
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ВЛИЯНИЕ МИОКИНА ИРИСИНА НА ЦИРКАДИАННЫЙ РИТМ
ПРОИЗВОЛЬНОЙ ЛОКОМОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КРЫС**

© 2025 г. А. Н. Инюшкин¹*, С. И. Павленко¹, Т. С. Исакова¹, А. Т. Конашенкова¹,
Е. М. Инюшкина¹, А. А. Инюшкин¹

¹Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева,
Самара, Россия

*E-mail: ainyushkin@mail.ru

Поступила в редакцию 19.03.2025 г.

После доработки 09.04.2025 г.

Принята к публикации 11.04.2025 г.

Эндогенный циркадианный осциллятор, расположенный в супрахиазматическом ядре млекопитающих, генерирует собственный ритм, период которого обычно не соответствует в точности 24-часовой продолжительности суток, в связи с чем нуждается в синхронизации с геофизическим суточным ритмом окружающего мира. В рамках одного из важнейших нефотических механизмов синхронизации циркадианных часов их настройка базируется на информации о режиме и интенсивности физической активности. При этом роль ключевого молекулярного фактора синхронизации в данном механизме приписывают миокину ирисину, однако его влияние на поведенческие циркадианные ритмы остается неизученным. В ходе настоящей работы в экспериментах на крысах-самцах Вистар впервые изучено влияние трехкратного интраназального введения 0.5 мкг ирисина в условиях постоянной темноты в различные проецированные моменты трех последовательных суточных циклов (ZT 2, ZT 6, ZT 10, ZT 14, ZT 18 и ZT 22) на циркадианный ритм произвольной локомоторной активности в беговом колесе. Введение ирисина в ZT 6 приводило к статистически значимому фазовому сдвигу медианы акрофазы ритма в сторону опережения на 0.6 ч ($p < 0.05$), сопровождавшемуся уменьшением суммарной локомоторной активности на 1666 оборотов колеса в сутки ($p < 0.05$). Интраназальное введение ирисина в другие моменты проецированного суточного цикла не приводило к статистически значимым фазовым сдвигам ритма и изменениям суммарной локомоторной активности. Ирисин не вызвал изменений периода циркадианного ритма независимо от времени введения. Полученные результаты являются экспериментальным подтверждением роли эндогенного ирисина как фактора нефотической синхронизации циркадианных часов супрахиазматического ядра, проявляющегося в отсутствие основного физиологического времязадавателя – циклической афферентации от фоторецепторов сетчатки в соответствии с суточным режимом и интенсивностью мышечной активности в рамках функциональной оси “мышцы – мозг”.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, произвольная локомоторная активность, бег в колесе, миокин ирисин

DOI: 10.31857/S0869813925060056, **EDN:** TFDBWL

ВВЕДЕНИЕ

Все широкое разнообразие физиологических, поведенческих и биохимических циркадианных ритмов млекопитающих регулируется биологическими часами супрахиазматического ядра гипоталамуса [1]. Известно, что расположенный здесь эндогенный циркадианный осциллятор генерирует собственный ритм, период которого обычно не соответствует в точности 24-часовой продолжительности суток [2], в связи с чем он нуждается в синхронизации с геофизическим суточным ритмом окружающего мира. Кроме ведущего, фотического механизма синхронизации, использующего в качестве сигнала настройки афферентацию от фоточувствительных ганглиозных клеток сетчатки [3], в циркадианной системе млекопитающих существует совокупность дополнительных, нефотических, механизмов синхронизации биологических часов. В рамках одного из таких механизмов роль сигнала настройки выполняет информация о режиме и интенсивности физической активности [4, 5]. При этом роль ключевого молекулярного фактора синхронизации в данном механизме приписывают миокину ирисину [6, 7].

Ирисин был впервые идентифицирован в 2012 г. [8] как фрагмент мышечного протеина FNDC5, секретируемый в системный кровоток под действием коактиватора транскрипции PGC1 α . Для ирисина описан широкий спектр положительных физиологических эффектов [9], в частности, стимуляция превращения клеток белой жировой ткани в бурые адипоциты и термогенез, рост продукции гормона бетатрофина, индуцирующего пролиферацию β -клеток поджелудочной железы, нормализация метаболизма костной ткани. Из системного кровотока ирисин проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает положительное влияние на многие функции ЦНС [9–11]. У грызунов и человека обнаружена экспрессия FNDC5/ирисина в ряде отделов головного мозга, в частности, в гиппокампе, среднем мозге, мозжечке, гипоталамусе, коре, продолговатом мозге [11, 12]. В гипоталамусе интенсивная экспрессия ирисина была выявлена в нейронах паравентрикулярного ядра, продуцирующих нейропептид Y и получающих афферентные NPY/AgRP проекции из аркуатного ядра [13], а также в самом аркуатном и вентромедиальном ядрах [14]. В числе центральных эффектов ирисина – улучшение памяти и научения (в том числе в экспериментах с моделированием болезни Альцгеймера), снижение проявлений воспаления и оксидативного стресса, повышение процента нейронов, переживших ишемию, стимуляция их дифференцировки, миграции, синаптогенеза и пластичности [15, 16]. Посредником в реализации определенной части центральных эффектов ирисина является BDNF (brain-derived neurotrophic factor; мозговой нейротрофический фактор) [10].

Отдельный интерес представляет активность ирисина в рамках циркадианной системы. Несмотря на многочисленные данные о влиянии физической активности на циркадианные ритмы человека и млекопитающих [4, 5, 17, 18], которое реализуется с предполагаемым участием ирисина, роль и конкретные механизмы активности этого регулятора в циркадианной системе пока остаются практически неизученными. В нашем недавнем исследовании [19] были продемонстрированы особенности реакций нейронов супрахиазматического ядра на аппликацию ирисина *in vitro*. Было установлено, что аппликация данного миокина в большинстве случаев вызывает рост уровня электрической активности нейронов супрахиазматического ядра с одновременным изменением параметров спайкового кода. Это предполагает существование непосредственного модулирующего влияния ирисина на главные циркадианные часы.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные указывают на непосредственное участие ирисина в регуляции осциллятора супрахиазматического ядра и циркадианной системы в целом, однако многие аспекты циркадианной активности данного регулятора требуют дальнейших исследований. В частности, до сих пор не выполнен анализ влияния ирисина на поведенческий ритм локомоторной активности. В настоящей работе впервые изучено влияние интраназального введения ирисина

в различные моменты суточного цикла на параметры циркадианного ритма произвольной локомоторной активности (бег в колесе) лабораторных крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 62 половозрелых крысах-самцах Вистар в возрасте трех месяцев в начале исследования. В лаборатории, где содержались экспериментальные животные, поддерживали постоянную температуру 21 ± 1 °C, звуко- и светоизоляцию. На протяжении всего исследования животные содержались в индивидуальных клетках размером $40 \times 38 \times 28$ см, оборудованных беговым колесом размером 21×9.5 см, и получали пищу и питьевую воду *ad libitum*. В течение всего эксперимента осуществляли автоматический мониторинг произвольной локомоторной активности животных по количеству оборотов бегового колеса [20]. Регистрация производилась с помощью электромагнитных датчиков на беговых колесах, сигнал от которых поступал на магнитный накопитель информации и персональный компьютер для последующей обработки данных. Единица информации соответствовала 1/8 полного оборота колеса, эпоха измерения составляла 5 с. Животных размещали в клетках за неделю до начала регистрации с целью адаптации к новым условиям.

