембранам с последующей деструкцией и высвобождением карго во внеклеточное пространство. При осуществлении последних шагов возможно такое развитие сценария, при котором не происходит инфузии аутофагосомы с лизосомой и содержимое аутофагосомы эвакуируется во внеклеточное пространство. Этот процесс скорее всего определяется на ранних этапах аутофагии, когда происходит маркирование белков-карго адаптерными белками. При осуществлении такого сценария аутофагия вовлекается в процесс высвобождения белков и пептидов [72], таким образом, обеспечивая секреторную активность клетки [73].

Аутофагия регулируется множеством эволюционно консервативных генов, связанных с аутофагией (atg), и соответствующих регуляторных белков, например, ULK1 (гомолог ATG1 у дрожжей) и Beclin1 (гомолог ATG6 у дрожжей) [71, 74]. Эти белки действуют на самых ранних стадиях образования проаутофагосом, и их ингибирование предотвращает зависимый от макроаутофагии поток аутофагии в клетке. Аутофагия также может контролироваться многими восходящими сигналами в нейронах. Молекулярно-биологические исследования, ставящие целью обнаружение значимых регуляторов аутофагии и их связь с внешним физиологически релевантными стиму-

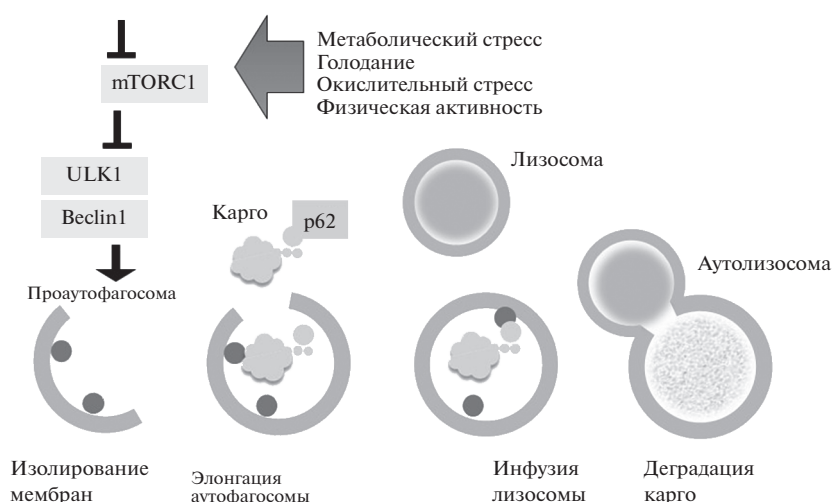


Рис. 2. Этапы макроаутофагии. ULK1 – Unc-51-подобная активирующая аутофагию киназа; ортолог белка дрожжей ATG1 (Unc-51 like autophagy activating kinase); Beclin 1 – белка, необходимого для инициации образования аутофагосом, ортолог белка дрожжей ATG6; mTORC1 – киназа mammalian target of rapamycin complex 1; p62, LC3 – адаптерные протеины аутофагосом.

лами, такими как психофизиологический стресс – динамично развивающаяся область. Ключевым элементом в регуляции уровня аутофагии в клетке является комплекс 1 мишени рапамицина млекопитающих (mTORC1) [75–78]. Поскольку mTORC1 находится в клетке под влиянием большого числа вторичных мессенджерных систем (внутриклеточных сигнальных путей инсулина, моноаминов и BDNF, а также, глюкокортикоидных рецепторов), то существует обширный спектр факторов, потенциально обладающих регулирующей аутофагию активностью.

Суммируя, аутофагия представляется фундаментальным свойством клетки, обеспечивающим структурную реорганизацию и адаптацию к изменяющимся условиям.

АУТОФАГИЯ КАК МЕХАНИЗМ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

Появляется все больше данных о вовлеченности аутофагии в механизм нейропластичности. Активация аутофагии критична для поддержания роста нейритов, нейрональной дифференцировки и синаптической пластичности как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровнях [55, 79–85].

Так, нарушение опосредованной глутаматом и гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) LTP в неокортексе и гиппокампе было продемонстрировано у мышей с дефицитом Beclin1, белка, необходимого для инициации образования аутофагосом. Такие изменения синаптической передачи могут быть связаны с нарушением трафика и регуляции рецепторов ГАМК и α -амино-3-гид-

рокс-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) из-за уменьшения потока аутофагии [86]. Снижение LTD в пирамидных нейронах *Cornu Ammonis 1* (CA1 области гиппокампа) наблюдалось при фармакологическом ингибировании образования аутофагосом или в условиях посттрансляционного подавления экспрессии atg5 [87]. В добавление, аутофагия может контролировать везикулярное высвобождение нейротрансмиттеров: активация аутофагии у мышей atg7-KO приводит к увеличению высвобождения дофамина из срезов дорсального полосатого тела [88]. Этот эффект может быть опосредован адаптерными белками gab26, экспрессируемыми на синаптических везикулах [89].

Хорошо документирована тесная взаимосвязь системы BDNF/тирозинкиназный рецептор B (TrkB) и аутофагии. Активация аутофагии может вызывать изменения в экспрессии BDNF из-за одновременной потребности во внутриклеточной реорганизации [90]. По сравнению с мышами дикого типа, у трансгенных мышей с дефицитом аутофагии в микроглии, обнаруживается сниженная экспрессия BDNF в головном мозге. В свою очередь, увеличение экспрессии BDNF у животных приводит к опосредованному TrkB повышению активности mTORC1 [91] (Kim and Guan, 2015). Зависимая от BDNF активация аутофагии в эксперименте с первичной культурой гиппокампальных клеток оказывала нейропротекторное действие, которое было независимо от активности mTORC1 [92].

Еще одна линия доказательств вовлечения BDNF и аутофагии в процессы нейропластичности основывается на роли аутофагии в механизме действия антидепрессантов [93, 94], активность кото-

рых, в свою очередь, доказано зависит от BDNF [40]. Опосредованный аутофагосомами внутриклеточный транспорт белков вовлекается в транслокацию BDNF/TrkB комплекса в ядро и таким образом определяет нейропротекторный и нейропластический эффект нейротрофина [95]. Дополнительные механизмы нейропластичности, регулируемой аутофагией, включают регуляцию внеклеточных уровней BDNF [96, 97] за счет контроля секреции MMP9 с вовлечением механизма “секреторной аутофагии” [98]. Аутофагия напрямую определяет эффективность обратного захвата BDNF в нейроны [95] и может участвовать в регуляции экспрессии BDNF в микроглии [99]. Терапевтическая активность пароксетина в модели послеродовой депрессии сопровождалась усилением аутофагии и конкомитантным увеличением экспрессии BDNF что зависело от экспрессии ATG5 в микроглиальных клетках [99]. Электроконвульсивная терапия, которая у людей имеет антидепрессивное действие, у крыс приводила к увеличению интенсивности аутофагии, экспрессии BDNF, а также к увеличению числа моховидных волокон (mossy fibers) в гиппокампе [100]. Тип аутофагии и временное окно ее вовлечения могут быть критическими факторами, определяющими исход ее активации. Как было показано на модели стрептозоциновой токсичности у мышей, уменьшенный уровень аутофагии и, соответственно, уменьшение катаболических процессов, обеспечивали положительный протеиновый гомеостаз и таким образом препятствовало нейродегенеративным процессам [101].

В свою очередь, нарушение процессов аутофагии ассоциировано с патогенезом нейродегенеративных заболеваний [102]. Из-за тесного взаимодействия между аутофагией и нейропластичностью неудивительно, что изменения в аутофагии расцениваются как патогенетический механизм неврологических (в первую очередь нейродегенеративных) и некоторых психических расстройств [103–105].

Суммируя, можно заключить, что накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что аутофагия, благодаря своей способности регулировать эффективную концентрацию функционально активных белков внутри или вне клетки, эффективно модулирует нейропластичность нейронов.

РЕГУЛЯЦИЯ АУТОФАГИИ И НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ КАК ЦЕЛЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

Активация аутофагии все больше признается как цель терапевтического воздействия агентов с

предполагаемым прокогнитивным эффектом [106]. Известны два мощных положительных физиологических регулятора аутофагии, физическая активность (ФА) и низкокалорийная диета [107–111]. Вызванная физической нагрузкой активация аутофагии включает увеличение экспрессии регуляторов аутофагии и усиление потока аутофагии. Примечательно, что увеличение аутофагии при ФА не является специфичным для периферии и может наблюдаться также в тканях головного мозга [10]. Поэтому вполне вероятно, что усиление процессов аутофагии в центральной нервной системе в условиях ограничения потребляемых калорий и регулярной физической нагрузки напрямую определяет улучшение работы мозга у животных и людей [112–119].

