

УДК 612.67;576.32

РОЛЬ БЕЛКОВ MANF, TIMP-2 И ИРИСИНА В СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМА

© 2019 г. Б. И. Кузник^{1, 2, *}, С. О. Давыдов^{1, 2, **}, Н. И. Чалисова^{3, 4, ***}

¹Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

²Иновационная клиника “Академия здоровья”, Чита, Россия

³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: bi_kuznik@mail.ru

**e-mail: davydov-so@mail.ru

***e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Поступила в редакцию 19.06.2019 г.

После доработки 12.07.2019 г.

Принята к публикации 15.07.2019 г.

Актуальной для современной геронтологии является не только проблема увеличения продолжительности жизни, но и проблема значительного улучшения ее качества. В обзоре рассматривается один из предлагаемых методов замедления старения организма с помощью переливания крови или плазмы от молодых людей старым. Представлены сведения о строении, свойствах и функциях содержащихся в большом количестве в крови молодых организмов таких белковых нейроростовых факторов, как TIMP-2, MANF, ирисин. В экспериментах на животных показано увеличение продолжительности их жизни и улучшение когнитивных способностей под влиянием этих факторов. Они имеют большое значение в усилении нейрогенеза в головном мозге, в улучшении деятельности сердечно-сосудистой и иммунной систем, а также препятствуют развитию онкологических заболеваний. Выявлена взаимосвязь между высоким содержанием ирисина в крови молодых организмов и удлинением теломер, его роль в устранении признаков болезни Альцгеймера при моделировании ее на мышцах, а также в устранении цереброваскулярной ишемии. При введении старым мышам пуловинной крови с высоким содержанием TIMP-2 улучшается синаптическая пластичность и когнитивные функции. Дальнейшее исследование геропротекторного влияния переливания крови от молодых организмов стареющим открывает перспективы для создания на основе данных белков препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний и цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: кровь, старение, факторы роста, нейродегенеративные заболевания, геропротекция

DOI: 10.1134/S0042132419060048

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основными причинами смертности населения во всем мире являются заболевания сердечно-сосудистой системы. Из числа всех умерших в Российской Федерации доля этих заболеваний составляет более 55% (Чазова и др., 2015). В связи с тем, что в общей численности населения возрастает доля пожилых людей, увеличивается вероятность развития цереброваскулярной патологии (ишемических и геморрагических инсультов), а также нейродегенеративных заболеваний, при которых страдает память и нарушаются основные когнитивные функции, — болезни Альцгеймера (БА), старческой деменции. Поэтому актуальными для современной геронтологии и являются не только проблема увеличения продолжительности жизни, но и пробле-

ма значительного улучшения ее качества. Существовали гипотезы, что кровь молодых людей содержит в своем составе факторы, способные замедлить наступление старости. Известны исследования создателя института гематологии и переливания крови профессора А.А. Богданова. Он считал, что переливание крови от молодых людей к пожилым и старым может привести к замедлению процессов старения. Будучи пожилым человеком, А.А. Богданов решил поставить эксперимент на себе. С 1924 г. по 1928 г. ему было сделано 11 обменных переливаний крови (от 500 до 1000 мл), его донорами были молодые студенты. Он переносил обменные переливания без каких-либо реакций, а эффект отмечался им как вполне удовлетворительный (Донсков, Ягодинский, 2006). Таким образом, во время работы в Институте переливания крови Богданов на себе самом, объективными

научными методами исследования, доказал возможность посредством переливания крови добиться положительного влияния, повысить умственную и физическую работоспособность организма, ослабляя в нем явления старения (Богомолец, 1957).

Одним из методов исследования влияния обменных переливаний крови в экспериментах на лабораторных животных является гетерохронический парабиоз, при котором создается общее кровообращение между молодыми и старыми животными.

ТИМР-2 И СТИМУЛЯЦИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

В связи с тем, что содержание нейротрофических факторов с возрастом значительно снижается, возникло предположение, что эти соединения должны в высокой концентрации находиться в плазме новорожденного ребенка и даже плода. В 2017 году большая группа исследователей (Castellano et al., 2017) пришла к выводу, что уже на ранних стадиях развития организма и тем более, к моменту рождения, плазма должна являться резервуаром белков, обеспечивающих развитие пластичности ЦНС. В результате проведенных исследований было установлено, что плазма, полученная из пуповины новорожденных детей, как и плазма молодых мышей, при систематическом введении (каждый четвертый день на протяжении 4-х нед.) старым мышам увеличивала синаптическую пластичность в гиппокампе и стимулировала проявления познавательных процессов. Следует заметить, что для избежания посттрансфузионных реакций авторы в опытах использовали иммунодефицитных мышей NOD/SCID (NSG, NOD scid gamma mouse), которые могли получать внутривенные инфузии плазмы человека без неблагоприятных иммунных последствий. Оказалось, что соединением, стимулирующим когнитивные функции у старых мышей, является тканевый ингибитор металлопротеиназ-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2) TIMP-2, содержащийся в очень высокой концентрации в плазме, полученной из крови пуповины. При этом наблюдалось усиление в гиппокампе экспрессии “непосредственно раннего гена” (IEG, immediate early genes) *cFos*, входящего в тройку наиболее значимых генов, экспрессируемых в результате лечения пуповинной плазмой, что предполагает возможную реактивацию генов, связанных с консолидацией памяти.

Гетерохронический парабиоз трансгенных мышей с моделью БА и молодых здоровых мышей не уменьшал амилоидоз и активацию микроглиоцитов, но изменял потерю синаптофизина и кальбиндина (критические синаптические белки, показатели когнитивного снижения при БА) в

зубчатой извилине. Более того, повторное внутривенное введение плазмы от молодых здоровых мышей к мышам с моделью БА отменяло чрезмерное фосфорилирование внеклеточной сигнальной киназы гиппокампа и приводило к улучшению ориентации в пространстве (пространственную рабочую память) и ассоциативную память. В гиппокампах мышей, которых лечили пуповинной плазмой, выявлялось усиление экспрессии других EG, а именно: *Egr1*, *Junb*, *Camk2a*, *Bdnf*, *Ntf3*, *Ppp3ca*, *cFos* и *Nptx2*, геном-мишенью *cFos/Junb*. Следует отметить, что плазма пожилых людей не приводила к аналогичному результату. В этой же работе приведены убедительные данные, свидетельствующие о том, что инъекции TIMP-2 значительно улучшают синаптическую пластичность и течение когнитивных функций у старых мышей, улучшая ориентацию в пространстве. Обработка срезов гиппокампа антителами, блокирующими TIMP-2, предотвращает долгосрочное потенцирование и усиление когнитивных функций у старых особей. На основании полученных данных делается вывод, что пуповинная плазма содержит протеины, в том числе TIMP-2, повышающие пластичность нервной системы и способные ликвидировать возрастные или патологически измененные функции гиппокампа. Следует отметить, что вливание плазмы пуповинной крови (ППК) мышам с аналогом БА, не только облегчало течение заболевания, сопровождаемое улучшением познавательной деятельности, но и продлеvalo жизнь животных (Habib et al., 2018). Но если непосредственно TIMP-2, помеченный радиоактивной меткой, вводили старым мышам, то он быстро обнаруживался в мозге, к нейронам гиппокампа возвращалась синаптическая пластичность, а у самих животных заметно улучшались когнитивные функции (Castellano et al., 2017).

Содержание TIMP-2 в крови резко возрастает по мере регрессии искусственно вызванной меланомы у мышей (Ahn et al., 2019) и значительно снижается при развитии в эксперименте инфаркта миокарда у мышей (Nagel et al., 2019).