В начале каждого наблюдения в течение двух недель крыс содержали при режиме освещенности в виде регулярной смены 12-часовых светлых и темных периодов (режим LD). В светлое время (L) освещенность в клетках составляла около 170 люкс. В темное время (D) использовали тусклое темно-красное освещение интенсивностью менее 3 люкс. Известно, что такое освещение не воспринимается фоторецепторами сетчатки крыс и не оказывает влияния на циркадианный ритм их произвольной локомоторной активности [21]. После окончания периода адаптации крыс к режиму освещенности LD переходили на режим постоянной темноты (режим DD) до конца эксперимента. В условиях постоянной темноты отсутствует основной внешний времязадатель – свет, и циркадианные ритмы определяются ритмической свободнобегущей активностью (*free-running activity*) циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра [20, 22].

По прошествии 9-10 суток после перехода к режиму постоянной темноты производили трехкратное интраназальное введение ирисина (Sigma-Aldrich, США). Вещество вводили билатерально в область ринариума в водном растворе в дозе 0.5 мкг, в объеме 2×10 мкл раствора. При выборе дозы ирисина ориентировались на работы других исследователей, в которых наблюдались центральные эффекты этого вещества при его интраназальном [23] и интрацеребровентрикулярном введении [24–26]. Выбранная доза является релевантной относительно физиологического диапазона концентраций ирисина в цереброспинальной жидкости [27]. В разных сериях экспериментов введение ирисина выполняли в один из шести проецированных моментов трех последовательных суточных циклов: ZT 2, ZT 6, ZT 10, ZT 14, ZT 18 или ZT 22 (момент включения света при режиме LD в начале эксперимента соответствовал ZT 0), затем продолжали регистрацию локомоторной активности в течение 10 последующих суток. В контрольных сериях экспериментов вместо ирисина по той же методике вводили интраназально тот же объем воды для инъекций. Суммарно в каждой серии наблюдений было использовано по 9 крыс.

По полученным актиграммам с использованием компьютерной программы для их обработки [28] определяли период, акрофазу ритма, суммарную локомоторную активность и ее распределение в суточном цикле. Для выявления эффектов ирисина сравнивали данные за 7 суток, непосредственно предшествующих моменту интраназального введения, и 7 суток после заключительного (третьего) введения вещества.

Экспериментальные данные подвергали статистической обработке. Для сравнения двух связанных выборок использовали парный *t*-тест или ранговый тест Уилкоксона

(в случае несоответствия распределения данных в выборках нормальному), для сравнения двух несвязанных выборок использовали непарный *t*-тест или ранговый тест Манна–Уитни. Для сравнения исследуемых показателей локомоторной активности при введении ирисина и воды (контроль) в шесть различных моментов суточного цикла использовали ранговый тест ANOVA (распределение данных в выборках отличалось от нормального) с апостериорным тестом Ньюмена–Кейлса. При сравнении исходного уровня локомоторной активности между группами крыс, которым вводили ирисин и воду в одинаковые моменты суточного цикла, использовали ранговый тест Краскела–Уоллиса. Нормальность распределения данных в выборках проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка, однородность дисперсий – с помощью теста Левена. Все данные выборок, соответствующие нормальному распределению, представлены как средние арифметические $\pm$ стандартные ошибки среднего, в остальных случаях – как медиана и квартили в формате Me (Q1, Q3). Изменения исследуемых параметров считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исходном состоянии уровень локомоторной активности крыс, подвергавшихся интраназальному введению ирисина или воды (контроль), не различался. Об этом свидетельствует отсутствие статистически значимых различий в исходной суммарной активности между шестью группами животных (ZT 2 – ZT 22) как в контрольных наблюдениях, так и в экспериментах с введением ирисина ($p > 0.05$: ранговый тест ANOVA). Также не выявлено различий при сравнении исходного уровня локомоторной активности между группами крыс, которым вводили ирисин или воду в одинаковые моменты суточного цикла ($p > 0.05$: ранговый тест Краскела–Уоллиса).

В начале экспериментов, в условиях режима освещения LD, произвольная локомоторная активность животных значительно преобладала в темное время суток. В дальнейшем переход к режиму постоянной темноты (DD), который, как известно, инициирует появление свободнобегущей активности [20, 22], не вызвал существенных изменений параметров суточного цикла локомоторной активности – она по-прежнему проявлялась преимущественно в пределах проецированного ночного времени суток (рис. 1, 3, 4).

Эффекты трехкратного интраназального введения 0.5 мкг ирисина определялись моментом его введения в пределах суточного цикла. Статистически значимые изменения исследуемых показателей произвольной локомоторной активности обнаружены лишь в тех экспериментах, в которых ирисин вводили в ZT 6 (т.е. в середине проецированного светлого времени суток), тогда как его введение в остальные моменты суточного цикла оказалось неэффективным.

Характерный пример актиграммы, представленный на рис. 1, показывает, что после трехкратного интраназального введения ирисина в ZT 6 произошло смещение фазы локомоторной активности в направлении опережения (влево) на 3.19 ч, в результате чего значительная доля этой активности переместилась из проецированного темного периода в конец проецированного светлого периода суток. Одновременно наблюдалось укорочение периода ритма под влиянием ирисина на 1.38 ч и уменьшение суммарной 7-суточной активности на 3879 оборотов бегового колеса. Статистические данные об изменениях параметров ритма произвольной локомоторной активности после трехкратного интраназального введения 0.5 мкг ирисина в ZT 6 представлены на рис. 2. Эти данные свидетельствуют о том, что воздействие ирисина привело к статистически значимому опережающему сдвигу акрофазы ритма с 18.48 (17.97; 19.46) до 17.88 (15.03; 19.25) ч ($p < 0.05$: ранговый тест Уилкоксона) одновременно с уменьшением суммарной 7-суточной активности с 28 448 (10 748; 39 537) до 16 828 (4018; 38 469) оборотов бегового колеса ($p < 0.05$: ранговый тест Уилкоксона). При этом статистически

значимых изменений периода ритма обнаружено не было, несмотря на отчетливую тенденцию к его укорочению с 24.54 ± 0.22 ч в исходном состоянии до 23.71 ± 0.31 ч после введения ирисина ($p = 0.06$: парный t -тест).

Трехкратное интраназальное введение 0.5 мкг ирисина в любой из других моментов проецированного суточного цикла (ZT 2, 10, 14, 18, 22) не привело к статистически значимым изменениям какого-либо из исследуемых параметров произвольной локомоторной активности. Характерный пример актиграммы, зарегистрированной в эксперименте с введением ирисина в начале проецированного ночного времени суток (ZT 14), представлен на рис. 3. В контрольных экспериментах трехкратное интраназальное введение растворителя (воды) в любой из шести моментов суточного цикла, включая ZT 6, также не привело к статистически значимым изменениям локомоторной активности (рис. 4).