Результаты клинических наблюдений позволяют предположить, что ФА вызывает значительную функциональную и нейроанатомическую пластичность в зрелом мозге, выражающуюся в нейрогенезе, синаптической пластичности и морфологическом ремоделировании дендритов [120–124]. Экспериментальные исследования на мышах показали, что ФА вызывает специфическое увеличение объема структур и кровотока в гиппокампе [125–127] и в коре головного мозга [128]. Специфический для гиппокампа эффект может проявляться именно как следствие умеренной и высокой мышечной активности (уровень которой подтвержден результатами 7-дневной акселерометрии), а не кардиореспираторной адаптации [129]. Нейропластичность гиппокампа является важным фактором модуляции памяти, пространственной навигации и ситуационной тревожности, что делает эту область мозга одной из наиболее важных структур, участвующих в реакции на изменения окружающей среды и в адаптивном изменении мозговых функций [130, 131]. Многочисленные исследования связывают благотворное влияние ФА с повышением синтеза BDNF [132–136], а также с повышением его сигнальной активности в головном мозге [137–139]. В дополнение к изменению синаптической передачи ФА может индуцировать нейропластичность, воздействуя на вспомогательные функции, такие как противовоспалительная поляризация глии и ангиогенез [140, 141]. ФА с интенсивностью от 40 до 75% от максимальной благотворно влияет на память, когнитивные функции и обладает нейропротективным действием [142–145]. Поскольку механизмы положительных эффектов ФА обнаруживают аналогию с механизмами терапевтической активности антидепрессантов [146], неудивительно, что ФА оказывает положительное терапевтическое действие при коррекции аффективных нарушений [147, 148].

Однако, поскольку эффективность ФА довольно умеренна, ФА в основном предлагается в качестве дополнительного терапевтического средства [149]. В то же время, ФА можно рассматривать как

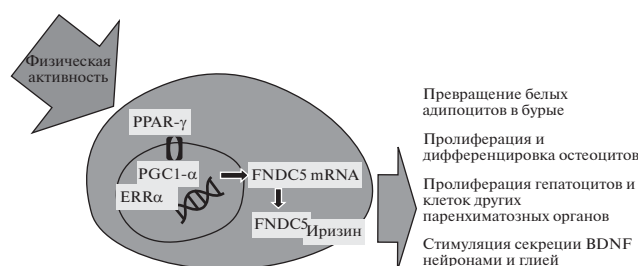


Рис. 3. Регуляция синтеза иризина и его физиологически эффекты. PPAR- γ – peroxisome proliferator-activated receptor gamma; γ /ERR α – gamma coactivator 1-alpha – estrogen-related receptor alpha; FNDC5 – fibronectin type III domain-containing protein 5.

экспериментальную парадигму для изучения связи между аутофагией и нейропластичностью в контексте поиска прокогнитивной терапии и антидепрессантной терапии [150]. Воздействие ФА на головной мозг также может быть напрямую связано с повышением эндокринной активности таких органов и тканей как печень, сердце, жировая ткань, а также активацией мышц. Полипептиды миокины (катепсин В, IL-6, декорин, BDNF и иризин), которые высвобождаются из миоцитов при их сократительной активности и опосредуют многие изменения во всем организме, включая мозг [9, 151]. Представляется перспективным изучение молекулярных мишеней иризина в мозге для оценки механизмов взаимосвязи аутофагии и нейропластичности.

ИРИЗИН, ЕГО МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ И НЕЙРО-СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Миокин иризин высвобождается путем расщепления мембранного белка 5, содержащего домен фибронектина типа III (FNDC5). Экспрессия FNDC5/иризина наблюдается во всех тканях, включая мозг [152] и регулируется ко-активатором γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1 α (PGC1-1 α) [153]. В свою очередь, экспрессия PGC-1 α , который первоначально был открыт как коактиватор митохондриального биогенеза [154], регулируется специфической активностью миоцитов в скелетных мышцах (рис. 3).

Первоначально иризин привлек внимание своей паракринной функцией, приводящей к трансформации белых адипоцитов в бурые [155, 156]. Бурые адипоциты лучше справляются с метаболическими задачами, обеспечивая более эффективный катаболизм углеводов во время физической активности [151, 157, 158]. Иризин обнаруживается в центральной циркуляции человека [6]. Эндокринные эффекты иризина обеспечивают относительно медленные изменения в организме и синхронизацию пластических изменений в печени, поджелудочной железе, кишечнике и почках, поддерживая запрос на более высокую метаболи-

ческую и дезинтоксикационную функцию в ответ на физическую нагрузку.

Недавние исследования с использованием определения иризина в плазме методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS) [159] либо вестерн-блоттинга (WB) [160] подтвердили положительную корреляцию между повышением уровня физической активности и циркулирующим иризином в организме человека [159, 161–164]. Доклинические исследования дополнительно удостоверяют зависимость уровня иризина в плазме от физической активности у здоровых крыс [165]. Постоянные физические упражнения, выполняемые в виде ежедневного плавания, восстанавливают нарушенные уровни FNDC5/иризина в крови на животных в моделях болезни Альцгеймера [153]. Однако до сих пор существуют опасения [166] относительно надежности иризина как индикатора и/или медиатора эффектов ФА из-за сообщений о снижении уровня иризина в плазме у человека после долговременных тренировок. Так, в то время как однократное увеличение ФА приводило к повышению уровня иризина в плазме, 12-недельная тренировка была связана с его снижением [167].

Представляется возможным, что иризин участвует реализации механической связи между повышением ФА и изменениями в нейронах. Влияние экзогенного иризина [168] или эффекты делеции гена иризина [169] на поведение животных указывает на то, что он обеспечивает функционально значимую передачу сигналов в головном мозге. Однако нельзя исключить, что действие иризина, по аналогии с его периферическим действием, вовлекает адаптивную перестройку липидного обмена и антиоксидантных систем в нейронах и глии [170]. Так, уменьшение синтеза иризина при использовании siRNA сопровождалось снижением уровня UCP2 (несвязанный белок 2, служащий переносчиком внутренней митохондриальной мембраны) в кардиомиоцитах [171], что указывает на влияние иризина на интенсивность синтеза активных форм кислорода.

Иризин является гликозилированным белком, поэтому может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [169, 172] и вносить вклад в пул иризина в головном мозге/ликворе [173, 174]. Однако нейрональная ткань сама по себе является источником иризина. В мозге мышей экспрессия FNDC5/иризина наиболее высока в областях, связанных с регулицией локомоторной активности. FNDC5/ирисин также обнаруживается в обонятельных луковицах, вентральном таламусе, медиальном вестибулярном ядре и области CA1 гиппокампа [152, 175].

Факторы, влияющие на содержание свободного иризина мозгового происхождения мало изучены, хотя известно, что средовые факторы влияют на его

экспрессию в мозге. Антидепрессивный эффект ФА сопровождался увеличением пролиферации, дифференцировки и выживаемости нейронов и был связан с увеличением количества FNDC5-позитивных клеток в гиппокампе [176]. Негативные изменения в поведении животных после хронического непредсказуемого стресса коррелировали со снижением экспрессии FNDC5/иризина в головном мозге. Помимо участия глюкокортикоидных рецепторов [177], уровни FNDC5/иризина регулируются BDNF за счет активации отрицательной обратной связи [178]. Интересно, что уровни иризина в спинномозговой жидкости и плазме независимо друг от друга коррелируют с возрастом, с болезнью Альцгеймера и ожирением [153, 174, 179]. Эти данные подтверждают, что экспрессия FNDC5/иризина в головном мозге и периферических органах регулируется отдельно и периферический и центральный пулы иризина можно рассматривать как независимые.

Экспрессия FNDC5/иризина в нервной ткани необходима для поддержания нормального нейrogenеза в гиппокампе. В условиях деплеции гена *fnDC5* аномально транскрибируются гены, связанные с дифференцировкой стволовых клеток и нейронов, нейротрофическими и инсулиновыми сигналами путями, развитием дендритов, а также ассоциированные с нейродегенеративными нарушениями [169]. Пост-трансляционное уменьшение экспрессии FNDC5/иризина также влияет на нейрональные функции. Подавление синтеза иризина с помощью shPHK приводило к уменьшению возбуждающих пост-синаптических потенциалов *in vitro* и снижению памяти у мышей [180].