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР MANF

В начале XXI века были открыты два новых нейротрофических фактора (НТФ), проявляющих активность в дофаминэргических нейронах мозга млекопитающих. Установлено, что один из вновь обнаруженных НТФ образуется мезенцефальными астроцитами и потому получил наименование MANF (mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor), другой же — является непосредственным результатом деятельности дофаминэргических нейронов, поэтому был назван CDNF (cerebral dopamine neurotrophic factor) (Lindholm et al., 2008). Оказалось, что MANF и

CDNF по своим свойствам значительно отличаются от других НТФ, ибо их активность выявляется не только в нервной системе (Li T. et al., 2019). Вскоре было выяснено, что MANF и CDFN играют важную роль в регуляции иммунных ответов (Neves et al., 2016, 2017). Установлено, что иммуномодулирующая функция и того, и другого фактора не только способствует нейропротекции, но и значительно усиливает течение регенеративных процессов в различных тканях (Neves et al., 2016, 2017; Sousa-Victor et al., 2018). При использовании метода гетерохронического парабиоза (Sousa-Victor et al., 2019) в крови старых мышей обнаружили значительное увеличение концентрации MANF. На основании проведенных экспериментов авторы пришли к выводу, что MANF является одним из ведущих факторов, способных в модели гетерохронического парабиоза приводить к замедлению старения мышей. Установлено, что MANF является эволюционно-консервативным белком, который содержится в крови человека и экспрессируется большинством тканей организма. Экспрессия MANF широко распространена как в тканях нервной системы, так и других тканях. В головном мозге относительно высокие концентрации MANF обнаружены в коре головного мозга, гиппокампе и мозжечковых клетках Пуркинье. После эпилептического статуса экспрессия мРНК MANF временно увеличивается в слое зубчатых гранул гиппокампа, таламического ретикулярного ядра и в нескольких областях коры. Напротив, после глобальной ишемии переднего мозга изменения в экспрессии MANF были выявлены в образованиях гиппокампа и более ограничены в коре головного мозга. Высказывается предположение, что MANF выполняет важные функции как при нормальных, так и при патологических состояниях во многих типах тканей (Lindholm et al., 2008). В клетках MANF локализуется в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), обеспечивая поддержание гомеостаза ЭР. Экспрессия MANF особенно высока в секреторных тканях с обширной продукцией белка. Удаление MANF у мышей приводит к диабетическому фенотипу с активацией процесса нарушения структуры белка UPR в островках поджелудочной железы (Lindholm, et al., 2008; Lindahl et al., 2017). Приводятся данные, что MANF, сохраняясь в ЭР клеток-продуцентов, принимает участие в гомеостазе свертывания (агрегации) белка в комплексе с ЭР-локализованным шапероном Hsp70 BiP (GRP78), приводя к ингибции нуклеотидного обмена, стабилизирующего определенные BiP-клиент-комплексы (Yan et al., 2019). В тщательных экспериментах установлено (Sousa-Victor et al., 2019), что с увеличением возраста у мух, мышей и людей содержание MANF снижается, но избыточная экспрессия MANF увеличивает продолжительность жизни мух. У мух с дефицитом MANF усиливаются про-

цессы воспаления и значительно уменьшается продолжительность жизни. Для гетерозиготных мышей характерно наличие воспалительных повреждений в различных тканях, а также прогрессирующее повреждение печени, фиброз и стеатоз. В то же время полученный из иммунных клеток MANF защищает от воспаления и фиброза печени, а выделенный из гепатоцитов MANF предотвращает гепатостеатоз. У мышей улучшение функций печени с помощью гетерохронного парабиоза в значительной степени зависит от содержания MANF. В то же время инъекции MANF старым мышам улучшают метаболические функции печени, уменьшая признаки ее старения, а также предотвращают гепатостеатоз, вызванный диетой, и улучшают возрастную метаболическую дисфункцию. На основании проведенных исследований, авторы приходят к выводу, что MANF, являясь у молодых животных системным регулятором гомеостаза, может быть с успехом использован при возрастных метаболических заболеваниях. Показано (Danilova et al., 2019), что MANF является фактором, приводящим к постнатальному увеличению массы β -клеток поджелудочной железы, а также необходим для поддержания содержания β -клеток у взрослых мышей. В частности, у мышей *Pdx-1Cre +/- :: Manf1/fl* в клетках поджелудочной железы выявлена мозаичная экспрессия MANF, а также значительная корреляция между числом MANF-позитивных β -клеток и массой β -клеток. Рекомбинантный MANF в опытах *in vitro* индуцировал пролиферацию β -клеток в островках Лангерганса у старых мышей и защищал ЭР от стресса, вызванного гипергликемией.

MANF также обладает иммуномодулирующим действием, регулируя взаимосвязь между поврежденными клетками сетчатки и иммунными клетками, тем самым способствуя восстановлению тканей. В поврежденных клетках сетчатки мух и мышей MANF индуцировал передачу сигналов иммунным клеткам, способствуя тем самым процессу регенерации и повышению эффективности фоторецепторной заместительной терапии (Neves et al., 2016, 2017). Установлено (Li T. et al., 2019), что MANF обладает нейропротекторным действием на ранних стадиях повреждения головного мозга, вызванного субарахноидальным кровоизлиянием у мышей (СК). Так введение крысам с СК в желудочек мозга рекомбинантного человеческого MANF (rh-MANF) приводит к значительному подавлению апоптоза нейронов. MANF может ослабить апоптоз нейронов путем активации Akt-зависимого пути выживания и уменьшить повреждение гематоэнцефалического барьера посредством подавления MMP-9. MANF проявляет не только преходящие, но и длительные нейропротекторные свойства. Высказывается предположение, что Rh-MANF является потенциальным лекарственным средством для лечения СК.

ИРИСИН

Вскоре после открытия белка GDF11, способного замедлять процессы старения организма, группа исследователей из онкологического института Даны Фарбер в Бостоне (США) (Shpiegelman, Wrann, 2014) сообщила о том, что при физической нагрузке выделяется особый гормон – “сжигатель жира”, названный ирисин. Если физические упражнения осуществлялись на протяжении 3–5 недель, то его уровень возрастал в 1.5–2 раза. Вновь открытый гормон является регулятором термогенеза, ибо под его воздействием происходит переход белого жира в бежевый, расход которого связан с так называемой химической терморегуляцией (Wu, Spiegelman, 2014; Jeremic et al., 2017). При этом ирисин соединяется с поверхностью белого адипоцита, индуцируя экспрессию термогенина, иначе обозначаемого как расщепляющий протеин 1 – UCP-1 (uncoupling protein 1), и тем самым запускает преобразование белых жировых клеток в бежевые (Belviranli et al., 2016.). Другая группа ученых из Астонского университета (Великобритания) (Rana et al., 2014) сообщила о том, что у здоровых, не страдающих ожирением, людей, существует тесная взаимосвязь между содержанием ирисина и длиной теломера – структурных элементов хромосом, от которых, как известно, зависит продолжительность жизни животных и человека. Уменьшение длины теломер является одним из самых достоверных генетических маркеров старения. Более того, под воздействием ирисина происходит удлинение теломер. Полученные данные позволили прийти к заключению, что увеличение продолжительности жизни у людей, занимающихся спортом, связано с действием ирисина на длину теломер. Содержание ирисина не только положительно коррелировало с величиной теломер мононуклеарных клеток периферической крови не страдающих ожирением людей, но и отрицательно – с возрастом человека. При этом значимые корреляции обнаружены между длиной теломер и ростом, и общим процентом жира в организме. На основании приведенных сведений был сделан вывод, что ирисин является гормоном, препятствующим или замедляющим процессы старения (Rana et al., 2014; Tanisawa et al., 2014). Показано, что по мере старения человека содержание ирисина в крови снижается (Tanisawa et al., 2014). В то же время концентрация ирисина в сыворотке долгожителей оказалось приблизительно в 1.7 раза выше, чем у людей молодого возраста. В связи с представленными данными было высказано предположение, что увеличение продолжительности жизни людей, занимающихся умеренным физическим трудом, обусловлено увеличением у них концентрации ирисина, приводящее в конечном итоге к увеличению длины теломер. Следовательно, ирисин может играть существенную роль в моду-

ляции энергетического баланса и процесса старения (Emanuele et al., 2014). Следует обратить внимание на то, что ирисин содержится также в пуповинной крови. В то же время концентрация ирисина была выше в материнской периферической крови по сравнению с пуповинной (11.6 ± 2.0 против 7.2 ± 1.9 , $p < 0.001$). В крови, взятой из пуповины при рождении недоношенных детей по сравнению с доношенными, содержание ирисина было снижено (Keles, Turan, 2016). У новорожденных, появившихся на свет при помощи кесарева сечения, концентрации ирисина, по сравнению с их матерями, оказалась сниженной. Не было обнаружено существенных различий в концентрациях ирисина у матерей и их новорожденных, родившихся как от здоровых матерей, так и от матерей больных диабетом и ожирением (Hernandez-Trejo et al., 2016).