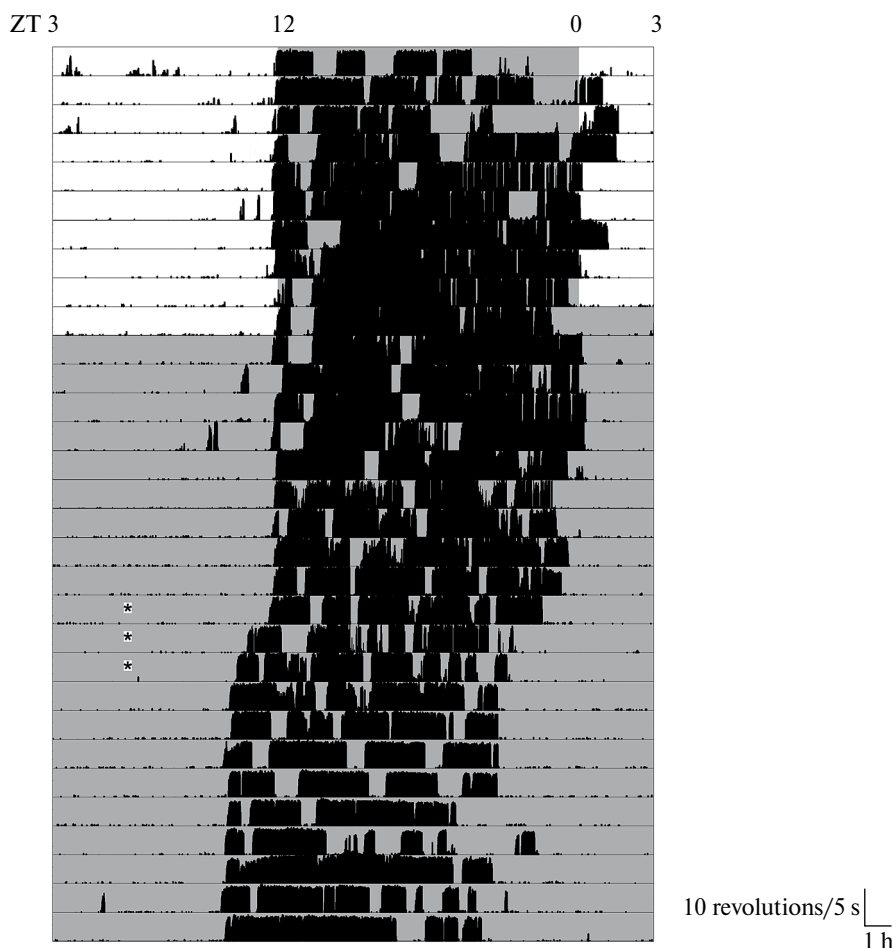


Рис. 1. Пример реакции циркадианного ритма произвольной локомоторной активности на трехкратное интраназальное введение 0.5 мкг ирисина в ZT 6. Актиграмма представлена в виде суточного (24-часового) растра, так что в каждой строке содержатся данные за каждые последовательные сутки эксперимента общей продолжительностью 31 сутки. Вертикальные линии соответствуют количеству оборотов бегового колеса за последовательные 5-секундные интервалы времени. Периоды включенного освещения показаны светлым фоном, периоды темноты – темным фоном. Моменты введения ирисина отмечены звездочками и соответствуют ZT 6. После трехкратного введения ирисина произошел сдвиг ритма локомоторной активности в сторону опережения, суммарно составивший в данном эксперименте 3.19 ч.

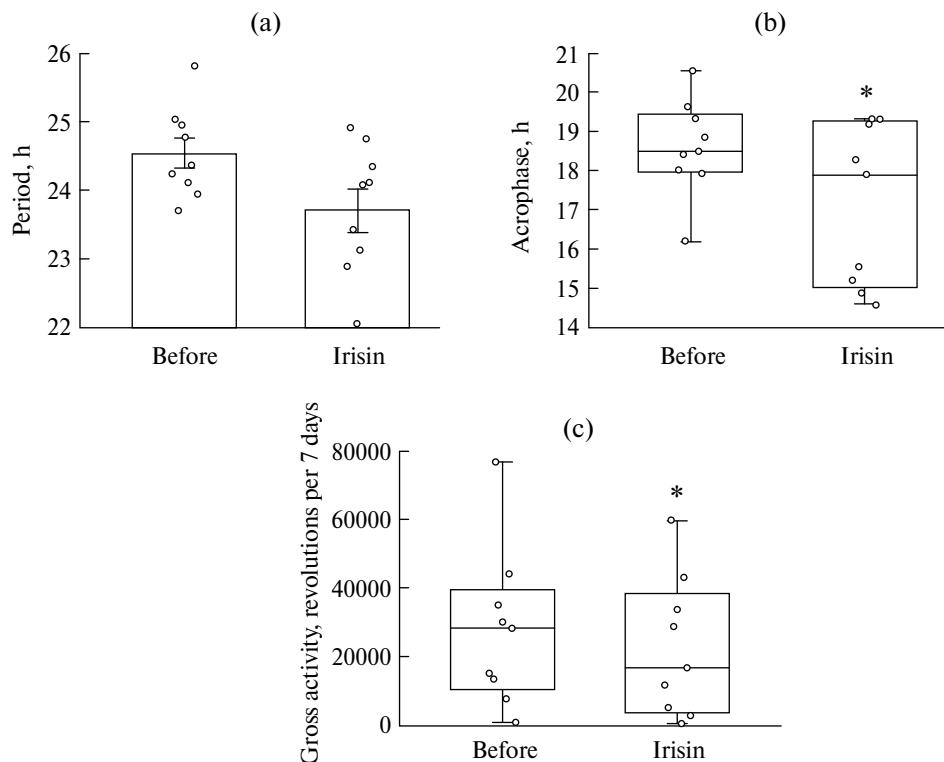


Рис. 2. Статистические данные о влиянии трехкратного интраназального введения 0.5 мкг ирисина в ZT 6 на параметры циркадианного ритма произвольной локомоторной активности. По оси абсцисс – данные за 7 суток, предшествующих введению ирисина (Before), и 7 суток после ведения (Irisin), по оси ординат – период, ч (a), акрофаза, ч (b), суммарная активность оборотов бегового колеса за 7 суток (c).

Таким образом, трехкратное интраназальное введение ирисина вызвало опережающий фазовый сдвиг поведенческого ритма произвольной локомоторной активности, причем данный эффект определялся моментом воздействия в суточном цикле, соответствующем середине проецированного светлого времени суток. На рис. 5 представлены статистические данные о направленности и выраженности сдвига акрофазы ритма. Анализ с использованием рангового теста ANOVA подтвердил наличие статистически значимого фазового сдвига ритма под влиянием ирисина ($p < 0.05$), при этом апостериорный тест Ньюмена–Кейлса позволил идентифицировать наличие сдвига в сторону опережения лишь в экспериментах, где введение ирисина осуществлялось в специфический момент суточного цикла – ZT 6 (рис. 5a). В этой группе наблюдений выявлено опережающее смещение акрофазы ритма на 0.65 (–0.20; 3.27) ч ($p < 0.05$: апостериорный тест Ньюмена–Кейлса). В остальных группах существенных сдвигов акрофазы не произошло ($p > 0.05$: ранговый тест ANOVA), так же, как и в контрольных экспериментах (рис. 5b), независимо от момента интраназального введения воды ($p > 0.05$: ранговый тест ANOVA).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной целью настоящей работы, выполненной на лабораторных крысах, было изучение влияния интраназального введения ирисина в различные моменты суточного цикла на параметры циркадианного ритма произвольной локомоторной активности