Микроинъекция иризина в зубчатую извилину гиппокампа крыс Вистар вызывала LTP и способствовала перекисному окислению липидов. Внутривенное введение иризина крысам со спонтанной гипертензией (SHR), модели СДВГ [181], приводило к нормализации артериального давления, соответствующее изменению экспрессии белков в паравентрикулярном ядре [182]. Билатеральное внутригиппокампальное введение иризина уменьшало негативные последствия иммобилизационного стресса у мышей в гендерно-специфичной манере, уменьшая уровень тревоги и ухудшение памяти у самок [183]. Сверхэкспрессия иризина в гиппокампе (локальная инъекция AAV8-irisin-FLAG) приводила к усилению контекстной памяти в парадигме павловского кондиционирования страха [169]. Wang и Pan показали, что подкожное введение иризина сопровождалось дозозависимым антидепрессантным действием в модели хронического непредсказуемого стресса [184]. Подкожное введение иризина приводило к увеличению сложности дендритного дерева в CA1 и CA3 областях гиппокампа, что совпадало с активацией mPHK для PGC-1 α , FNDC5 и BDNF, таким образом, поддерживая идею о нейротрофическом меха-

низме действия иризина [185]. Исследование, проведенное группой Boström предоставило доказательство влияния ФА на зависимую от PGC-1 α /FNDC5 экспрессию BDNF как в периферических органах, так и в гиппокампе [178]. Следует отметить, что селективное увеличение активности в системе FNDC5–BDNF на периферии практически не влияет на BDNF иммунореактивность в головном мозге, поскольку в нормальных физиологических условиях BDNF практически не проникает через гематоэнцефалический барьер [186].

Экзогенный иризин показал нейропротекторный эффект на моделях нейродегенеративных заболеваний [153, 187]. Местное введение рекомбинантного иризина, а также экспрессия FNDC5-содержащего аденовирусного вектора у мышей, получавших A β O, восстанавливали память на мышинной модели болезни Альцгеймера. Оба положительных эффекта соответствовали нормализации возбуждающих постсинаптических потенциалов у мышей [153]. В элегантном эксперименте, при котором увеличение периферического пула иризина достигали при помощи векторной сверхэкспрессии FNDC5/иризина в печени, наблюдали улучшение когнитивных способностей мышей в двух трансгенных моделях болезни Альцгеймера (APP/PS1 и 5xFAD), что также сопровождалось снижением активации глии [169].

Результаты экспериментов *in vitro* показали, что активность иризина в мозге может быть опосредована глиальными клетками [153, 184]. Открытие рецепторов, специфичных для иризина, принадлежащих к семейству интегринов, α 1 β 1 и особенно α v β 5 [188], указало на участие астроцитов, поскольку известно, что эти клетки экспрессируют α v β 5 [189]. Еще одним свидетельством в пользу вовлечения глии в реализацию эффектов иризина является усиление экспрессии mPHK маркера астроцитов гевина и подавлению mPHK фактора роста опухоли 1 (TGF- β 1) при его подкожном введении [185].

Все эти наблюдения дают новый импульс изучению действия иризина на мозг с использованием глии как клеточной модели для изучения действия иризина. Однако, несмотря на экспериментальные данные, показывающее как существование интегринового рецептора α v β 5 для иризина, так и его влияние на глиальную и нейрональную активность и поведение, модель, которая бы описывала связь между увеличением содержания иризина в мозге и изменениями активности мозговой ткани, все еще отсутствует.

АУТОФАГИЯ КАК МИШЕНЬ ИРИЗИНА

К настоящему моменту экспериментально доказано взаимодействие между иризином и аутофагией в клетках, не относящихся к нейрональным ли-

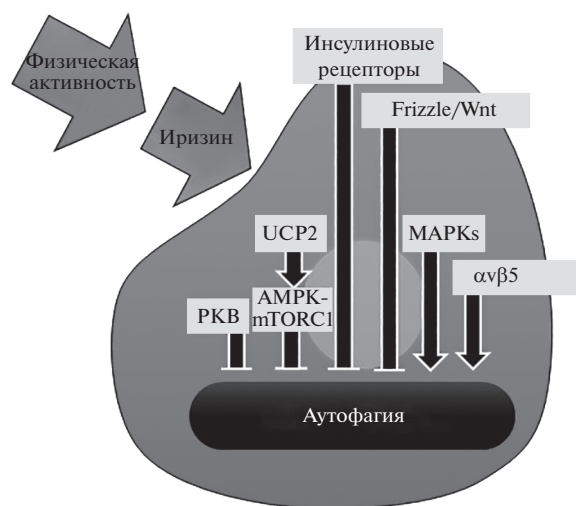


Рис. 4. Молекулярные мишени иризина. AMPK — 5'-AMP-activated protein kinase; Frizzle/Wnt — key proteins of respective pathway Insulin Rs—Trk insulin Receptors; mTORC1 — mammalian target of rapamycin complex 1; PKB — protein kinase B (Akt); UCP2 — uncoupled protein 2; $\alpha\beta 5$ — интегриновый рецептор.

ниям. Анализ молекулярных эффектов иризина позволяет указать на несколько внутриклеточных сигнальных молекул, прежде всего, mTORC1 и PI3K/Akt, которые могли бы определить его влияние на аутофагию в нейронах и глии (рис. 4). Несмотря на вовлечение удостоверенных негативных регуляторов аутофагии, имеющиеся литературные источники, в основном, сообщают об активирующем аутофагию действии иризина, что подразумевает существование более активных позитивных регуляторов, таких как MAPK.

Иризин приводит к повышению активности протеинкиназы В (PKB или Akt) в кардиомиоцитах, клетках H9c2 и эндотелиальных клетках и, соответственно, к повышению активности mTORC1 и снижению активности аутофагии [190–194]. Song и соавт. показали, что экзогенный иризин (50–200 нг/мл, 24–48 ч) снижал аутофагию в клетках H9c2, о чем свидетельствовало уменьшение отношения LC3II/LC3I. Однако авторы указали, что этот негативный эффект только частично зависел от сигнального пути PI3K/Akt [195]. Как было показано в культивируемых клетках INS-1, иризин-активируемый каскад 5'-AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK)-mTORC1 увеличивает выживаемость клеток, продуцирующих инсулин [196–198]. Было показано, что помимо активации пути AMPK-mTOR иризин приводил к независимой от mTORC1 активации пути AMPK-ULK1, при этом уменьшая гипертрофию сердца [197, 199]. AMPK также активируется несвязанным белком 2 (UCP2) [200], экспрессия которого снижается в отсутствие иризина в эндотелиальных клетках

[171]. Кроме того, известно, что путь Frizzle/Wnt модулируется в присутствии иризина и, в свою очередь, регулирует поток аутофагии в адипоцитах [201, 202]. Зависимый от митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs) путь, способствующий регуляции аутофагии, также модулируется иризином [203, 204]. Стоит упомянуть, что ФА положительно модулирует передачу сигналов Frizzle/Wnt и передачу сигналов MAPK, а также передачу сигналов инсулина [170], которая, в свою очередь, связана с фосфатидилинозитол-3-фосфатом (PI3P)/PKB и MAPK мессенджерной системой. Иризин (250 мкг/кг, однократная доза) улучшает аутофагию в зрелых гепатоцитах *in vivo* за счет повышения активности теломеразы. Более того, однократное введение иризина приводило к увеличению соотношения LC3II/LC3I, а также к снижению экспрессии p62 в гепатоцитах, что может указывать на изменение баланса между секреторной и литической аутофагией [205]. Pang и соавт. показали, что экзогенный иризин (100 нг/мл, 72 ч) приводит к увеличению уровней LC3II и p62, а также к увеличению отношения LC3II/LC3I в гладкомышечных клетках сосудов у мышей. Примечательно, что этот эффект сопровождался увеличением уровней мРНК Map1lc3b, Becn1, Atg7, Atg5, Lamp1, что дополнительно подчеркивает эпигеномные эффекты иризина [206]. Пан и соавт. показали, что экзогенный иризин (20 нМ, 48 ч) уменьшал токсический эффект доксорубина в культуре эндотелиальных клеток. Хотя иризин сам по себе не проявлял никаких эффектов, его действие находилось в зависимости от уровня аутофагии, поскольку цитопротекторная комбинация иризина и доксорубина приводила к значительному увеличению p62 и очень умеренному увеличению отношения LC3II/LC3I [171]. Иризин также активировал вызванную Opa1 митофагию, что сопровождалось более эффективным контролем энергетического метаболизма в кардиомиоцитах [207].