В настоящее время не вызывает сомнений, что физические упражнения способны улучшить когнитивные функции (Cotman et al., 2007; Mattson, 2012; Belviranli et al., 2016). Особенно благотворное влияние на когнитивную деятельность оказывают физическая нагрузка у пожилых людей: наряду со снижением риска развития сердечно-сосудистых катастроф, сахарного диабета 2-го типа, физические упражнения уменьшают риск возникновения депрессии, эпилепсии, инсульта, болезней Паркинсона и Альцгеймера (Ariga et al., 2008; Ahlskog, 2011; Buchman et al., 2012). В наблюдениях, проведенных на 26 атлетах, отличающихся чрезвычайной физической выносливостью, показано, что у них по сравнению с людьми аналогичного возраста, роста, массы тела и образования, наряду с увеличением в крови уровня ирисина и мозгового нейротрофического фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor), отмечается усиление познавательных функций и быстроты речи. Чем сильнее физическая выносливость спортсмена, тем выше в циркуляции уровень ирисина. Выявлен довольно высокий уровень прямых корреляционных отношений между реакциями, характеризующими когнитивные функции, и уровнем ирисина и BDNF. Полученные данные в значительной степени могут быть объяснены воздействием физических упражнений на PGC-1 α -FNDC5-BDNF-сигнальный путь, способствующий усилению экспрессии FNDC5. Выявлены (Kim J., Kim D., 2018) три основных фактора, способных оказать положительное влияние на течение БА: 1) ирисин повышает производство BDNF, что впоследствии может привести к улучшению когнитивных функций и снижению синаптической дисфункции; 2) ирисин может потенциально усиливать нейрогенез и защищать от повреждения нейронов; 3) ирисин играет большую роль в регуляции резистентности к инсулину и в гомеостазе глюкозы. Исходя из этих данных, авторы приходят к выводу, что ирисин может быть использован в качестве

терапевтического гормона при БА. Между тем, в экспериментах *in vitro* установлено, что ирисин облегчает метаболизм глюкозы и липидов в мышечной ткани человека путем фосфорилирования АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК). В то же время концентрация FNDC5 – мышечного белка, из которого образуется ирисин, в гиппокампе при физических упражнениях возрастает. Нейрональная экспрессия генов FNDC5 регулируется PGC1 α . В частности, показано, что у *Pgc1 α (–/–)*-мышей в головном мозге содержание FNDC5 значительно снижено. Вызванная экспрессия FNDC5 в первичных корковых нейронах увеличивает экспрессию BDNF – важнейшего посредника в улучшении когнитивных функций при физической нагрузке. Нокдаун FNDC5 уменьшает экспрессию BDNF. При расщеплении FNDC5, сопровождающемся повышением в крови уровня ирисина, экспрессия BDNF и других нейропротекторных генов в гиппокампе увеличивается. Следует напомнить, что BDNF воздействует на многие аспекты развития мозга, включая выживание нейронов, их дифференцировку, миграцию, дендритную арборизацию, синаптогенез и пластичность, что способствует ускорению процессов обучения, кратковременной и долговременной памяти. Полученные данные служат объяснением, почему физические упражнения способны оказывать положительное влияние на течение когнитивных процессов (Wrann et al., 2013). Согласно проведенным исследованиям (Kim J., Kim D., 2018), систематические тренировки пожилых женщин на протяжении 16 недель привели не только к увеличению уровня BDNF, но и значительному увеличению уровня ирисина. На основании полученных данных авторы высказывают предположение, что ирисин может быть эффективным для предотвращения дегенеративных заболеваний и улучшения функции головного мозга у пожилых женщин. В работе (Wu, Spiegelman, 2014) при использовании регрессии Пуассона с устойчивой дисперсией ошибок, скорректированной по возрастным и поведенческим факторам, уровень сывороточного ирисина отрицательно коррелировал с распространенностью кальцификации коронарных артерий. Полученные данные свидетельствуют о том, что физические упражнения, приводящие к увеличению концентрации ирисина, могут препятствовать развитию атеросклероза (Hisamatsu et al., 2018). Следует отметить, что низкий уровень ирисина в сыворотке является предиктором плохого раннего функционального исхода у пациентов с ишемическим инсультом. Не подлежит сомнению, что физические упражнения обладают антидепрессантным действием, что может быть связано с высвобождением ирисина и экспрессией BDNF. В экспериментах на крысах (Siteneski et al., 2018) показано, что ирисин уменьшал время неподвижности в испытаниях на под-

веску хвоста и в принудительном плавании без изменения локомоции в открытом поле тесте. Введение ирисина в течение 6 ч усиливало экспрессию PGC1- α мРНК в гиппокампе и префронтальной коре. Экспрессия мРНК FNDC5 и BDNF была снижена в обеих структурах. Инъекции BDNF уменьшали PGC1- α мРНК в гиппокампе и префронтальной коре. BDNF увеличивал экспрессию мРНК FNDC5 в гиппокампе, но уменьшал экспрессию этого гена, а также мРНК BDNF в префронтальной коре. На основании полученных данных сделан вывод, что ирисин, подобно BDNF, обладает свойствами антидепрессанта. Этот эффект связан с модуляцией экспрессии генов PGC1- α , FNDC5 и BDNF, благодаря чему усиливается их основная роль в регуляции настроения. Известно, что при БА дефектная гормональная передача сигналов в ЦНС неразрывно связана с расстройствами, характеризующимися нарушением синаптической пластичности и памяти. Было установлено (Lourenco et al., 2019), что в гиппокампе и спинномозговой жидкости у больных БА уровень FNDC5/ирисина снижается. Аналогичная картина наблюдается в экспериментальных моделях у мышей с моделированной БА. Нокдаун FNDC5/ирисин в мозге ухудшает долгосрочное потенцирование и приводит к нарушению памяти, что сопровождается утратой способности к распознаванию новых объектов у мышей. И наоборот, повышение уровня FNDC5/ирисина в мозге восстанавливает синаптическую пластичность и память у мышей с моделированной БА. Периферическая сверхэкспрессия FNDC5/ирисина устраняет нарушения памяти, тогда как блокада периферического или мозгового FNDC5/ирисина ослабляет нейропротективное действие физических упражнений на синаптическую пластичность и память у мышей с БА. На основании проведенных опытов авторы приходят к выводу, что FNDC5/ирисин является новым средством, способным противостоять синаптическим нарушениям и ухудшению памяти при БА. Согласно данным (Aronis et al., 2015), у здоровых людей по уровню ирисина в крови невозможно предсказать возникновение острого коронарного синдрома. Вместе с тем, увеличение концентрации ирисина связано с развитием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронаршунтирования. При болезни Бехчета (ББ) содержание ирисина в крови по сравнению со здоровыми людьми снижается более чем в 2 раза. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем ирисина и соотношением толщины интима/медиа (IMT, intima-media thickness), а также индексом резистентности к инсулину. Обнаружена очень сильная взаимосвязь между IMT, являющимся показателем субклинического атеросклероза, и степенью снижения уровня ирисина. Если учесть, что ББ ха-