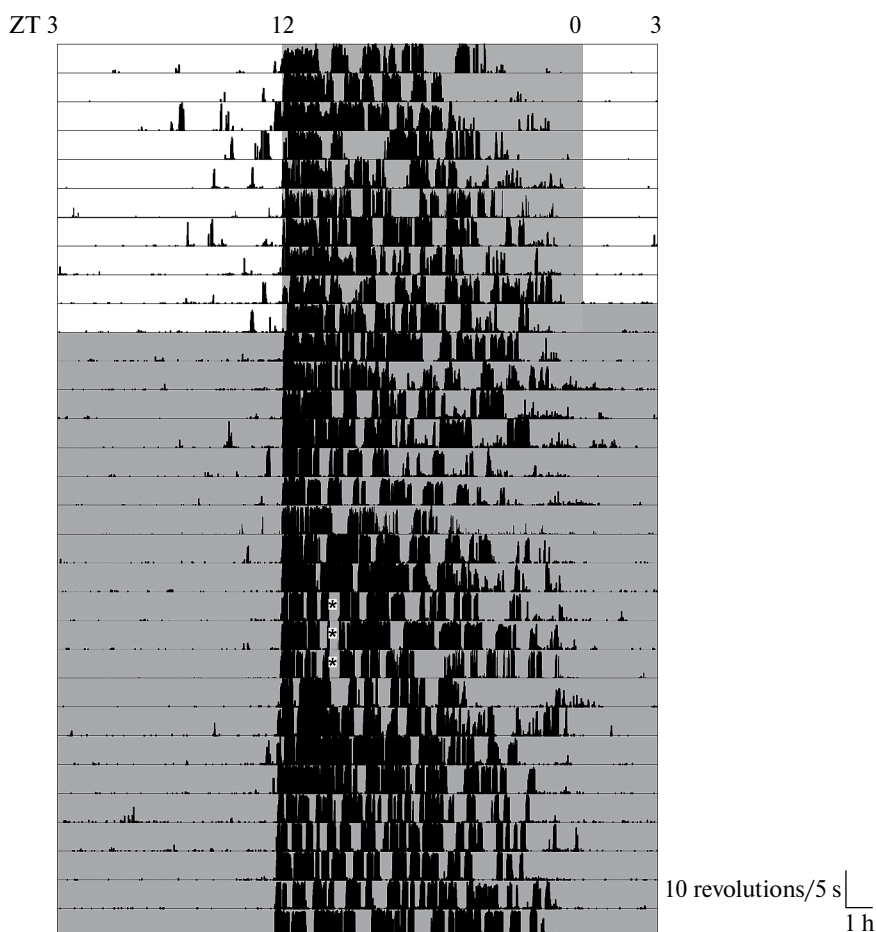


Рис. 3. Пример актиграммы циркадианного ритма произвольной локомоторной активности в условиях трехкратного интраназального введения 0.5 мкг ирисина в ZT 14. Все обозначения, как на рис. 1.

(бег в колесе). Регистрация активности грызунов в беговом колесе является классическим экспериментальным методом изучения поведенческого циркадианного ритма, используемым, в частности, с целью характеристики влияния многочисленных факторов фотической и нефотической синхронизации циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра [20, 22]. Теоретической основой данного метода является корреляция между фазами циркадианного ритма экспрессии генов семейства *Per* в супрахиазматическом ядре и ритмом локомоторной активности [21]. В настоящем исследовании данная методика использовалась с целью изучения циркадианных эффектов миокина ирисина – предполагаемого фактора синхронизации биологических часов супрахиазматического ядра в соответствии с суточным режимом и интенсивностью физической активности в рамках оси “мышцы – мозг” [7].

Важной отличительной особенностью настоящего исследования явилось использование интраназального пути введения ирисина. Данный способ введения приобретает в последнее время все большую популярность в экспериментальной и клинической практике, в особенности при необходимости воспроизводства центральных эффектов

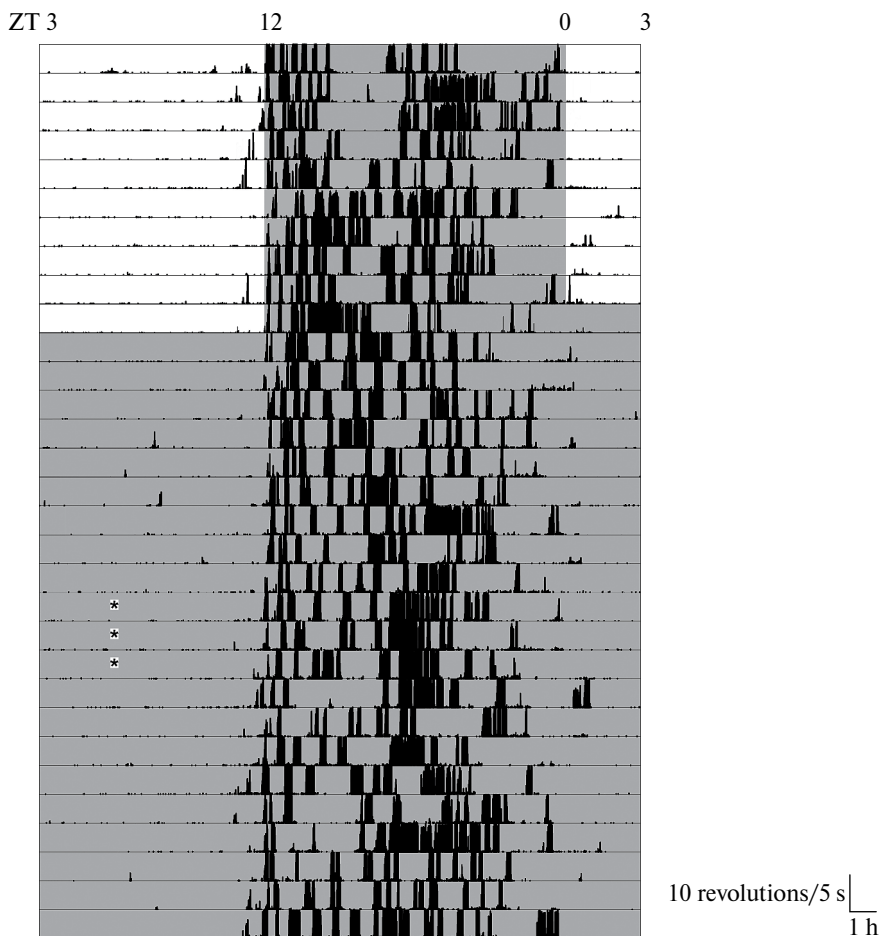


Рис. 4. Пример актиграммы циркадианного ритма произвольной локомоторной активности в условиях трехкратного интраназального введения 2×10 мкл воды для инъекций в ZT 6 (контроль). Все обозначения, как на рис. 1.

исследуемых веществ [29, 30]. Было продемонстрировано, что вещества пептидной природы при интраназальном введении быстро и в значительной концентрации проникают в головной мозг, минуя гематоэнцефалический барьер, следуя вдоль обонятельных и тройничных нервов [31]. В частности, в исследованиях на крысах на примере нейропептида Y было показано, что интраназальное введение этого вещества приводит к его появлению в ряде отделов мозга, включая гипоталамус, с максимумом около 30 мин после введения, при этом существенного изменения концентрации пептида в системном кровотоке обнаружено не было [32, 33]. Таким образом, интраназальный способ введения дает возможность изучать центральные эффекты веществ практически “в чистом виде”, изолированно от их периферических эффектов, наблюдающихся при системном введении.