Наши недавние исследования дают представление о дополнительном механизме связи между стимуляцией аутофагии и нейропластичностью и позволяют включить иризин в механизм такой связи. Анализ секретома астроцитов выявил, что зависимость от экспрессии ATG5 аутофагия имеет решающее значение для высвобождения матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9). Анализ секретома префронтальной коры *in vivo* показал, что увеличение внеклеточных уровней mBDNF в условиях активации во время острого стресса совпадало с высвобождением MMP9, но не про-BDNF. Этот эффект отсутствовал при деpleции гена *fkbp5*, ассоциированного с позитивной регуляцией аутофагии [208]. Более того, уменьшение вызванного стрессом увеличения внеклеточного mBDNF при подавлении аутофагии ингибитором ULK1 совпало со снижением высвобождения карго аутофагосом катепсина D и MMP9. Мы полагаем, что иризин

активирует астроцитарные $\alpha\upsilon\beta 5$ и, положительно модулируя аутофагию [209], способствует секреции MMP9 и активации BDNF сигналинга. Предлагаемый сценарий учитывает, что эффект иризина зависит от паттерна экспрессии интегрина $\alpha\upsilon\beta 5$, и поэтому для его экспериментального подтверждения требуется различение эффекта иризина в нейронах и глиальных клетках. Предложенная гипотеза позволяет избежать вопроса о необходимости активации синтеза иризина в нейронах для повышения экспрессии BDNF, поскольку она связана только с увеличением содержания иризина, независимо от источника такого увеличения. Также предполагаемый механизм предусматривает активную кооперацию астроцитов и нейронов в реализации нейропластичности и предлагает механизм связи между аутофагией и нейропластичностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность ФА как модулятора мозговой деятельности иллюстрируется естественной историей человека. На ранних этапах своей эволюции *Homo sapiens* приспособивался к кочевой жизни, что требовало активного перемещения по саванне при осуществлении целенаправленного поведения и согласованной деятельности в социальных группах для эффективного добывания пищи и защиты племени. Такая активность сопровождалась необходимостью в эффективной пространственной навигации и значительной физической активности. Поведенческая адаптация поддерживалась соответствующими нейропластическими и морфологическими изменениями в головном мозге [210, 211], которые стабилизировались в геноме [212].

Физическая активность в последнее время рассматривается не только как компонент здорового образа жизни, но и как терапевтическое средство улучшения функции мозга. Механизмы, лежащие в основе эффектов ФА в мозге, могут быть парадигмой для поиска нового фармакологического воздействия для лечения психопатологических заболеваний. В этом обзоре мы предположили, что нейропластичность, связанная с ФА, частично опосредована аутофагией, запускаемой иризином. Поскольку стимулирующие аутофагию воздействия рассматриваются в качестве предпосылки успешной терапии психических расстройств, иризин выступает в качестве молекулы-прототипа для поиска новых фармакологических психоактивных средств. Будущие исследования механизмов связи между иризином и аутофагией улучшат наше понимание механизма, обуславливающего физиологически релевантную терапию психических расстройств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Анне Александровне Чижиковой за проведенную вычитку рукописи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gu J., Kanai R. // Front. Hum. Neurosci. 2014. Vol. 8. P. 262.
2. Mateos-Aparicio P., Rodríguez-Moreno A. // Front. Cell. Neurosci. 2019. V. 13. P. 66.
3. Voss P., Thomas M.E., Cisneros-Franco J.M., de Villers-Sidani É. // Front. Psychol. 2017. V. 8. P. 1657.
4. Castrén E., Rantamäki T. // Dev. Neurobiol. 2010. V. 70. № 5. P. 289–297.
5. Bettio L., Thacker J.S., Hutton C., Christie B.R. // Int. Rev. Neurobiol. 2019. V. 147. P. 295–322.
6. Di Liegro C.M., Schiera G., Proia P., Di Liegro I. // Genes (Basel). 2019. V. 10. № 9.
7. Giménez-Meseguer J., Tortosa-Martínez J., Cortell-Tormo J.M. // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. V. 17. № 10.
8. Swenson S., Blum K., McLaughlin T., Gold M.S., Thanos P.K. // J. Neurol. Sci. 2020. V. 412. P. 116763.
9. Jin Y., Sumsuzzman D., Choi J., Kang H., Lee S.-R., Hong Y. // Molecules. 2018. V. 23. № 12. P. 3229.
10. Jang Y. // Neuroreport. 2020. V. 31. № 6. P. 442–449.
11. Nikolettou V., Sidiropoulou K., Kallergi E., Dalezios Y., Tavernarakis N. // Cell Metabolism. 2017. V. 26. № 1. P. 230–242. e5.
12. Compté A., Brunel N., Goldman-Rakic P.S., Wang X.J. // Cereb. Cortex. 2000. V. 10. № 9. P. 910–923.
13. Spaak E., Watanabe K., Funahashi S., Stokes M.G. // J. Neurosci. 2017. V. 37. № 27. P. 6503–6516.
14. Bernardinelli Y., Nikonenko I., Muller D. // Front. Neuroanat. 2014. V. 8. P. 123.
15. Goto Y., Yang C.R., Otani S. // Biol. Psychiatry. 2010. V. 67. № 3. P. 199–207.
16. Vyas S., Rodrigues A.J., Silva J.M., Tronche F., Almeida O.F.X., Sousa N., Sotiropoulos I. // Neural Plast. 2016. P. 6391686.
17. Chen Q.-Y., Li X.-H., Zhuo M. // Neuropharmacology. 2021. V. 197. P. 108749.
18. Evans H.T., Blackmore D., Götz J., Bodea L.-G. // Brain Res. Bull. 2021. V. 169. P. 94–103.
19. Lee P.R., Fields R.D. // Neuroscientist. 2021. V. 27. № 4. P. 355–366.
20. Lim S.-H., Lee N.-Y., Ryu J.Y., An J.H., Lee G.S., Min S.S., Moon J., Lee J.-R. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2022. V. 626. P. 92–99.