рактируется хроническим воспалением, то можно полагать, что низкое содержание в сыворотке ирисина при ББ обусловлено атеросклерозом (Icli et al., 2015). Следует отметить, что у больных, находящихся на гемодиализе, не только снижается содержание ирисина, но и его концентрация отрицательно коррелирует с уровнем паратормона и степенью кальцификации сосудов. Особенно низкое содержание ирисина обнаружено у людей пожилого и старческого возраста, а также у инфицированных пациентов (He L. et al., 2018). Согласно нашим данным (Давыдов и др., 2015; Кузник и др., 2016, 2017, 2018), у женщин с компенсированными формами гипертонической болезни и ишемической болезнью сердца (ИБС) существуют прямые корреляционные отношения между содержанием ирисина в крови, возрастом пациентов, концентрацией эстера и прогестерона. Под воздействием однократной физической нагрузки у большинства пациентов содержание ирисина возрастает, хотя в отдельных случаях не изменяется и даже снижается, что в значительной степени связано с исходной концентрацией ирисина. Интересные данные получены в экспериментах на мышах, у которых вызывалась временная церебральная ишемия путем окклюзии средней мозговой артерии на протяжении 45 мин с последующей реинфузией. Внутрижелудочковое введение ирисина таким крысам в дозах 0,5, 2,5, 7,5 и 15 мкг/кг значительно уменьшало размер инфаркта, но лишь при дозах 7,5 и 15 мкг/кг неврологический статус и исход заболевания значительно улучшались ($p < 0.001$). Введение ирисина (7,5 мкг/кг) уменьшало отек мозга ($p < 0.001$) без изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера ($p > 0.05$). Кроме того, ирисин в дозе 7,5 мкг/кг резко уменьшал число апоптотических клеток и увеличивал иммунореактивность, а также экспрессию BDNF в ишемизированной коре головного мозга ($p < 0.004$). Инъекции ирисина значительно снижали экспрессию Вах и каспазы-3 и повышали содержание белка Bcl-2. Полученные данные свидетельствуют о том, что ирисин в экспериментальной модели инсульта у мышей ослабляет повреждение головного мозга путем уменьшения апоптоза и увеличения концентрации белка BDNF в коре головного мозга (Asadi et al., 2018). Приведены убедительные доказательства (Zhao et al., 2018) того, что ирисин защищает сердце от развития инфаркта миокарда, а также способствует восстановлению функции сердца при сердечно-сосудистой недостаточности. Авторы исследовали действие ирисина на прогениторные клетки сердца (ПКС) крысы, вводимые в зону искусственно вызванного путем постоянного лигирования левой передней нисходящей артерии инфаркта миокарда. Через восемь недель после начала эксперимента отмечалось улучшение деятельности желудочков сердца, сопровож-

даемое увеличением фракции выброса и фракционного сокращения. Одновременно у таких крыс в сердечной мышце усиливались процессы васкуляризации и регенерации, подавлялась сердечная гипертрофия и ослаблялись явления миокардиального интерстициального фиброза. Кроме того, обработка ирисином способствовала пролиферации миоцитов и уменьшению процессов апоптоза. Кроме того, ирисин приводил к заметному снижению гистондеацетилазы 4 и увеличению ацетилирования p38 в культивируемых ПКС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ирисин способствует восстановлению сердечной регенерации и функциональному улучшению ПКС. Более того, авторы убеждены что использование ирисина является новым терапевтическим подходом для стволовых клеток, применяемых для восстановления деятельности сердца после инфаркта миокарда и сердечной недостаточности.

Известно, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы нередко возникают тромбоэмболические осложнения. С другой стороны, при инфекционных геморрагических лихорадках, сопровождаемых развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, часто возникают неуправляемые кровотечения, нередко приводящие к летальному исходу. В связи со сказанным значительный интерес приобретает изучение роли ирисина в регуляции системы гемостаза. В частности, установлено, что при Крымско-Конго геморрагической лихорадке (Crimean-Congo hemorrhagic fever) содержание ирисина возрастает приблизительно в 3 раза. При этом не обнаружено взаимосвязи между тяжестью лихорадки и уровнем ирисина. Вместе с тем, у таких больных выявлены статистически значимые положительные корреляции между значениями ирисина и числом тромбоцитов ($p = 0.005$, $r: 0.369$), международным нормализованным соотношением (МНО) ($p = 0.006$, $r: 0.359$) и активированным парциальным тромбопластиновым временем (АПТВ) ($p = 0.002$, $r: 0.405$). Полученные данные позволяют считать, что ирисин способен оказывать воздействие на систему коагуляции, однако пока еще по не исследованному механизму (Büyüktuna et al., 2017). У больных с кахексией, сердечной недостаточностью и уменьшенной фракцией выброса уровень ирисина в сыворотке был повышен и положительно коррелировал с содержанием мозгового натрийуретического пептида. На основании полученных данных сделан вывод, что ирисин может быть новым маркером кахексии при сердечной недостаточности, а его концентрация является показателем тяжести патологического процесса (Kalkan et al., 2018).

В литературе имеется значительное число работ, свидетельствующих о том, что существует тесная взаимосвязь между концентрацией ирисина и течением сахарного диабета, а также метабо-

лического синдрома. Согласно данным (Wu, Spiegelman, 2014), у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), по сравнению со здоровыми людьми, содержание ирисина в крови было значительно снижено, а уротензина II – резко повышено. Концентрация ирисина в сыворотке отрицательно коррелировала с уротензином II, гемоглобином А1с и натуральным логарифмом преобразования экскреции альбумина в моче. Одновременно выявлены положительные корреляции между содержанием ирисина в сыворотке, мышечной массой, скоростью клубочковой фильтрации, холестерином и липопротеидов низкой плотности. Путем множественного регрессионного анализа установлено, что гемоглобин А1с и циркулирующий уротензин II являются независимыми факторами, определяющими содержание ирисина в крови. Представленные результаты исследования позволили авторам высказать предположение, что уротензин II и высокое содержание глюкозы в крови являются факторами, препятствующими освобождению (секреции) ирисина из работающих мышц. Аналогичные результаты были получены у больных СД-2 и больных с почечной недостаточностью, страдающих ожирением. Не исключено, что при ожирении наблюдается резистентность липидного обмена к ирисину, аналогичная той, что отмечается на инсулин и лептин (Gamas et al., 2015). Исследовано (Assyov et al., 2016) 50 здоровых людей с нормальным содержанием глюкозы в крови, 60 человек с преддиабетом и 50 – с СД-2. Все пациенты были приблизительно одного возраста (48.8 ± 7.97 лет), одинаково распределялись по полу и имели приблизительно одинаковый индекс массы тела (ИМТ). Оказалось, что самое высокое содержание ирисина обнаружено у здоровых людей, более низкое – при преддиабете и самое низкое – у больных диабетом. У больных СД-2 содержание ирисина, по сравнению со здоровыми, значительно снижается. Особенно резко концентрация ирисина падала у больных СД-2 в сочетании с атеросклерозом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы (Saadeldin et al., 2018), в том числе при гипертонической болезни (Li T. et al., 2019). Многоступенчатый линейный регрессионный анализ показал, что концентрация ирисина была тесно связана с уровнем артериального давления и содержанием глюкозы (Li V. et al., 2018). Содержание ирисина было значительно ниже у пациентов с СД-2, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с диабетом выявлены корреляционные отношения с HbA1c, а у больных с сердечно-сосудистой патологией – с HbA1c и триглицеридами (El-Lebedy et al., 2018).