В ходе работы выполнен сравнительный анализ влияния интраназального введения ирисина в различные моменты суточного цикла на параметры циркадианного ритма локомоторной активности. В исходном состоянии в условиях режима освещения LD произвольная локомоторная активность значительно преобладала в темное время

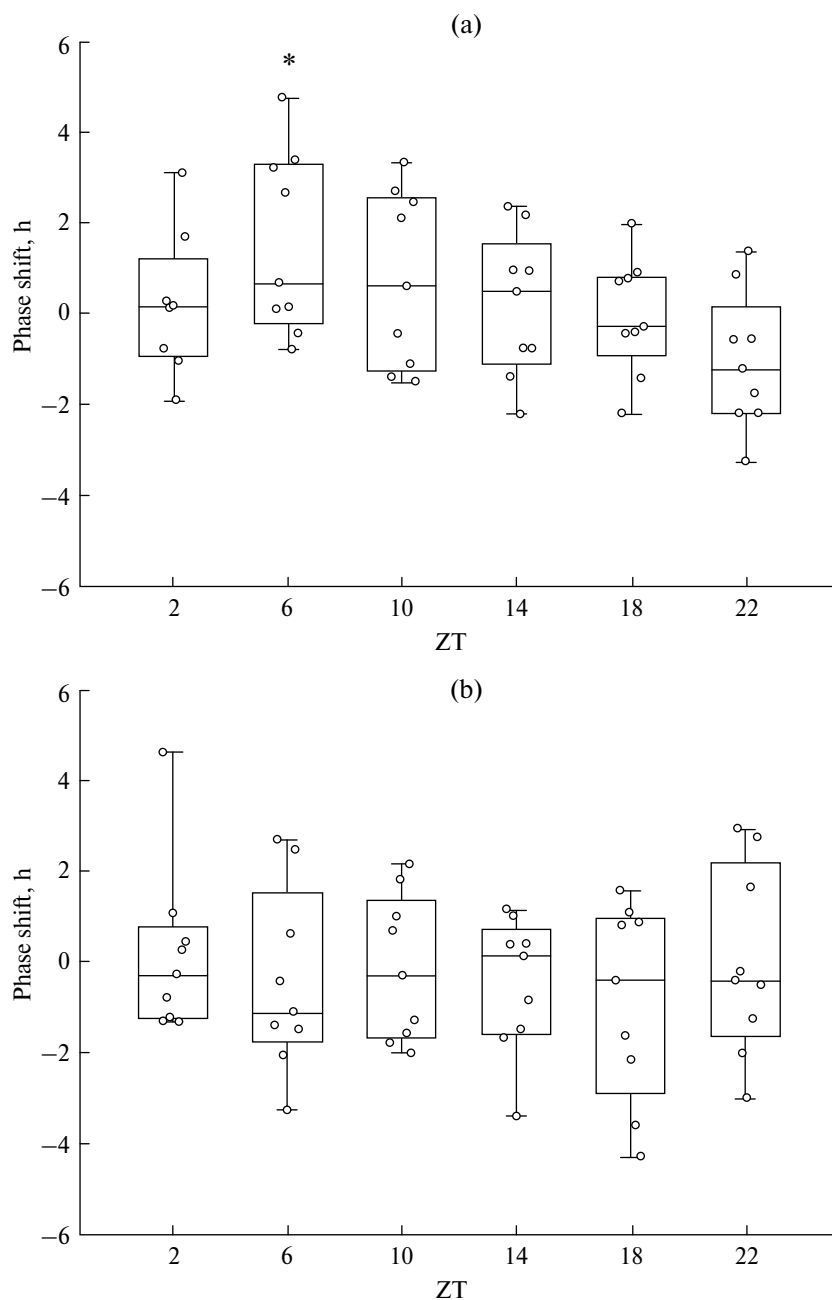


Рис. 5. Фазовые сдвиги циркадианного ритма произвольной локомоторной активности, вызванные трехкратным интраназальным введением ирисина (а) и воды для инъекций (б, контроль) в различные моменты проецированного суточного цикла. По оси абсцисс – момент введения (ZT), по оси ординат – выраженность фазового сдвига, ч (положительные значения – опережающий сдвиг, отрицательные значения – запаздывающий сдвиг). * $p < 0.05$ (ранговый тест Манна–Уитни).

суток, что объясняется ночным образом жизни этих животных. Однако и после перехода режима освещения к условиям DD (постоянной темноте) свободнобегущая локомоторная активность по-прежнему наблюдалась главным образом во время проецированного темного периода суток (рис. 1, 3, 4). Эти данные свидетельствуют о высокой устойчивости функции циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра крыс даже в отсутствие основного времязадателя биологических часов – света.

Главным результатом настоящей работы явилась впервые выявленная способность ирисина вызывать в данных экспериментальных условиях фазовое опережение циркадианного ритма произвольной локомоторной активности. Ранее высказывалось предположение о том, что ирисин, высвобождающийся при физической активности, может выполнять роль сигнальной молекулы в рамках оси “мышцы – мозг”, при этом он рассматривается в качестве потенциального фактора настройки циркадианнных часов в соответствии с текущей активностью [5, 6]. В настоящем исследовании влияние ирисина на фазу циркадианного ритма произвольной локомоторной активности проявлялось лишь при его введении в специфическое время проецированного суточного цикла – в середине субъективного дневного времени суток (в ZT 6). Хотя исследований зависимости параметров циркадианнных ритмов от времени введения ирисина ранее не производилось, имеются сведения о влиянии времени суток, в которое выполняются физические упражнения, на циркадианнные ритмы. В частности, у золотистых хомяков беговая нагрузка в середине светлого периода суток (т.е. в середине субъективного дня) вызывала опережающий фазовый сдвиг поведенческого циркадианного ритма, так что на следующий день животные раньше начинали суточный период активности и период сна [4]. Аналогичные результаты были получены в некоторых исследованиях на людях с физической нагрузкой в дневное время суток [34, 35]. Результаты этих работ в совокупности с настоящим исследованием дают основания предполагать, что опережающий сдвиг циркадианного ритма, индуцированный физической нагрузкой, может возникать под влиянием ирисина, продуцируемого работающими мышцами на фоне максимальной чувствительности к нему циркадианной системы в середине дневного времени суток.

Фазовое опережение поведенческого циркадианного ритма в наших экспериментах с интраназальным введением ирисина в середине проецированного светлого времени суток сопровождалось снижением суммарной локомоторной активности. Ранее было описано кратковременное изменение суммарной локомоторной активности после введения аналогичных доз ирисина в 3-й желудочек мозга в конце светлого времени суток в условиях режима освещения LD (12 : 12 ч) [24]. В этой работе ирисин вызывал рост локомоторной активности продолжительностью около 45 мин. Несовпадение результатов этого исследования с данными настоящей работы может, в частности, объясняться различиями в способе и времени введения ирисина в суточный цикл, в методике регистрации локомоторной активности, а также тем, что в наших экспериментах ирисин вводился в условиях отсутствия основного времязадателя – света, когда поведенческие ритмы регулируются свободно бегущим циркадианнным ритмом активности осциллятора супрахиазматического ядра [20, 22].

Для характеристики механизма действия ирисина, лежащего в основе его эффектов, описанных в настоящей работе, необходимы данные об ирисиновых рецепторах, их распределении в структурах мозга, а также о суточном профиле их экспрессии. К сожалению, до настоящего времени специфические рецепторы к ирисину в ЦНС не идентифицированы, что существенно затрудняет изучение механизмов центральной активности ирисина. В литературе имеются сведения об ирисиновых рецепторах в остеocyтах, адипocyтах и энтероцитах. Роль таких рецепторов приписывают интегрину $\alpha V\beta 5$ [36–39]. Вместе с тем до сих пор не установлено, может ли интегрин $\alpha V\beta 5$ выполнять роль рецептора к ирисину в ЦНС, несмотря на отдельные свидетельства участия интегринa $\alpha V\beta 5$ в реализации центральных эффектов ирисина у грызунов [40].