21. McEwen B.S., Chattarji S. // European Neuropsychopharmacology. 2004. V. 14. P. S497–S502.
22. Nitsche M.A., Müller-Dahlhaus F., Paulus W., Ziemann U. // J. Physiol. 2012. V. 590. Pt 19. P. 4641–4662.
23. Kraus C., Castrén E., Kasper S., Lanzenberger R. // Neurosci. Biobehav. Rev. 2017. V. 77. P. 317–326.
24. Kugathasan P., Waller J., Westrich L., Abdourahman A., Tamm J.A., Pehrson A.L., Dale E., Gulinello M., Sanchez C., Li Y. // J. Psychopharmacol. 2017. V. 31. № 3. P. 365–376.
25. Grimm J.W., Lu L., Hayashi T., Hope B.T., Su T.-P., Shaham Y. // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 3. P. 742–747.
26. Lu L., Grimm J.W., Hope B.T., Shaham Y. // Neuropharmacology. 2004. V. 47 Suppl 1. P. 214–226.
27. Friedel E., Schlagenhauf F., Sterzer P., Park S.Q., Bermpohl F., Ströhle A., Stoy M., Puls I., Hägele C., Wrase J., Büchel C., Heinz A. // Psychopharmacology (Berl). 2009. V. 205. № 2. P. 261–271.
28. Mitra R., Jadhav S., McEwen B.S., Vyas A., Chattarji S. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005. V. 102. № 26. P. 9371–9376.
29. Casarotto P.C., Giryh M., Fred S.M., Kovaleva V., Moliner R., Enkavi G., Biojone C., Cannarozzo C., Sahu M.P., Kaurinkoski K., Brunello C.A., Steinzeig A., Winkel F., Patil S., Vestring S., Serchov T., Diniz C.R.A.F., Laukkanen L., Cardon L., Antila H., Rog T., Piepponen T.P., Bramham C.R., Normann C., Lauri S.E., Saarma M., Vattulainen I., Castrén E. // Cell. 2021. V. 184. № 5. P. 1299–1313.e19.
30. Cohen S., Levi-Montalcini R., Hamburger V. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1954. V. 40. № 10. P. 1014–1018.
31. Tsai S.-J. // Front. Mol. Neurosci. 2018. V. 11. P. 156.
32. Leal G., Comprido D., Duarte C.B. // Neuropharmacology. 2014. V. 76. Pt C. P. 639–656.
33. Levi-Montalcini R., Hamburger V. // J. Exp. Zool. 1951. V. 116. № 2. P. 321–361.
34. Batchelor P.E., Liberatore G.T., Porritt M.J., Donnan G.A., Howells D.W. // Eur. J. Neurosci. 2000. V. 12. № 10. P. 3462–3468.
35. Danzer S.C., Kotloski R.J., Walter C., Hughes M., McNamara J.O. // Hippocampus. 2008. V. 18. № 7. P. 668–678.
36. Kojima M., Mizui T. // Vitam. Horm. 2017. V. 104. P. 19–28.
37. Mizui T., Ishikawa Y., Kumanogoh H., Kojima M. // Pharmacol. Res. 2016. V. 105. P. 93–98.
38. Winckler B. // Cell. 2007. Vol. 129. № 3. P. 459–460.
39. Niculescu D., Michaelson-Preusse K., Güner Ü., van Dorland R., Wierenga C.J., Lohmann C. // Cell Rep. 2018. V. 24. № 8. P. 2063–2074.
40. Castrén E., Kojima M. // Neurobiol. Dis. 2017. V. 97. Pt B. P. 119–126.
41. McEwen B.S. // Physiol. Rev. 2007. V. 87. № 3. P. 873–904.
42. Autry A.E., Adachi M., Nosyreva E., Na E.S., Los M.F., Cheng P., Kavali E.T., Monteggia L.M. // Nature. 2011. V. 475. № 7354. P. 91–95.
43. Chen B., Dowlatshahi D., MacQueen G.M., Wang J.F., Young L.T. // Biol. Psychiatry. 2001. V. 50. № 4. P. 260–265.
44. Dunham J.S., Deakin J.F.W., Miyajima F., Payton A., Toro C.T. // J. Psychiatr. Res. 2009. V. 43. № 14. P. 1175–1184.
45. Hashimoto K., Shimizu E., Iyo M. // Brain Res. Brain Res. Rev. 2004. V. 45. № 2. P. 104–114.
46. Hong Y.-P., Lee H.-C., Kim H.-T. // J. Exerc. Nutrition Biochem. 2015. V. 19. № 1. P. 11–18.
47. Ibarguen-Vargas Y., Surget A., Vourc'h P., Leman S., Andres C.R., Gardier A.M., Belzung C. // Behav. Brain Res. 2009. V. 202. № 2. P. 245–251.
48. Lee H.-Y., Kim Y.-K. // Neuropsychobiology. 2008. V. 57. № 4. P. 194–199.
49. Tanichi M., Toda H., Shimizu K., Koga M., Saito T., Enomoto S., Boku S., Asai F., Mitsui Y., Nagamine M., Fujita M., Yoshino A. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2018. V. 501. № 1. P. 307–312.
50. Bhatt D.H., Zhang S., Gan W.-B. // Annu. Rev. Physiol. 2009. V. 71. P. 261–282.
51. Daskalaki A.-D., Kallergi E., Kolaxi A., Nikolettou V. // Autophagy. 2022. V. 18. № 8. P. 2011–2012.
52. Kuijpers M. // Neuronal Signal. 2022. V. 6, № 2. P. NS20210063.
53. Liang Y. // Cells. 2019. V. 8. № 1. P. 34.
54. Liang Y., Sigrist S. // Curr. Opin. Neurobiol. 2018. V. 48. P. 113–121.
55. Nikolettou V., Tavernarakis N. // Trends Cell Biol. 2018. V. 28. № 8. P. 646–661.
56. Ohsumi Y. // Cell Res. 2014. Vol. 24. № 1. P. 9–23.
57. Parzych K.R., Klionsky D.J. // Antioxid. Redox Signal. 2014. V. 20. № 3. P. 460–473.
58. Hibshman J.D., Leuthner T.C., Shoben C., Mello D.F., Sherwood D.R., Meyer J.N., Baugh L.R. // American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2018. V. 315. № 6. P. C781–C792.
59. Maday S., Holzbaur E.L.F. // Dev. Cell. 2014. V. 30. № 1. P. 71–85.
60. Mizushima N., Yamamoto A., Matsui M., Yoshimori T., Ohsumi Y. // Mol. Biol. Cell. 2004. V. 15. № 3. P. 1101–1111.
61. Kulkarni V.V., Maday S. // Dev. Neurobiol. 2018. V. 78. № 3. P. 298–310.
62. Kulkarni A., Chen J., Maday S. // Curr. Opin. Neurobiol. 2018. V. 51. P. 29–36.
63. Purnell P.R., Fox H.S. // BMC Neurosci. 2013. V. 14. P. 86.
64. Marzella L., Ahlberg J., Glaumann H. // Virchows Arch., B, Cell Pathol. 1981. V. 36. № 2–3. P. 219–234.
65. Majeski A.E., Dice J.F. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2004. V. 36. № 12. P. 2435–2444.
66. Kaushik S., Cuervo A.M.C. // Trends Cell Biol. 2012. V. 22. № 8. P. 407–417.
67. Mijaljica D., Prescott M., Devenish R.J. // Autophagy. 2011. V. 7. № 7. P. 673–682.
68. Zhao Y., Luo Y., Liu Y., Lenahan C., Wu Q., Chen S. // Mol. Biol. Rep. 2022. V. 49. № 11. P. 0775–10782.
69. Xie Z., Klionsky D.J. // Nat. Cell Biol. 2007. V. 9. № 10. P. 1102–1109.