Обобщая сведения, имеющиеся в литературе (Gizaw et al., 2017), авторы приходят к выводу, что ирисин является потенциальным агентом в борьбе с метаболическими заболеваниями, в том числе

СД-2. Под его воздействием снижается или ликвидируется резистентность к инсулину, увеличивается чувствительность рецептора инсулина в скелетных мышцах и сердце за счет улучшения метаболизма глюкозы и липидов в печени, стимулируется функция β -клеток поджелудочной железы и превращение белой жировой ткани в бурую жировую ткань. Установлено, что увеличение уровня ирисина является неблагоприятным фактором развития метаболического синдрома (МС). Оказалось, что у тучных людей при наличии риска сердечно-сосудистых заболеваний в крови обнаружена более высокая концентрация ирисина и найдены отрицательные корреляции с липопротеинами высокой плотности (Panagiotou et al., 2014). Кроме того, у таких пациентов ирисин положительно коррелирует с липопротеинами очень низкой плотности, триглицеридами и общим холестерином. Более низкий уровень ирисина в сыворотке оказался независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений у больных СД-2 (Zhang et al., 2014). Проведены оригинальные исследования (Aydin et al., 2016), в которых установлено, что в культивированных эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC, human umbilical vein endothelial cells) под воздействием в течение 4 ч 200 нг/мл ирисина в 4 раза возрастала концентрация E-селектина ($p = 0.001$) и в 2.5 раза экспрессия гена *ICAM-1* ($p = 0.015$). В кондиционированных средах под влиянием ирисина наблюдалось 1.8-кратное увеличение растворимого E-селектина ($p < 0.05$). На основании приведенных данных авторы приходят к заключению, что ирисин может быть использован с терапевтической целью при ожирении и сердечно-сосудистой диабетологии. Согласно данным (Tentolouris et al., 2018), у больных сахарным диабетом 1-го типа (СД-1) уровень ирисина также оказался значительно сниженным. Вместе с тем, при одномерном анализе установлено, что у больных СД-1 содержание ирисина отрицательно коррелировало с окружностью талии, триглицеридами сыворотки натошак и размером туловища. При многофакторном анализе после корректировки потенциальных сглаживающих факторов, содержание ирисина было независимо связано только с окружностью талии. Среди здоровых людей при многомерном анализе выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем ирисина и стажем курения и триглицеридами натошак. Выявлено (De Meneck et al., 2018), что у детей с ожирением содержание ирисина не только повышено, но и положительно коррелирует с ИМТ ($r = 0.407$), окружностью талии ($r = 0.499$), концентрацией триглицеридов ($r = 0.34$), глюкозы ($r = 0.266$), инсулина ($r = 0.533$), систолическим ($r = 0.420$) и диастолическим ($r = 0.331$) АД и числом циркулирующих эндотелиальных клеток и отрицательно – с уровнем холестерина, ЛПВП ($r = 0.218$). Со-

гласно полученным данным (Polyzos et al., 2018), содержание ирисина уменьшено при так называемых “метаболических заболеваниях”, включая ожирение, СД-2, нарушения липидного обмена, сердечно-сосудистую патологию, неалкогольную жировую дистрофию печени, синдром поликистозных яичников и метаболические поражения костей. В то же время концентрация ирисина в крови положительно связана с минеральной плотностью и прочностью кости у спортсменов и отрицательно – с остеопоротическими переломами при постменопаузальном остеопорозе. По мнению авторов, ирисин остается важной терапевтической мишенью для лечения метаболических расстройств, хотя в этом направлении необходимы дополнительные исследования. Изучено (Provatoroulou et al., 2015) содержание ирисина в плазме у 51 здоровой и 101 женщины, больной раком молочной железы (РМЖ). Установлено, что содержание ирисина в плазме пациенток при наличии РМЖ, по сравнению со здоровыми женщинами, было значительно снижено. Многомерный анализ показал, что возрастание уровня ирисина всего на 1 единицу приводит к уменьшению риска возникновения РМЖ на 90%. Более того, автором выявлены обратные корреляционные связи между уровнем ирисина, тяжестью патологического процесса и наличием метастазов. Авторы считают, что определение ирисина может быть новым очень чувствительным индикатором для диагностики РМЖ. Используя гистохимический метод с применением специфических антител, исследовали содержание ирисина в здоровых и пораженных тканях при онкологических заболеваниях желудочно-кишечного тракта (Gannon et al., 2015). При этом ирисин был найден в нейроглиальных клетках человеческого мозга, эпителиальных клетках пищевода, в клетках плоскоклеточного рака, аденокарциномы и нейроэндокринной карциномы пищевода, желудочных железах, в тканях железистой карциномы и нейроэндокринного рака желудка, в нейтрофилах, сосудистых тканях, кишечных железах, в тканях толстой кишки, аденокарциномы и муцинозной аденокарциномы толстой кишки, в гепатоцитах, гепатоцеллюлярной карциноме, островках Лангерганса и железистых клетках поджелудочной железы, а также кардиальных протоках поджелудочной железы в норме и при поражении аденокарциномой. Исследование интенсивности связывания антител и площадь зоны, содержащей ирисин, позволило прийти к выводу, что в тканях желудочно-кишечного тракта, пораженных раковым процессом (за исключением рака печени), содержание мышечного гормона было значительно увеличено. Не исключено, что эта реакция носит компенсаторный характер. Под воздействием ирисина значительно уменьшается жизнеспособность и число мигрирующих канцерогенных клеток

MDA-MB-231, но это влияние не распространяется на незлокачественные клетки MCF-10a. Снижение жизнеспособности раковых клеток под влиянием ирисина обусловлено его стимулирующим действием на активность каспазы, способствующей апоптозу. Под влиянием ирисина в злокачественных клетках подавляется активация NFκB. На основании полученных данных делается заключение, что ирисин в дальнейшем может быть применен как антиканцерогенный препарат для лечения РМЖ у женщин. Вместе с тем, для выяснения роли ирисина в возникновении онкологических заболеваний требуются дальнейшие исследования. Есть данные (Zhang et al., 2018), что у женщин, страдающих РМЖ, содержание ирисина в сыворотке было выше у пациенток, не имеющих метастазов в спинном мозге (7.60 ± 3.80). Более того, многофакторный анализ показал, что сывороточный ирисин был “защищен” от наличия спинального метастаза у пациенток с РМЖ после корректировки возраста и ИМТ (отношение шансов 0.873, доверительный интервал 95%, 0.764–0.999). Исходя из полученных данных, авторы приходят к выводу, что более высокие концентрации сывороточного ирисина являются защитным фактором против метастазирования у пациенток с РМЖ. Также есть данные (Askari et al., 2018), что ирисин обладает мощным противовоспалительным, антиапоптотическим и антиоксидантным действием. В связи с этим имеются все основания предполагать, что ирисин может быть в дальнейшем использован как терапевтический агент при лечении таких заболеваний, как инфаркт миокарда, атеросклероз, рак, травмы легких, воспалительные заболевания кишечника, почек и печени, ожирение, СД-2 и многих других. Ряд авторов (Zhou et al., 2019), обобщая результаты собственных исследований и сведения, имеющиеся в литературе, приходят к выводу, что FNDC5/ирисин обладает чрезвычайно многообразными действиями. Он способствует восстановлению деятельности сердечно-сосудистой системы после ишемических событий и препятствует развитию сердечного фиброза. Под воздействием FNDC5/ирисина улучшается функция макрофагов, направленная на защиту от повреждения проводящей системы сердца. Он стимулирует регенерацию и неоваскуляризацию и улучшает функцию нейронов у пациентов с БА. Установлено, что мыши, нокаутированные по FNDC5/ирисуину, имеют сниженную производительность памяти, в то время как периферическая избыточная экспрессия FNDC5/ирисина уменьшает проявления нарушений памяти в модели мышинной БА. Наконец, FNDC5/ирисин был связан с регуляцией остеоцитов и адипоцитов путем передачи сигнала через интегрированный в цитоплазматическую мембрану белок αV/β5 интегрин – первый известный

рецептор для этого вновь открытого гормона. В заключение следует указать, что многие симптомы, свидетельствующие о старении и о наличии болезней, ассоциированных с возрастом (саркопения, остеопороз, когнитивные нарушения), могут в ряде случаев исчезать при применении физических упражнений, это связано как с улучшением кровотока, усилением потребления кислорода, так и в значительной мере вызваны усилением выделения секрета из костно-мышечной системы, в том числе синтезом и секрецией ирисина (Bonewald, 2018).

ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ ОТ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ ДЛЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Положительные экспериментальные результаты переливания плазмы крови от молодых к старым животным, у которых имелись признаки старческой деменции, а также на модели БА, могут создать базу для подобных терапевтических методов лечения нейродегенеративных заболеваний и улучшения качества жизни при старении организма человека (Boada et al., 2017). Некоторые частные компании в США начали на коммерческой основе производить переливание плазмы людям с диагнозом БА. Плазма была взята у 18–30-летних доноров и назначена 18 пациентам с легкой до умеренной БА в соответствии с критериями Национального института по проблемам старения и ассоциации с БА (NIA-AA). Результаты процедур были обнадеживающими: метод был признан выполнимым и безопасным среди пациентов с легкой до умеренной БА. Частная клиника в Калифорнии уже предлагает вливания плазмы для людей, больных или здоровых, желающих заплатить 8000 долларов за 2-дневную терапию. Это лечение было охарактеризовано компанией как “клиническое испытание”, однако исследователи критиковали эти попытки как не имеющие еще достаточного научного обоснования. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) выпустило документ, в котором предостерегает от так называемой “омолаживающей” процедуры – переливания плазмы из крови молодых доноров. В Заявлении указывается, что существуют медицинские центры, безосновательно утверждающие, что переливание крови может предотвратить не только старение и потерю памяти, но и деменцию, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, БА, заболевания сердца и даже посттравматическое стрессовое расстройство. Однако, как говорится в Заявлении, подобные процедуры могут привести к нежелательным последствиям,

особенно у пожилых людей с выраженной сердечно-сосудистой патологией.

Для оценки эффективности и безопасности вливаний плазменного фактора в качестве профилактического или терапевтического варианта при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе БА, необходимы перспективные крупные, контролируемые исследования: только тогда можно будет выяснить, оправдывают ли преимущества этого лечения его риски. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на определении оптимального возраста людей, в котором вмешательство может привести к значительному улучшению когнитивных функций, а также на определении типов переливаний с наилучшей эффективностью и переносимостью. Исследователи также указывают (Amico et al., 2019), что необходимо учитывать и возраст донора, так как после переливания крови это может повлиять на выздоровление пациента после серьезного травматического инсульта и помочь избежать посттравматического иммунного паралича и связанных с ним осложнений. Частое переливание компонентов крови пациенту с тяжелой травмой дает реципиенту возможность извлечь выгоду из потенциально благоприятного эффекта крови, полученной от молодых доноров. Благоприятное влияние на пациентов с травматическим инсультом после переливания может быть связано с положительным эффектом крови, взятой от более молодых доноров, или с отсутствием отрицательного эффекта, который может возникнуть при переливании крови от пожилых людей. В любом случае, идентификация этого механизма обеспечит мощный инструмент, улучшающий долгосрочное и краткосрочное восстановление после черепно-мозговой травмы.

Подводя итог имеющимся в литературе данным (Aicardi, 2018), показано, что гетерохронный парабиоз трансгенных мышей БА с молодыми здоровыми мышами устранял потерю синаптической киназы и кальбиндина (критические синаптические белки, индикаторы когнитивных нарушений при БА) в зубчатой извилине и аномальную экспрессию в гиппокампе многих генов, вовлеченных в ключевые нейрональные сигнальные пути. Более того, многократное внутривенное введение плазмы от молодых здоровых мышей мышам с БА устранило избыточное фосфорилирование внеклеточной регулируемой сигналом киназы и улучшило пространственную рабочую память и ассоциативную память. И хотя наблюдения на моделях БА на мышах нельзя полностью переносить на людей, это доклиническое исследование впервые демонстрирует, что плазма от молодых доноров обладает потенциальными терапевтическими свойствами, улучшая аспекты заболевания, которые присутствуют у пациентов с БА. Если в дальнейших клинических испытани-

ях переливание такой плазмы будет эффективным у пациентов с БА, то важно определить ключевые белковые факторы, ответственные за положительные эффекты, так как они могут привести к разработке фармакологических препаратов с лучшим профилем эффективности и уменьшением факторов риска. Основной задачей будущих исследований должно явиться создание фармакологических препаратов на основе уже полученных экспериментальных данных по переливанию крови от молодых доноров, способных заменить плазму молодых доноров.

В подробной статье (Hofman, 2018) оцениваются плюсы и минусы переливания крови с целью замедления старения и указывается, что хотя этот метод может сделать нас ближе к омоложению организма, чем когда-либо, но еще слишком рано давать полную оценку его последствий или предвидеть, как это изменит здоровье, старение, медицину и общество. Действительно, теперь элементы крови больше не могут рассматриваться только как носители кислорода или как препараты для улучшения гемостаза. В настоящее время переливание крови должно быть направлено дифференцированными рекомендациями, учитывающими не только количества гемоглобина, тромбоцитов или коагуляционный индекс, но также биологическую вариацию по возрасту, сопутствующие заболевания и клинический контекст, например, кровотечения.

Следует отметить также, что при решении проблемы замедления старения организма можно использовать, наряду с антиоксидантами, антигипоксантами, также пул таких геропротекторных препаратов, как биорегуляторные пептиды (Хавинсон и др., 2013, 2015а,б, 2018; Чалисова и др. 2015, Кузник и др. 2016, 2017, 2018). Эти пептиды, обладая способностью эпигенетического воздействия на ряд генов, приводят к усилению регенерационных процессов в различных тканях, как молодых, так и старых экспериментальных животных, а также увеличивают продолжительность их жизни. Ряд пептидных препаратов используется в клинической практике (Кортексин, Тималин, Пинеалон). Методом компьютерного моделирования показано, что в основе регуляторного действия пептидов лежит комплементарное взаимодействие пептидов с ДНК (Зуев и др., 2018). Таким образом, возможна сочетанная терапия переливания крови от молодых людей с применением геропротекторных препаратов, что будет способствовать увеличению продолжительности жизни, а также улучшению качества жизни в пожилом и старческом возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие накоплено большое количество данных по изучению вновь открытых

соединений, удлиняющих в эксперименте на животных продолжительность жизни и улучшающих ее качество. В экспериментах на животных установлено, что при гетерогенном парабиозе кровь, переливаемая от молодых животных к старым, способствует усилению пролиферации нейронных функций, оказывает влияние на состояние кратковременной и долговременной памяти. Кроме того, при этом устраняется возрастная кардиогипертрофия, значительно улучшаются функции сердечно-сосудистой системы. В результате многочисленных исследований плазмы, полученной из крови молодых животных и людей, из нее были выделены те соединения, которые обладают свойствами замедления процессов старения. Наиболее перспективными в этом отношении являются белки GDF11, TIMP-2, MANF и ирисин. Все эти соединения обладают целым рядом общих свойств: они значительно улучшают течение когнитивных функций, оказывают положительное влияние на деятельность ЦНС при травмах и нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при инсультах, БА, болезни Паркинсона, старческой деменции. Одновременно эти факторы улучшают деятельность сердечно-сосудистой системы, а также препятствуют развитию онкологических заболеваний. Результаты экспериментальных исследований привлекли внимание клиницистов. В настоящее время в США внедряются проекты по использованию плазмы от молодых людей для терапии так называемых возрастных дегенеративных и других заболеваний. Вместе с тем, правительственные органы США, а также ученые предупреждают, что такая терапия еще недостаточно обоснована и нуждается в дальнейшем изучении. Исследования в этом направлении открывают перспективы выявления геропротекторного эффекта ростовых факторов, содержащихся в большом количестве в крови молодых организмов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Богомолец А.А.* Избранные труды. Киев: Изд-во акад. наук УССР, 1957. Т. 2. С. 419.
- Давыдов С.О., Кузник Б.И., Степанов А.В. и др.* Влияние кинезитерапии на содержание “гормона молодости” ирисина у здоровых и больных ишемической