Дополнительные трудности с идентификацией специфических рецепторов к ирисину могут быть связаны с возможной интернализацией этих рецепторов в цитоплазму путем эндоцитоза после их взаимодействия с лигандом [11, 41]. Поскольку идентификация специфических рецепторов к ирисину в ЦНС до сих пор не выполнена, имеющиеся сведения о внутриклеточных сигнальных путях, активирующихся при взаимодействии ирисина с центральными рецепторами, пока во многом носят гипотетический характер. Предполагается, что основными являются три сигнальных пути: 1) cAMP (cyclic adenosine monophosphate; циклический аденозинмонофосфат) → PKA (protein kinase A; протеинкиназа A) → CREB (cAMP response element-binding protein; cAMP ответный элемент-связывающий протеин); 2) Sch/Grb2 (Src homology 2 domain-containing transforming protein 1/growth factor receptor-bound protein 2; Src гомология 2 домен-содержащий протеин 1/рецептор фактора роста-связанный протеин 2) → Ras (протеин Ras) → ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2; внеклеточный сигнал-регулируемая киназа 1/2) → p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase; p38 митоген-активируемая протеинкиназа) → Raf (proto-oncogene serine/threonine-protein kinase; протоонкоген серин/треонин протеинкиназа); 3) PI-3K (phosphatidylinositol-3 kinase; фосфатидилинозитол-3-киназа) → AKT/PKB (protein kinase B; протеинкиназа B) → IKK (inhibitory kappa B kinase; ингибиторная каппа B-киназа) → CREB (cAMP response element-binding protein; cAMP ответный элемент-связывающий протеин) [7]. Идентификация ирисиновых рецепторов в ЦНС даст возможность определить их экспрессию в супрахиазматическом ядре и охарактеризовать специфические механизмы функциональной активности ирисина на уровне циркадианных часов.

Для понимания механизма реакций произвольной локомоторной активности, наблюдавшихся в ходе настоящего исследования, важно определить структуры головного мозга, опосредующие эффекты ирисина при интраназальном введении данного вещества. К сожалению, методика, применявшаяся в настоящей работе, не позволяет решить эту задачу. Хотя специальных исследований распределения ирисина в структурах головного мозга при интраназальном введении до сих пор не производилось, наиболее логичным и вероятным является предположение о непосредственном воздействии ирисина на нейроны супрахиазматического ядра. Такое предположение подтверждается результатами нашей предыдущей работы на переживающих срезах гипоталамуса крыс [19]. В этом исследовании значительная по численности популяция нейронов супрахиазматического ядра (37.9%) реагировала на аппликации 4 нМ ирисина, при этом в большинстве случаев наблюдался рост частоты спайковой активности, сопровождавшийся изменениями параметров спайкового кода.

Характеристика механизмов центральной активности ирисина осложняется его способностью к индукции экспрессии BDNF с собственным спектром эффектов последнего. Индукция экспрессии BDNF в различных отделах мозга, в частности в гиппокампе, была обнаружена в ответ на повышение периферической концентрации ирисина *in vivo*, а также в результате воздействия FNDC5/ирисина на первичную культуру нейронов гиппокампа и коры [10, 12, 42]. Напротив, нокдаун гена протеина FNDC5 у мышей приводил к резкому снижению экспрессии BDNF и нейронной дифференцировки стволовых клеток [43]. Существует гипотеза, согласно которой индукция экспрессии BDNF вследствие активации FNDC5-ирисиновой системы мозга является основным молекулярным механизмом стимуляции нейрогенеза при физической активности [44].

Известно о непосредственном участии BDNF в регуляции циркадианных ритмов. В исследовании на крысах был обнаружен циркадианный ритм экспрессии BDNF и соответствующей мРНК в супрахиазматическом ядре [45]. При этом максимальная экспрессия этого протеина зарегистрирована в середине субъективного ночного времени (ZT 16, ZT 20), тогда как максимальный уровень мРНК был обнаружен в самом начале субъективного дня (CT 0). Установлено, что циркадианный ритм экспрессии BDNF

в супрахиазматическом ядре зависит от спайковой активности нейронов, поскольку блокада натриевых каналов тетродотоксином приводит к исчезновению этого ритма [46]. У крыс в условиях постоянной темноты выраженный опережающий сдвиг свободно бегущего ритма произвольной локомоторной активности (бег в колесе) в ответ на часовое воздействие света на фоне хронической инфузии BDNF в супрахиазматическое ядро наблюдался лишь в тех случаях, когда световое воздействие производилось в середине субъективного дневного времени суток (ZT 6) [47]. Аналогичное воздействие в другие моменты циркадианного цикла (ZT 14 или ZT 22) не приводило к фазовым сдвигам ритма локомоторной активности. Таким образом, непосредственное воздействие BDNF на супрахиазматическое ядро вызывает появление чувствительности циркадианного осциллятора к световому воздействию в субъективное дневное время суток, когда эта чувствительность в отсутствие BDNF не проявляется [48]. Данный эффект BDNF не может, однако, объяснить результаты, полученные в настоящей работе, поскольку в ней опережающий сдвиг циркадианного ритма наблюдался в условиях постоянной темноты.

В электрофизиологическом исследовании *in vitro* [49] аппликации BDNF вызывали фазовые сдвиги циркадианного ритма спайковой активности нейронов супрахиазматического ядра мышей лишь в тех случаях, когда воздействие производилось в субъективное ночное время суток: аппликации в ZT 16 приводили к сдвигу ритма в сторону запаздывания, тогда как аппликации в ZT 22 вызывали опережающий фазовый сдвиг циркадианного ритма. Однако, поскольку фазовые сдвиги ритма циркадианного осциллятора проявлялись при воздействии BDNF в субъективное ночное время суток, данный механизм не может объяснить результаты настоящей работы *in vivo*, в которой опережающий сдвиг циркадианного ритма локомоторной активности возникал при воздействии ирисина в середине субъективного дневного времени. Таким образом, предположение о том, что наблюдавшийся в настоящей работе опережающий фазовый сдвиг поведенческого циркадианного ритма после введения ирисина мог быть опосредован индуцированной им экспрессией BDNF, представляется маловероятным.

Также маловероятным выглядит предположение о возможном участии нейропептида Y в реализации эффектов ирисина, наблюдавшихся в настоящей работе. Экспрессия этого пептида в гипоталамусе грызунов повышалась после длительной 7-дневной интрацеребровентрикулярной инфузии [50] и после ежедневного 14-суточного внутрибрюшинного введения ирисина [42], тогда как более кратковременное, 24-часовое, введение ирисина непосредственно в гипоталамус крыс не оказывало влияния на экспрессию нейропептида Y [31]. С учетом результатов этих исследований возможность стимуляции экспрессии нейропептида Y в области супрахиазматического ядра под влиянием трехкратного интраназального введения ирисина в настоящей работе выглядит крайне сомнительной. Кроме этого, в нашем предыдущем исследовании [51] было продемонстрировано, что аналогичное трехкратное интраназальное введение нейропептида Y вызывает опережающий сдвиг циркадианного ритма локомоторной активности лишь в тех случаях, когда вещество вводится в конце проецированного темного времени суток (ZT 22), но не в середине проецированного светлого периода, как в настоящей работе.

Одним из обсуждаемых аспектов центральной активности ирисина является его возможное участие в регуляции пищевого поведения, вследствие чего необходимо оценить вероятность связи изменений локомоторной активности, наблюдавшихся в настоящей работе, с изменениями потребления пищи. Действительно, в некоторых исследованиях с интрацеребровентрикулярной инфузией [50] и микроинъекциями ирисина в аркуатное ядро гипоталамуса крыс [13] обнаруживалось изменение потребления пищи, однако эти результаты выглядят неоднозначно, поскольку в первой работе потребление пищи возрастало, а во второй – снижалось. В настоящей работе после трехкратного интраназального введения ирисина не было обнаружено изменений

пищевого поведения животных, в связи с чем вероятность того, что наблюдавшиеся реакции локомоторной активности на воздействие ирисина обусловлены первичными изменениями пищевого поведения, выглядит минимальной.