70. Mizushima N., Komatsu M. // *Cell*. 2011. V. 147. № 4. P. 728–741.
71. He C., Klionsky D.J. // *Annu. Rev. Genet.* 2009. V. 43. P. 67–93.
72. Kimura T., Jain A., Choi S.W., Mandell M.A., Johansen T., Deretic V. // *Autophagy*. 2017. V. 13, № 5. P. 989–990.
73. Claude-Taupin A., Bissa B., Jia J., Gu Y., Deretic V. // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2018. V. 83. P. 36–41.
74. Nakatogawa H., Suzuki K., Kamada Y., Ohsumi Y. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2009. V. 10. № 7. P. 458–467.
75. Fukumoto K., Fogaça M.V., Liu R.-J., Duman C., Kato T., Li X.-Y., Duman R.S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019. V. 116. № 1. P. 297–302.
76. LiCausi F., Hartman N // *IJMS*. 2018. Vol. 19. № 5. P. 1544.
77. Nicklin P., Bergman P., Zhang B., Triantafellow E., Wang H., Nyfeler B., Yang H., Hild M., Kung C., Wilson C., Myer V.E., MacKeigan J.P., Porter J.A., Wang Y.K., Cantley L.C., Finan P.M., Murphy L.O. // *Cell*. 2009. V. 136. № 3. P. 521–534.
78. Sheen J.-H., Zoncu R., Kim D., Sabatini D.M. // *Cancer Cell*. 2011. V. 19. № 5. P. 613–628.
79. Hegde A.N. // *Neurobiol Learn Mem.* 2017. V. 138. P. 98–110.
80. Jia J., Le W. // *Neurosci Bull.* 2015. V. 31. № 4. P. 427–434.
81. Kijak E., Pyza E. // *PLoS ONE*. 2017. V. 12. № 2. P. e0171848.
82. Kim H.-J., Cho M.-H., Shim W.H., Kim J.K., Jeon E.-Y., Kim D.-H., Yoon S.-Y. // *Mol. Psychiatry*. 2017. V. 22. № 11. P. 1576–1584.
83. Lüningschrör P., Sendtner M. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018. V. 51. P. 80–85.
84. Shehata M., Inokuchi K. // *Rev. Neurosci.* 2014. V. 25. № 4. P. 543–557.
85. Zhang H., Shang Y., Xiao X., Yu M., Zhang T. // *Exp. Neurol.* 2017. V. 298. Pt A. P. 68–78.
86. Lalo U., Nezis I.P., Pankratov Y. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 16. P. 9228.
87. Kallergi E., Daskalaki A.D., Kolaxi A., Camus C., Ioannou E., Mercaldo V., Haberkant P., Stein F., Sidiropoulou K., Dalezios Y., Savitski M.M., Bagni C., Choquet D., Hossy E., Nikolettoulou V. // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 1. P. 680.
88. Hernandez D., Torres C.A., Setlik W., Cebrián C., Mosharov E.V., Tang G., Cheng H.C., Kholodilov N., Yarygina O., Burke R.E., Gershon M., Sulzer D. // *Neuron*. 2012. V. 74. № 2. P. 277–284.
89. Binotti B., Pavlos N.J., Riedel D., Wenzel D., Vorbrüggen G., Schalk A.M., Kühnel K., Boyken J., Erck C., Martens H., Chua J.J., Jahn R. // *Elife*. 2015. V. 4. P. e05597.
90. Xu T.T., Li H., Dai Z., Lau G.K., Li B.Y., Zhu W.L., Liu X.Q., Liu H.F., Cai W.W., Huang S.Q., Wang Q., Zhang S.J. // *Aging (Albany NY)*. 2020. V. 12. № 7. P. 6401–6414.
91. Kim Y.C., Guan K.-L. // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. № 1. P. 25–32.
92. Smith E.D., Prieto G.A., Tong L., Sears-Kraxberger I., Rice J.D., Steward O., Cotman C.W. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. № 30. P. 20615–20629.
93. Gassen N.C., Fries G.R., Zannas A.S., Hartmann J., Zschocke J., Hafner K., Carrillo-Roa T., Steinbacher J., Preißinger S.N., Hoeijmakers L., Knop M., Weber F., Kloiber S., Lucae S., Chrousos G.P., Carell T., Ising M., Binder E.B., Schmidt M.V., Rüegg J., Rein T. // *Sci. Signal*. 2015. V. 8. № 404. P. ra119.
94. Rein T. // *Cells*. 2019. V. 8. № 1. P. 44.
95. Kononenko N.L., Claßen G.A., Kuijpers M., Puchkov D., Maritzen T., Tempes A., Malik A.R., Skalecka A., Bera S., Jaworski J., Haucke V. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 14819.
96. Anderzhanova E., Hafner K., Genewsky A.J., Soliman A., Pöhlmann M.L., Schmidt M.V., Blum R., Wotjak C.T., Gassen N.C. // *Neurobiology of Stress*. 2020. V. 13. P. 100239.
97. Martinelli S., Anderzhanova E.A., Bajaj T., Wiechmann S., Dethloff F., Weckmann K., Heinz D.E., Ebert T., Hartmann J., Geiger T.M., Döngi M., Hafner K., Pöhlmann M.L., Jollans L., Philipsen A., Schmidt S.V., Schmidt U., Maccarrone G., Stein V., Hausch F., Turck C.W., Schmidt M.V., Gellner A.K., Kuster B., Gassen N.C. // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. № 1. P. 4643.
98. Zhang M., Kenny S.J., Ge L., Xu K., Schekman R. // *Elife*. 2015. V. 4. e11205.
99. Tan X., Du X., Jiang Y., Botchway B.O.A., Hu Z., Fang M. // *Front. Psychiatry*. 2018. V. 9. P. 434.
100. Otabe H., Nibuya M., Shimazaki K., Toda H., Suzuki G., Nomura S., Shimizu K. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2014. V. 50. P. 37–43.
101. Bak D.H., Zhang E., Yi M.-H., Kim D.-K., Lim K., Kim J.-J., Kim D.W. // *Sci Rep*. 2015. V. 5. P. 15465.
102. Nixon R.A., Yang D.-S. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012. V. 4, № 10. a008839.
103. Filippone A., Esposito E., Mannino D., Lyssenko N., Praticò D. // *Pharmacol Ther.* 2022. V. 238. P. 108178.
104. Sainani S.R., Pansare P.A., Rode K., Bhalchim V., Doke R., Desai S. // *Int. J. Neurosci.* 2022. V. 132. № 5. P. 466–482.
105. Tang M., Liu T., Jiang P., Dang R. // *Pharmacol Res.* 2021. V. 168. P. 105586.
106. Tomoda T., Yang K., Sawa A. // *Biol. Psychiatry*. 2020. V. 87. № 9. P. 787–796.
107. Bareja A., Lee D.E., White J.P. // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2019. V. 7. P. 183.
108. Chung K.W., Chung H.Y. // *Nutrients*. 2019. V. 11. № 12. P. 2923.
109. Escobar K.A., Cole N.H., Mermier C.M., VanDusseldorp T.A. // *Aging Cell*. 2019. V. 18. № 1. P. e12876.
110. He C., Sumpter, Jr. R., Levine B. // *Autophagy*. 2012. V. 8, № 10. P. 1548–1551.
111. Kou X., Chen D., Chen N. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 7. P. 1591.
112. Grigolon R.B., Brietzke E., Trevizol A.P., McIntyre R.S., Mansur R.B. // *J. Psychiatr. Res.* 2020. V. 128. P. 16–22.
113. Horowitz A.M., Fan X., Bieri G., Smith L.K., Sanchez-Diaz C.I., Schroer A.B., Gontier G., Casaletto K.B.,