- болезню сердца // Вестн. восстановит. мед. 2015. Т. 5. С. 91–98.
- Донсков С.И., Ягодинский В.Н. Последние дни А.А. Богданова. Хроника трагических событий // Вестн. службы крови России. 2006. Т. 1. С.1–8.
- Зув В.А., Дятлова А.С., Линькова Н.С. и др. Перспективы фармакотерапии болезни Альцгеймера // Успехи физиол. наук. 2018. Т. 49. № 4. С. 1–14.
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В. и др. Влияние кинезитерапевтических процедур на содержание ирисина у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в зависимости от массы тела и гормонального статуса // Патол. физиол. эксперим. терап. 2016. Т. 4. С. 47–51.
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В. и др. Изменение концентрации ирисина в крови больных гипертонической болезнью после физической нагрузки // Кардиология. 2017. Т. 57. С. 77–78.
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Смоляков Ю.Н. и др. Роль белков “молодости и старости” в патогенезе гипертонической болезни // Успехи геронтол. 2018. № 3. С. 362–367.
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные регуляторы – новый класс геропротекторов. Сообщение 2. Результаты клинических исследований // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 20–37.
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И. и др. Короткие пептиды и регулятор длины теломер, гормон ирисин // Бюл. эксперим. биол. мед. 2015а. № 9. С. 332–336.
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И. и др. Геропротекторные свойства белка GDF11 // Успехи соврем. биол. 2015б. Т. 135. № 4. С. 370–379.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Кардиол. вестн. 2015. № 1. С. 3–30.
- Чалисова Н.И., Рыжак А.П., Линькова Н.С. и др. Влияние полипептидов на регенерацию клеток в культуре разных тканей молодых и старых крыс // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 1. С. 93–107.
- Ahlskog J.E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? // Neurology. 2011. V. 77. P. 288–294.
- Aicardi G. Young blood plasma administration to fight Alzheimer’s disease? // Rejuvenation Res. 2018. V. 21. № 2. P. 178–181.
- Amico F., Briggs G., Balogh Z.J. Transfused trauma patients have better outcomes when transfused with blood components from young donors // Med. Hypotheses. 2019. V. 122. P. 141–146.
- Ahn M.Y., Kim B.J., Kim H.J. et al. Anti-cancer effect of dung beetle glycosaminoglycans on melanoma // BMC Cancer. 2019. V. 19. № 1. P. 9.
- Arida R.M., Cavalheiro E.A., da Silva A.C. et al. Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits // Sports medicine (Auckland, NZ). 2007. V. 38. P. 607–615.
- Asadi Y., Gorjipour F., Behrouzifar S. et al. Irisin peptide protects brain against ischemic injury through reducing apoptosis and enhancing BDNF in a rodent model of stroke // Neurochem. Res. 2018. V. 43. № 8. P. 1549–1560.
- Askari H., Rajani S.F., Poorebrahim M. et al. Glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review // Pharmacol. Res. 2018. V. 129. P. 44–55.
- Assyov Y., Gateva A., Tsakova A. et al. Irisin in the glucose continuum // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2016. V. 124. № 1. P. 22–27.
- Aronis K.N., Moreno M., Polyzos S.A. et al. Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events // Int. J. Obes. (Lond). 2015. V. 1. P. 156–161.
- Aydin S., Kuloglu T., Ozercan M.R. et al. Irisin immunohistochemistry in gastrointestinal system cancers // Biotech. Histochem. 2016. V. 91. № 4. P. 242–250.
- Belviranlı M., Okudan N., Kabak B. et al. The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes // Phys. Sportsmed. 2016. V. 44. № 3. P. 290–296.
- Bonewald L. Use it or lose it to age: a review of bone and muscle communication // Bone. 2018. V. 120. P. 212–218.
- Buchman A.S., Boyle P.A., Yu L. et al. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults // Neurology. 2012. V. 78. P. 1323–1329.
- Boada M., Anaya F., Ortiz P. et al. Efficacy and safety of plasma exchange with 5% albumin to modify cerebrospinal fluid and plasma amyloid- β concentrations and cognition outcomes in Alzheimer’s disease patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial // J. Alzheimers Dis. 2017. V. 56. №1. P. 129–143.
- Büyüktuna S.A., Doğan H.O., Bakır D. et al. Increased irisin concentrations in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever // Jpn. J. Infect. Dis. 2017. V. 70. № 5. P. 475–478.
- Castellano J.M., Fuster V., Jennings C. et al. Role of the polypill for secondary prevention in ischaemic heart disease. Eur. J. Prev. Cardiol. 2017. V. 24. № 3. P. 44–51. <https://doi.org/10.1177/2047487317707324>
- Cotman C.W., Berchtold N.C., Christie L.A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation // Trends Neurosci. 2007. V. 30. P. 464–472.
- Danilova T., Belevich I., Li H. et al. MANF is required for the postnatal expansion and maintenance of pancreatic β -cell mass in mice // Diabetes. 2019. V. 68. № 1. P. 66–80.
- De Meneck F., Victorino de Souza L., Oliveira V. et al. High irisin levels in over weight/obese children and its positive correlation with metabolic profile, blood pressure, and endothelial progenitor cells // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2018. V. 28. № 7. P. 756–764.
- El-Lebedy D.H., Ibrahim A.A., Ashmawy I.O. Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus // Diabetes. Metab. Syndr. 2018. V. 12. № 5. P. 643–648.
- Emanuele E., Minoretti P., Pareja-Galeano H. et al. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity // Am. J. Med. 2014. V. 127. № 9. P. 888–890.
- Gannon N.P., Vaughan R.A., Garcia-Smith R. et al. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior *in vitro* // Int. J. Cancer. 2015. V. 136. № 4. P. 197–202.