- Kramer J.H., Williams K.E., Villeda S.A. // Science. 2020. V. 369. № 6500. P. 167–173.*
114. *Hugenschmidt C.E., Leng X., Lyles M., Michael L., Dougherty A., Babcock P., Baker L.D., Brinkley T.E., Nicklas B.J. // Obesity (Silver Spring). 2019. V. 27. № 8. P. 1266–1274.*
115. *Törpel A., Herold F., Hamacher D., Müller N., Schega L. // JCM. 2018. V. 7. № 10. P. 337.*
116. *Wilke J. // Sci. Rep. 2020. V. 10, № 1. P. 12335.*
117. *Witte A.V., Fobker M., Gellner R., Knecht S., Flöel A. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2009. V. 106. № 4. P. 1255–1260.*
118. *Yang F., Chu X., Yin M., Liu X., Yuan H., Niu Y., Fu L. // Behav. Brain Res. 2014. V. 264. P. 82–90.*
119. *Yegla B., Foster T. // Front. Aging Neurosci. 2019. V. 11. P. 296.*
120. *Bherer L. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2015. V. 1337. P. 1–6.*
121. *Cassilhas R.C., Tufik S., de Mello M.T. // Cell. Mol. Life Sci. 2016. V. 73. № 5. P. 975–983.*
122. *Phillips C. // Neural. Plast. 2017. V. 2017. P. 7260130.*
123. *Rassovsky Y., Alfassi T. // Front. Psychol. 2019. V. 9. P. 2747.*
124. *Suarez-Manzano S., Ruiz-Ariza A., De La Torre-Cruz M., Martínez-López E.J. // Res. Dev. Disabil. 2018. V. 77. P. 12–23.*
125. *Broadhouse K.M., Singh M.F., Suo C., Gates N., Wen W., Brodaty H., Jain N., Wilson G.C., Meiklejohn J., Singh N., Baune B.T., Baker M., Foroughi N., Wang Y., Kochan N., Ashton K., Brown M., Li Z., Mavros Y., Sachdev P.S., Valenzuela M.J. // Neuroimage Clin. 2020. V. 25. P. 102182.*
126. *Firth J., Stubbs B., Vancampfort D., Schuch F., Lagopoulos J., Rosenbaum S., Ward P.B. // Neuroimage. 2018. V. 166. P. 230–238.*
127. *Tarkka I.M., Hautasaari P., Pesonen H., Niskanen E., Rottensteiner M., Kaprio J., Savić A.M., Kujala U.M. // J. Phys. Act. Health. 2019. V. 16. № 8. P. 637–643.*
128. *Chen Z., Lan W., Yang G., Li Y., Ji X., Chen L., Zhou Y., Li S. // Front. Psychol. 2020. V. 11. P. 569206.*
129. *Raichlen D.A., Klimentidis Y.C., Bharadwaj P.K., Alexander G.E. // Brain Imaging Behav. 2020. V. 14. № 5. P. 1994–2003.*
130. *Bannerman D.M., Sprengel R., Sanderson D.J., McHugh S.B., Rawlins J.N.P., Monyer H., Seeburg P.H. // Nat. Rev. Neurosci. 2014. V. 15. № 3. P. 181–192.*
131. *Morris R.G.M., Moser E.I., Riedel G., Martin S.J., Sandin J., Day M., O'Carroll C. // Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci. 2003. V. 358. № 1432. P. 773–786.*
132. *Kim T.-W., Baek K.-W., Yu H.S., Ko I.-G., Hwang L., Park J.-J. // J. Exerc. Rehabil. 2020. V. 16. № 2. P. 124–131.*
133. *Müller P., Duderstadt Y., Lessmann V., Müller N.G. // J. Clin. Med. 2020. V. 9. № 4. P. 136.*
134. *Nicolini C., Michalski B., Toepf S.L., Turco C.V., D'Hoine T., Harasym D., Gibala M.J., Fahnstock M., Nelson A.J. // Neuroscience. 2020. V. 437. P. 242–255.*
135. *Park J., Cheon W., Kim K. // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. V. 17. № 9. P. 3317.*
136. *Sugiyama A., Kato H., Takakura H., Osawa S., Maeda Y., Izawa T. // Neuropsychopharmacol. Rep. 2020. V. 40. № 3. P. 291–296.*
137. *Knaepen K., Goekint M., Heyman E.M., Meeusen R. // Sports Med. 2010. V. 40. № 9. P. 765–801.*
138. *Quan H., Koltai E., Suzuki K., Aguiar A.S., Pinho R., Boldogh I., Berkes I., Radak Z. // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2020. V. 1866. № 10. P. 165778.*
139. *Walsh E.I., Smith L., Northey J., Rattray B., Cherbuin N. // Ageing Res. Rev. 2020. V. 60. P. 101044.*
140. *Li F., Geng X., Yun H.J., Haddad Y., Chen Y., Ding Y. // Aging and Disease. 2021. V. 12. № 7. P. 1644.*
141. *Morland C., Andersson K.A., Haugen Ø.P., Hadzic A., Kleppa L., Gille A., Rinholm J.E., Palibrk V., Diget E.H., Kennedy L.H., Stølen T., Hennestad E., Moldestad O., Cai Y., Puchades M., Offermanns S., Vervaeke K., Bjørås M., Wisløff U., Storm-Mathisen J., Bergersen L.H. // Nat. Commun. 2017. V. 8. № 1. P. 15557.*
142. *Cotman C.W., Berchtold N.C., Christie L.-A. // Trends Neurosci. 2007. Vol. 30. № 9. P. 464–472.*
143. *Dishman R.K., Berthoud H.R., Booth F.W., Cotman C.W., Edgerton V.R., Fleshner M.R., Gendevia S.C., Gomez-Pinilla F., Greenwood B.N., Hillman C.H., Kramer A.F., Levin B.E., Moran T.H., Russo-Neustadt A.A., Salamone J.D., Van Hoomissen J.D., Wade C.E., York D.A., Zigmond M.J. // Obesity (Silver Spring). 2006. V. 14. № 3. P. 345–356.*
144. *Draganski B., May A. // Behav. Brain Res. 2008. V. 192. № 1. P. 137–142.*
145. *Mueller P.J. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2007. V. 34. № 4. P. 377–384.*
146. *Björkholm C., Monteggia L.M. // Neuropharmacology. 2016. V. 102. P. 72–79.*
147. *Liu J., Gao S., Zhang L. // Preprint. Sports Medicine, 2022.*
148. *Zhang Y., Fu R., Sun L., Gong Y., Tang D. // Front. Psychol. 2019. V. 10. P. 1888.*
149. *Seiffer B., Hautzinger M., Ulrich R., Wolf S. // J. Atten. Disord. 2022. V. 26. № 5. P. 656–673.*
150. *Pedersen B.K. // Nat. Rev. Endocrinol. Nature Publishing Group, 2019. V. 15. № 7. P. 383–392.*
151. *Jin Z., Guo P., Li X., Ke J., Wang Y., Wu H. // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019. V. 120. P. 109452.*
152. *Kirk B., Feehan J., Lombardi G., Duque G. // Curr. Osteoporos. Rep. 2020.*
153. *Dun S.L., Lyu R.-M., Chen Y.-H., Chang J.-K., Luo J.J., Dun N.J. // Neuroscience. 2013. V. 240. P. 155–162.*
154. *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., Forny-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. // Nat. Med. 2019. V. 25. № 1. P. 165–175.*
155. *Li H., Zhang Y., Wang F., Donelan W., Zona M.C., Li S., Reeves W., Ding Y., Tang D., Yang L. // Am. J. Transl. Res. 2019. V. 11. № 12. P. 7410–7421.*
156. *Waseem R., Shamsi A., Mohammad T., Hassan M.I., Kazim S.N., Chaudhary A.A., Rudayni H.A., Al-Zahrani M., Ahmad F., Islam A. // Molecules. 2022. V. 27. № 3. P. 1118.*

157. Cornish S.M., Bugera E.M., Duhamel T.A., Peeler J.D., Anderson J.E. // Eur. J. Appl. Physiol. 2020. V. 120. № 5. P. 941–959.
158. Vidal P., Stanford K.I. // Front. Endocrinol. 2020. V. 11. P. 270.
159. 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. // Cell Metabolism. 2015. V. 22. № 4. P. 734–740.
160. Löffler D., Müller U., Scheuermann K., Friebe D., Gesing J., Bielitz J., Erbs S., Landgraf K., Wagner I.V., Kiess W., Körner A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. V. 100. № 4. P. 1289–1299.
161. Qiu S., Bosnyák E., Zügel M., Steinacker J.M., Schumann U. // Arch. Endocrinol. Metab. 2020. V. 64. № 3. P. 201–204.
162. Ruan Q., Zhang L., Ruan J., Zhang X., Chen J., Ma C., Yu Z. // Peptides. 2018. V. 103. P. 60–64.
163. Tari A.R. et al. // Prog. Cardiovasc. Dis. 2019. V. 62. № 2. P. 94–101.
164. Tsuchiya Y., Ando D., Goto K., Kiuchi M., Yamakita M., Koyama K. // Tohoku J. Exp. Med. 2014. V. 233. № 2. P. 135–140.
165. Murao M., Imano T., Akiyama J., Kawakami T., Nakajima M. // Growth Factors. 2019. V. 37. № 5–6. P. 257–262.
166. Albrecht E., Norheim F., Thiede B., Holen T., Ohashi T., Schering L., Lee S., Brenmoehl J., Thomas S., Drevon C.A., Erickson H.P., Maak S. // Sci. Rep. 2015. V. 5. P. 8889.
167. Norheim F., Langleite T.M., Hjorth M., Holen T., Kjeland A., Stadheim H.K., Gulseth H.L., Birkeland K.I., Jensen J., Drevon C.A. // FEBS J. 2014. V. 281. № 3. P. 739–749.
168. Cheng Y., Cui Y., Zhai Y., Xin W., Yu Y., Liang J., Li S., Sun H. // Front. Cell. Neurosci. 2021. V. 15. P. 738533.
169. Stranahan A.M., Lee K., Becker K.G., Zhang Y., Maudsley S., Martin B., Cutler R.G., Mattson M.P. // Neurobiol. Aging. 2010. V. 31. № 11. P. 1937–1949.
170. Pan J., Zhang H., Lin H., Gao L., Zhang H., Zhang J., Wang C., Gu J. // Redox Biology. 2021. V. 46. P. 102120.
171. 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. // Nat. Metab. 2021. V. 3. № 8. P. 1058–1070.
172. Otvos L., Wade J.D. // Front Chem. 2014. V. 2. P. 62.
173. Piya M.K., Harte A.L., Sivakumar K., Tripathi G., Voyias P.D., James S., Sabico S., Al-Daghri N.M., Saravanan P., Barber T.M., Kumar S., Vatish M., McTernan P.G. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2014. V. 306. № 5. P. E512–518.
174. Ruan Q., Huang Y., Yang L., Ruan J., Gu W., Zhang X., Zhang Y., Zhang W., Yu Z. // Peptides. 2019. V. 113. P. 41–51.
175. BrainStars. // BrainStars. 2020. URL: http://brainstars.org/probeset/1453135_at?
176. Siteneski A., Olescowicz G., Pazini F.L., Camargo A., Fraga D.B., Brocardo P.S., Gil-Mohapel J., Cunha M.P., Rodrigues A.L.S. // J Neural Transm (Vienna). 2020. V. 127. № 3. P. 355–370.
177. Delezje J., Handschin C. // Front. Neurol. 2018. V. 9. P. 698.
178. Wrann C.D., White J.P., Salogiannis J., Laznik-Bogoslavski D., Wu J., Ma D., Lin J.D., Greenberg M.E., Spiegelman B.M. // Cell Metab. 2013. V. 18. № 5. P. 649–659.
179. Ruan Q., Huang Y., Yang L., Li J., Gu W., Bao Z., Zhang X., Yu Z. // J. Nutr. Health Aging. 2020. V. 24. № 4. P. 412–422.
180. Mohammadi S., Oryan S., Komaki A., Eidi A., Zarei M. // Arq. Neuropsiquiatr. 2019. V. 77. № 12. P. 881–887.
181. Botanas C.J., Lee H., de la Peña J.B., Dela Peña I.J., Woo T., Kim H.J., Han D.H., Kim B.-N., Cheong J.H. // Physiol. Behav. 2016. V. 155. P. 30–37.
182. Huo C.J., Yu X.J., Sun Y.J., Li H.B., Su Q., Bai J., Li Y., Liu K.L., Qi J., Zhou S.W., Jia N., Zhu G.Q., Liu J.J., Kang Y.M. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2020. V. 394. P. 114953.
183. Jodeiri Farshbaf M., Garasia S., Moussoki D.P.K., Mondal A.K., Cherkowsky D., Manal N., Alviña K. // Behav. Neurosci. 2020. V. 134. № 3. P. 233–247.
184. Wang S., Pan J. // Biochem. and Biophys. Res. Com. 2016. V. 474. № 1. P. 22–28.
185. Mongrédien R., Erdozain A.M., Dumas S., Cutando L., Del Moral A.N., Puighermanal E., Rezai Amin S., Giros B., Valjent E., Meana J.J., Gautron S., Callado L.F., Fabre V., Vialou V. // Brain Struct. Funct. 2019. V. 224. № 3. P. 1219–1244.
186. Hernandez L., Ward L.J., Arefin S., Ebert T., Laucyte-Cibulskiene A.; GOING-FWD Collaborators, Heimbürger O., Barany P., Wennberg L., Stenvinkel P., Kubickiene K. // Sci. Rep. 2022. V. 12. № 1. P. 4414.
187. Zarbakhsh S., Safari M., Aldaghi M.R., Sameni H.R., Ghahari L., Khaleghi Lagmouj Y., Rahimi Jaber K., Parsaie H. // Iran J. Basic Med. Sci. 2019. V. 22. № 7. P. 722–728.
188. Kim H., Wrann C.D., Jedrychowski M., Vidoni S., Kistase Y., Nagano K., Zhou C., Chou J., Parkman V.A., Novick S.J., Strutzenberg T.S., Pascal B.D., Le P.T., Brooks D.J., Roche A.M., Gerber K.K., Mattheis L., Chen W., Tu H., Bouxsein M.L., Griffin P.R., Baron R., Rosen C.J., Bonewald L.F., Spiegelman B.M. // Cell. 2018. V. 175. № 7. P. 1756–1768. e17.
189. Milner R., Huang X., Wu J., Nishimura S., Pytela R., Sheppard D., French-Constant C. // J. Cell. Sci. 1999. V. 112 (Pt 23). P. 4271–4279.
190. Fu J., Han Y., Wang J., Liu Y., Zheng S., Zhou L., Jose P.A., Zeng C. // JAH. 2016. V. 5. № 11. P. e003433.
191. Gao X., Yu M., Sun W., Han Y., Yang J., Lu X., Jin C., Wu S., Cai Y. // Food Chem. Toxicol. 2021. V. 158. P. 112632.
192. Xie C., Zhang Y., Tran T.D., Wang H., Li S., George E.V., Zhuang H., Zhang P., Kandel A., Lai Y., Tang D., Reeves W.H., Cheng H., Ding Y., Yang L.J. // PLoS One. 2015. V. 10. № 8. P. e0136816.
193. Yang W., Ju J., Lee K., Nam K., Oh S., Shin I. // Exp. Cell Res. 2013. V. 319. № 3. P. 122–133.
194. Zajicek A.S., Ruan H., Dai H., Skolfield M.C., Phillips H.L., Burnette W.J., Javidfar B., Sun S.C., Akbarian S.,