- Gizaw M., Anandakumar P., Debela T.A.* Review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus // *J. Pharmacopuncture*. 2017. №4. P. 235–242.
- Jeremic N., Chaturvedi P., Tyagi S.C.* Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics // *J. Cell Physiol*. 2017. V. 232. № 1. P. 61–68.
- Habib A., Hou H., Mori T. et al.* Human umbilical cord blood serum-derived alpha-secretase: functional testing in Alzheimer's disease mouse models // *Cell Transplant*. 2018. V. 27. P. 438–455.
- Hayashi Y., Mikawa S., Masumoto K. et al.* GDF11 expression in the adult rat central nervous system. // *J. Chem. Neuroanat*. 2018. V. 89. P. 21–36.
- He L., He W.Y., Yang W.L. et al.* Lower serum irisin levels are associated with increased vascular calcification in hemodialysis patients // *Kidney Blood Press. Res*. 2018. V. 43. № 1. P. 287–295.
- Hernandez-Trejo M., Garcia-Rivas G., Torres-Quintanilla A. et al.* Relationship between irisin concentration and serum cytokines in mother and newborn // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 11. P. e0165229.
- Hisamatsu T., Miura K., Arima H.* SESSA research group. Relationship of serum irisin levels to prevalence and progression of coronary artery calcification: a prospective, population-based study // *Int. J. Cardiol*. 2018. V. 267. P. 177–182.
- Hofmann B.* Young blood rejuvenates old bodies: a call for reflection when moving from mice to men // *Transfus. Med. Hemother*. 2018. V. 45. № 1. P. 67–71.
- Icli A., Cure E., Cumhur Cure M. et al.* Novel myokine: irisin may be an independent predictor for subclinic atherosclerosis in Behçet's disease // *J. Investig. Med*. 2016. V. 64. №4. P. 875–881.
- Kalkan A.K., Cakmak H.A., Erturk M. et al.* Adropin and irisin in patients with cardiac cachexia // *Arq. Bras. Cardiol*. 2018. V. 111. № 1. P. 39–47.
- Keles E., Turan F.F.* Evaluation of cord blood irisin levels in term newborns with small gestational age and appropriate gestational age // *Springerplus*. 2016. V. 5. № 1. P. 1757.
- Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Tarnovskaya S.I. et al.* Peptides and CCL11 and HMGB1 as molecular markers of aging: literature review and own data // *Adv. Gerontol*. 2015. V. 5. №. 3. P. 133–140.
- Kim J.H., Kim D.Y.* Aquarobic exercises improve the serum blood irisin and brain-derived neurotrophic factor levels in elderly women // *Exp. Gerontol*. 2018. V. 104. P. 660–665.
- Kuznik B.I., Davydov S.O., Stepanov A.V. et al.* The role of growth differentiation factors 11 and 15 (GDF11, GDF15), eotaxin-1 (CCL11) and junctional adhesion molecule a (JAM-A) in the regulation of blood pressure in women with essential hypertension // *M.O.J. Gerontol. Ger*. 2018. V. 3. № 3. P. 00089.
- Li B., Yao Q., Guo S. et al.* Type 2 diabetes with hypertensive patients results in changes to features of adipocytokines: leptin, irisin, LGR4, and Sfrp5 // *Clin. Exp. Hypertens*. 2018. V. 11. P. 1–6.
- Li T., Xu W., Gao L.* Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor affords neuroprotection to early brain injury induced by subarachnoid hemorrhage via activating Akt-dependent prosurvival pathway and defending blood-brain barrier integrity // *FASEB J*. 2019. V. 33. № 2. P. 1727–1741.
- Lindholm P., Lindholm P., Peränen J. et al.* MANF is widely expressed in mammalian tissues and differentially regulated after ischemic and epileptic insults in rodent brain // *Mol. Cell. Neurosci*. 2008. V. 39. P. 356–371.
- Lindahl M., Saarma M., Lindholm P.* Unconventional neurotrophic factors CDNF and MANF: structure, physiological functions and therapeutic potential // *Neurobiol. Dis*. 2017. V. 97. P. 90–102.
- 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 // *Nat. Med*. 2019. V. 25. №1. P. 165–175.
- Mattson M.P.* Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease // *Cell Metab*. 2012. V. 16. P. 706–722.
- Nagel F., Santer D., Stojkovic S.* The impact of age on cardiac function and extracellular matrix component expression in adverse post-infarction remodeling in mice // *Exp. Gerontol*. 2019. V. 119. P. 193–202.
- Neves J., Sousa-Victor P., Jasper H.* Rejuvenating strategies for stem cell-based therapies in aging // *Cell Stem. Cell*. 2017. V. 20. № 20. P. 161–175.
- Neves J., Zhu J., Sousa-Victor P. et al.* Immune modulation by MANF promotes tissue repair and regenerative success in the retina // *Science*. 2016. V. 353. № 6294. P. aaf3646.
- Panagioutou G., Mu L., Na B., J. et al.* Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk // *Metabolism*. 2014. V. 63. № 10. P. 1265–1271.
- Polyzos S.A., Anastasilakis A.D., Efsthadiadou Z.A. et al.* Irisin in metabolic diseases // *Endocrine*. 2018. V. 59. № 2. P. 260–274.
- Provatopoulou X., Georgiou G.P., Kalogera E. et al.* Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics // *BMC Cancer*. 2015. V. 15. P. 898.
- Rana K.S., Arif M., Hill E.J. et al.* Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults // *Age (Dordr)*. 2014. V. 36. № 2. P. 995–1001.
- Saadeldin M.K., Elshaer S.S., Emara I.A. et al.* Serum sclerostin and irisin as predictive markers for atherosclerosis in Egyptian type II diabetic female patients: a case control study // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 11. P. e0206761.
- Siteneski A., Cunha M.P., Lieberknecht V. et al.* Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice // *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psych*. 2018. V. 84 (Pt A). P. 294–303.
- Sousa-Victor P., Jasper H., Neves J. et al.* Trophic factors in inflammation and regeneration: the role of MANF and CDNF // *Front. Physiol*. 2018. V. 9. P. 1629.
- Sousa-Victor P., García-Prat L., Muñoz-Cánoves P.* New mechanisms driving muscle stem cell regenerative decline with aging // *Int. J. Dev. Biol*. 2019. V. 62. № 6–8. P. 583–590.
- Tanisawa K., Taniguchi H., Sun X. et al.* Common single nucleotide polymorphisms in the FNDC5 gene are asso-

- ciated with glucose metabolism but do not affect serum irisin levels in Japanese men with low fitness levels // *Metabolism*. 2014. V. 63. № 4. P. 574–583.
- Tentolouris A., Eleftheriadou I., Tsilingiris D.* Plasma irisin levels in subjects with type 1 diabetes: comparison with healthy controls // *Hormon. Metab. Res.* 2018. V. 50. № 11. P. 803–810.
- Wrann C.D., White J., Salogiannis J. et al.* Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway // *Cell Metab.* 2013. V. 18. № 5. P. 649–659.
- Wu J., Spiegelman B.M.* Irisin ERKs the fat // *Diabetes*. 2014. V. 63. № 2. P. 381–383.
- Yan Y., Rato C., Rohland L. et al.* MANF antagonizes nucleotide exchange by the endoplasmic reticulum chaperone BiP // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 541.
- Zhang M., Chen P., Chen S. et al.* The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. V. 18. № 11. P. 1567–1572.
- Zhang Z.P., Zhang X.F., Li H.* Serum irisin associates with breast cancer to spinal metastasis // *Medicine (Baltimore)*. 2018. V. 97. №17. P. e0524.
- Zhao Y.T., Wang J., Yano N.* Irisin promotes cardiac progenitor cell-induced myocardial repair and functional improvement in infarcted heart // *J. Cell Physiol.* 2018. V. 234. № 2. P. 1671–1681.
- Zhou X., Xu M., Bryant J.L. et al.* Exercise-induced myokine FNDC5/irisin functions in cardiovascular protection and intracerebral retrieval of synaptic plasticity // *Cell Biosci.* 2019. V. 9. P. 32.

Role of MANF, TIMP-2, Irisin Proteins at the Organism Aging

B. I. Kuznik^{a, b, *}, S. O. Davidov^{a, b, **}, and N. I. Chalisova^{c, d, *}**

^a*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

^b*Innovation Clinic “Academy of Health”, Chita, Russia*

^c*Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia*

^d*Pavlov Institute of Physiology of RAS, St. Petersburg, Russia*

**e-mail: bi_kuznik@mail.ru*

***e-mail: davydov-so@mail.ru*

****e-mail: ni_chalisova@mail.ru*

Received June 19, 2019;

Revised July 12, 2019;

Accepted July 15, 2019

The problems of increasing life time and of significant improvement in its quality are actual for modern gerontology. The review discusses one of the proposed methods of slowing the organism aging by transfusion of blood or plasma from young people to old. The information is presented about the structure, properties and functions of protein growth factors TIMP-2, MANF, irisin, contained in large amounts in the blood of young organisms. The experiments on animals showed an increase in their life time and improvement of cognitive abilities under the effect of these factors. They are of great importance in enhancing neurogenesis in the brain, in improving the cardiovascular and immune system functions, as well as prevent the development of cancer. The relationship between the high content of irisin in the blood of young organisms and telomere lengthening, its role in eliminating the signs of Alzheimer’s disease, modeling in mice, as well as in eliminating of cerebrovascular ischemia. The introduction of umbilical cord blood with a high content of TIMP-2 to old mice improves synaptic plasticity and cognitive functions. Further research of geroprotective effects of blood transfusions from young organisms to ageing offers the prospect for creation on the basis of these protein drugs for the treatment of neurodegenerative diseases and cerebrovascular pathology.

Keywords: blood, aging, growth factors, neurodegenerative diseases, geroprotection