- Yao W.D. // *Mol. Psychiatry*. 2022. V. 27. № 5. P. 2414–2424.
195. Song R., Zhao X., Cao R., Liang Y., Zhang D.-Q., Wang R. // *Gene*. 2021. V. 769. P. 145209.
196. 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. // *Mol. Endocrinol*. 2015. V. 29. № 6. P. 873–881.
197. Li R.L., Wu S.S., Wu Y., Wang X.X., Chen H.Y., Xin J.J., Li H., Lan J., Xue K.Y., Li X., Zhuo C.L., Cai Y.Y., He J.H., Zhang H.Y., Tang C.S., Wang W., Jiang W. // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2018. V. 121. P. 242–255.
198. Moon J.-H., Park S.-Y. // *Cell Commun. Signal*. 2020. V. 18. № 1. P. 109.
199. Yu Q., Kou W., Xu X., Zhou S., Luan P., Xu X., Li H., Zhuang J., Wang J., Zhao Y., Xu Y., Peng W. // *Clin. Sci*. 2019. V. 133. № 5. P. 611–627.
200. Mao J.-Y., Su L.-X., Li D.-K., Zhang H.-M., Wang X.-T., Liu D.-W. // *Ann. Transl. Med*. 2021. V. 9. № 3. P. 259.
201. Ma E.B., Sahar N.E., Jeong M., Huh J.Y. // *Front. Physiol*. 2019. V. 10. P. 1085.
202. Petherick K.J., Williams A.C., Lane J.D., Ordóñez-Morán P., Huelsken J., Collard T.J., Smartt H.J., Batson J., Malik K., Paraskeva C., Greenhough A. // *EMBO J*. 2013. V. 32. № 13. P. 1903–1916.
203. Li Y., Halterman M.W. // *Biomolecules*. 2021. V. 11. № 12. P. 1871.
204. Mazur-Bialy A.I., Pocheć E., Zarawski M. // *Int. J. Mol. Sci*. 2017. V. 18. № 4. P. E701.
205. Bi J., Yang L., Wang T., Zhang J., Li T., Ren Y., Wang M., Chen X., Lv Y., Wu R. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. V. 2020. P. 1–13.
206. Pang Q., Wang P., Pan Y., Dong X., Zhou T., Song X., Zhang A. // *Cell Death Dis*. 2022. V. 13. № 3. P. 283.
207. Xin T., Lu C. // *Aging (Albany NY)*. 2020. V. 12, № 5. P. 4474–4488.
208. Gassen N.C., Hartmann J., Zschocke J., Stepan J., Hafner K., Zellner A., Kirmeier T., Kollmannsberger L., Wagner K.V., Dedic N., Balsevich G., Deussing J.M., Kloiber S., Lucae S., Holsboer F., Eder M., Uhr M., Ising M., Schmidt M.V., Rein T. // *PLoS Med*. 2014. V. 11. № 11. P. e1001755.
209. Zhang D., Li C., Song Y., Zhou J., Li Y., Li J., Bai C. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2017. V. 313. № 2. P. L384–L394.
210. Duckworth S.C., Higginbotham C.S., Pederson J.A., Rogers R.R., Marshall M.R., Williams T.D., Ballmann C.G. // *Percept. Mot. Skills*. 2020. P. 31512520945088.
211. Lago T.R., Hsiung A., Leitner B.P., Duckworth C.J., Balderston N.L., Chen K.Y., Grillon C., Ernst M. // *Cogn. Emot*. 2019. V. 33. № 4. P. 863–870.
212. Noakes T., Spedding M. // *Nature*. 2012. V. 487. № 7407. P. 295–296.

Irisin at the Crossroad of Autophagy and BDNF Signaling for Neuroplasticity Regulation

E. A. Andyarzhanova^a and T. A. Voronina^b

^a Center for Strategic Planning Federal Medico-Biological Agency, Moscow, Russia

^b Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Neuroplasticity is an integral feature of both the developing brain and the brain maintaining functional homeostasis and implementing adaptive changes at normal conditions and upon compensation for pathology. Support of neuroplasticity mechanisms of is one of the targets for therapeutic intervention in the treatment of neurodegenerative and stress-associated diseases. Progress in understanding the mechanisms of interaction between the muscular system and the brain points to the role of the myokine irisin in mediating the pro-cognitive and antidepressant activity of physical exercises. Irisin being released upon myocytes activation in the periphery can cross the blood-brain barrier and is thought to stimulate cellular autophagy. Autophagy-mediated activation of protein and macromolecule recycling promotes adaptive restructuring of synaptic contacts, and the release of proteases, including matrix metalloproteinase 9, which are determining the reformatting of the extracellular matrix, maturation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and, therefore, the positive regulation of BDNF signaling. Recent findings allow one to consider factors stimulating autophagy as prerequisites for successful treatment of neurological and psychiatric disorders, as well as age-related dementia. Therefore, irisin, as a physiological regulator of autophagy, appears as a prototype molecule for the creation of new therapeutic agents for the correction of neurodegenerative conditions and stress-associated brain disorders.

Keywords: neuroplasticity, BDNF, autophagy, irisin