Итак, результаты настоящей работы, выполненной на крысах, впервые демонстрируют, что в отсутствие основного физиологического времязадателя – циклической афферентации от фоторецепторов сетчатки, миокин ирисин способен выполнять роль фактора нефотической синхронизации циркадианного осциллятора, что нашло выражение в опережающем фазовом сдвиге поведенческого ритма локомоторной активности в специфический период циркадианного цикла – в середине проецированного светлого времени суток. Эти результаты являются экспериментальным подтверждением предполагаемой роли эндогенного ирисина как фактора нефотической синхронизации циркадианных часов супрахиазматического ядра в соответствии с суточным режимом мышечной активности в рамках функциональной оси “мышцы – мозг”.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея и концепция работы (А. Н. И.), планирование эксперимента (А. Н. И., Е. М. И.), сбор данных (А. Н. И., С. И. П., Т. С. И., А. Т. К.), обработка данных (А. Н. И., Е. М. И., А. А. И., С. И. П.), написание и редактирование манускрипта (А. Н. И., Е. М. И., А. А. И.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 21-25-00152).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по биоэтике Естественнонаучного института Самарского национального исследовательского университета им. акад. С.П. Королева (протокол № 1 от 17.01.2022 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M* (2018) Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Rev Neurosci* 19: 273–278.
<https://doi.org/10.1038/s41583-018-0026-z>
2. *Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M* (2019) The mammalian circadian timing system and the suprachiasmatic nucleus as its pacemaker. *Biology* 8: 13.
<https://doi.org/10.3390/biology8010013>
3. *Ashton A, Foster RG, Jagannath A* (2022) Photic entrainment of the circadian system. *Int J Mol Sci* 23: 729.
<https://doi.org/10.3390/ijms23020729>
4. *Weinert D, Gubin D* (2022) The impact of physical activity on the circadian system: Benefits for health, performance and wellbeing. *Appl Sci* 12: 9220.
<https://doi.org/10.3390/app12189220>
5. *Tahara Y, Aoyama S, Shibata S* (2017) The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci* 67: 1–10.
<https://doi.org/10.1007/s12576-016-0450-7>

6. *Zsuga J, More CE, Erdei T, Papp C, Harsanyi S, Gesztelyi R* (2018) Blind spot for sedentarism: Redefining the disease of physical inactivity in view of circadian system and the irisin/BDNF axis. *Front Neurol* 9: 818.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00818>
7. *Inyushkin AN, Poletaev VS, Inyushkina EM, Kalberdin IS, Inyushkin AA* (2024) Irisin/BDNF signaling in the muscle-brain axis and circadian system: A review. *J Biomed Res* 38: 1–16.
<https://doi.org/10.7555/JBR.37.20230133>
8. *Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Bostrom EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Hojlund K, Gygi S, Spiegelman BM* (2012) A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature* 481(7382): 463–468.
<https://doi.org/10.1038/nature10777>
9. *Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, Xu H* (2022) Role of irisin in physiology and pathology. *Front Endocrinol* 13: 962968.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.962968>
10. *Wrann CD* (2015) FNDC5/irisin – their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. *Brain Plast* 1: 55–61.
<https://doi.org/10.3233/BPL-150019>
11. *Farshbaf MJ, Alvina K* (2021) Multiple roles in neuroprotection for the exercise derived myokine irisin. *Front Aging Neurosci* 13: 649929.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.649929>
12. *Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM* (2013) Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab* 18: 649–659.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>
13. *Ferrante C, Orlando G, Recinella L, Leone S, Chiavaroli A, Di Nisio C, Shohreh R, Manippa F, Ricciuti A, Vacca M, Brunetti L* (2016) Central inhibitory effects on feeding induced by the adipomyokine irisin. *Eur J Pharmacol* 791: 389–394.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.09.011>
14. *Wahab, F., Khan, I. U., Polo, R., Zubair, H., Drummer, C., Shahab, M., Behr R* (2019) Irisin in the primate hypothalamus and its effect on GnRH in vitro. *J Endocrinol* 241: 175–187.
<https://doi.org/10.1530/JOE-18-0574>
15. *Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA, Rudayni HA, Al-Zharani M, Ahmad F, Islam A* (2022) FNDC5/irisin: Physiology and pathophysiology. *Molecules* 27: 1118.
<https://doi.org/10.3390/molecules27031118>
16. *Paoletti I, Coccorello R* (2024) Irisin: A multifaceted hormone bridging exercise and disease pathophysiology. *Int J Mol Sci* 25: 13480.
<https://doi.org/10.3390/ijms252413480>
17. *Yamanaka Y, Hashimoto S, Tanahashi Y, Nishide S, Honma S, Honma K* (2010) Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298: R681–R691.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00345.2009>
18. *Hughes ATL, Samuels RE, Bano-Otalora B, Belle MDC, Wegner S, Guilding C, Northeast RC, Loudon ASI, Gigg J, Piggins HD* (2021) Timed daily exercise remodels circadian rhythms in mice. *Commun Biol* 4: 761.
<https://doi.org/10.1038/s42003-021-02239-2>
19. *Inyushkin AN, Inyushkina EM, Pavlenko SI, Isakova TS, Konashenkova AT, Romanova ID, Zainulin RA, Inyushkin AA* (2023) The effects of irisin on firing activity and spike coding in the rat suprachiasmatic nucleus. *Curr Top Pept Protein Res* 24: 85–93.
20. *Jud C, Schmutz I, Hampf G, Oster H, Albrecht U* (2005) A guideline for analyzing circadian wheel-running behavior in rodents under different lighting conditions. *Biol Proced Online* 7: 101–116.
<https://doi.org/10.1251/bpo109>
21. *Fukuhara C, Aguzzi J, Bullock N, Tosini G* (2005) Effect of long-term exposure to constant dim light on the circadian system of rats. *Neurosignals* 14: 117–125.
<https://doi.org/10.1159/000086294>
22. *Mrosovsky N* (1996) Locomotor activity and non-photic influences on circadian clocks. *Biol Rev Cam Philos Soc* 71: 343–372.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-185x.1996.tb01278.x>
23. *Wang Y, Tian M, Tan J, Pei X, Lu C, Xin Y, Deng S, Zhao F, Gao Y, Gong Y* (2022) Irisin ameliorates neuroinflammation and neuronal apoptosis through integrin α V β 5/AMPK signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice. *J Neuroinflammation* 19: 82.
<https://doi.org/10.1186/s12974-022-02438-6>

24. Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhang R, Li Z, Chai B, Li J, Chen E, Mulholland M (2015) Irisin: A myokine with locomotor activity. *Neurosci Lett* 595: 7–11.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.069>.
25. Siteneski A, Cunha MP, Lieberknecht V, Pazini FL, Gruhn K, Brocardo PS, Rodrigues ALS (2018) Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 84: 294–303.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.004>
26. Ozdemir-Kumral ZN, Akgun T, Hasim C, Hasim C, Ulusoy E, Kalpakcioglu MK, Yuksel MF, Okumus T, Us Z, Akakin D, Yuksel M, Goren Z, Yegen BC (2024) Intracerebroventricular administration of the exercise hormone irisin or acute strenuous exercise alleviates epileptic seizure-induced neuroinflammation and improves memory dysfunction in rats. *BMC Neurosci* 25: 36.
<https://doi.org/10.1186/s12868-024-00884-x>
27. Wang S, Pan J (2016) Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 474: 22–28.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.047>
28. Borisov A, Blagov A, Inyushkin A (2020) Development of tools for processing and analysis of observational data on the activity of laboratory animals. *CEUR Workshop Proc* 2667: 171–174.
29. Chen Y, Zhang C, Huang Y, Ma Y, Song Q, Chen H, Jiang G, Gao X (2024) Intranasal drug delivery: The interaction between nanoparticles and the nose-to-brain pathway. *Adv Drug Deliv Rev* 207: 115197.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115196>
30. Kisku A, Nishad A, Agrawal S, Paliwal R, Datusalia AK, Gupta G, Singh SK, Dua K, Sulakhiya K (2024) Recent developments in intranasal drug delivery of nanomedicines for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Front Med* 11: 1463976.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1463976>
31. Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH (2010) Intranasal delivery to the central nervous system: Mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci* 99: 1654–1673.
<https://doi.org/10.1002/jps.21924>
32. Serova LI, Tillinger A, Alaluf LG, Laukova M, Keegan K, Sabban EL (2013) Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. *Neuroscience* 236: 298–312.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.040>
33. Laukova M, Alaluf LG, Serova LI, Arango V, Sabban EL (2014) Early intervention with intranasal NPY prevents single prolonged stress-triggered impairments in hypothalamus and ventral hippocampus in male rats. *Endocrinology* 155(10): 3920–3933.
<https://doi.org/10.1210/en.2014-1192>
34. Miyazaki T, Hashimoto S, Masubuchi S, Honma S, Honma K (2001) Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R197e205.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.281.1.R197>
35. Youngstedt SD, Elliott JA, Kripke DF (2019) Human circadian phase–response curves for exercise. *J Physiol* 597: 2253–2268.
<https://doi.org/10.1113/JP276943>
36. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, Zhou C, Chou J, Parkman VA, Novick SJ, Strutzenberg TS, Pascal BD, Le PT, Brooks DJ, Roche AM, Gerber KK, Mattheis L, Chen W, Tu H, Bouxsein ML, Griffin PR, Baron R, Rosen CJ, Bonewald LF, Spiegelman BM (2018) Irisin mediates effects on bone and fat via α V integrin receptors. *Cell* 175: 1756–1768. e17.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.025>
37. Bi J, Zhang J, Ren Y, Du Z, Li T, Wang T, Zhang L, Wang M, Wu Z, Lv Y, Wu R (2020) Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin α V β 5 receptor. *J Cell Mol Med* 24: 996–1009.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.14811>
38. Oguri Y, Shinoda K, Kim H, Alba DL, Bolus WR, Wang Q, Brown Z, Pradhan RN, Tajima K, Yoneshiro T, Ikeda K, Chen Y, Cheang RT, Tsujino K, Kim CR, Greiner VJ, Datta R, Yang CD, Atabai K, McManus MT, Koliwad SK, Spiegelman BM, Kajimura S (2020) CD81 controls beige fat progenitor cell growth and energy balance via FAK signaling. *Cell* 182: 563–577. e20.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.021>
39. Estell EG, Le PT, Vegting Y, Kim H, Wrann C, Bouxsein ML, Nagano K, Baron R, Spiegelman BM, Rosen CJ (2020) Irisin directly stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and in vivo. *eLife* 9: e58172.
<https://doi.org/10.7554/eLife.58172>

40. Decourt C, Evans MC, Inglis MA, Anderson GM (2023) Central irisin signaling is required for normal timing of puberty in female mice. *Endocrinology* 164: bqac208.
<https://doi.org/10.1210/endocr/bqac208>
41. Pesce M, La Fratta I, Paolucci T, Grilli A, Patruno A, Agostini F, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M, Invernizzi M, de Sire A (2021) From exercise to cognitive performance: Role of irisin. *Appl Sci* 11: 7120.
<https://doi.org/10.3390/app11157120>
42. Natalicchio A, Marrano N, Biondi G, Dipaola L, Spagnuolo R, Cignarelli A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F (2020) Irisin increases the expression of anorexigenic and neurotrophic genes in mouse brain. *Diabetes Metab Res Rev* 36: e3238.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3238>
43. Hashemi MS, Ghaedi K, Salamian A, Karbalaie K, Emadi-Baygi M, Tanhaei S, M H Nasr-Esfahani MH, Baharvand H (2013) Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience* 231: 296–304.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.041>
44. Belyiranli M, Okudan N, Kabak B, Erdogan M, Karanfilci M (2016) The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes. *Phys Sportsmed* 44: 290–296.
<https://doi.org/10.1080/00913847.2016.1196125>
45. Liang FQ, Walline R, Earnest D (1998) Circadian rhythm of brain-derived neurotrophic factor in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett* 242: 89–92.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00062-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00062-7)
46. Baba K, Ono D, Honma S, Honma K (2008) A TTX-sensitive local circuit is involved in the expression of PK2 and BDNF circadian rhythms in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci* 27: 909–916.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06053.x>
47. Liang FQ, Allen G, Earnest D (2000) Role of brain-derived neurotrophic factor in the circadian regulation of the suprachiasmatic pacemaker by light. *J Neurosci* 20: 2978–2987.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-08-02978.2000>
48. Takahashi JS, DeCoursey PJ, Bauman L, Menaker M (1984) Spectral sensitivity of a novel photoreceptive system mediating entrainment of mammalian circadian rhythms. *Nature* 308: 186–188.
<https://doi.org/10.1038/308186a0>
49. Michel S, Clark JP, Ding JM, Colwell CS (2006) Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin receptors modulate glutamate-induced phase shifts of the suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci* 24: 1109–1116.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04972.x>
50. Tekin S, Erden Y, Ozyalin F, Cigremis Y, Colak C, Sandal S (2017) The effects of intracerebroventricular infusion of irisin on feeding behaviour in rats. *Neurosci Lett* 645: 25–32.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.066>
51. Петрова АА, Инюшкин АН (2017) Влияние нейропептида Y на поведенческий циркадианный ритм локомоторной активности крыс. *Журн высш нервн деят* 67: 786–801. [Petrova AA, Inyushkin AN (2017) Effects of neuropeptide Y on the behavioral circadian rhythm of the locomotor activity in rats. *J High Nerv Act* 67: 786–801. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.7868/S0044467718010082>

Effect of the Myokine Irisin on Circadian Rhythm of Voluntary Locomotor Activity in Rats

A. N. Inyushkin^{a,*}, S. I. Pavlenko^a, T. S. Isakova^a, A. T. Konashenkova^a,
E. M. Inyushkina^a, and A. A. Inyushkin^a

^aSamara National Research University, Samara, Russia

*e-mail: ainyushkin@mail.ru

The endogenous circadian oscillator located in the suprachiasmatic nucleus of mammals, generates its own rhythm, the period of which usually does not correspond exactly to the 24h-duration of the day, and therefore needs to be synchronised with the geophysical daily rhythm of the surrounding world. Within one of the most important non-photic mechanisms of synchronisation of the circadian clock, their entrainment is based on information about the schedule and intensity of physical activity. The role of the key molecular synchronising factor in this mechanism is attributed to the myokine irisin however, the effects of irisin on the behavioural circadian rhythms remain unexplored. In the present work, the effect of three-time intranasal administration of 0.5 µg irisin under constant darkness at different projected moments of three consecutive daily cycles (ZT 2, ZT 6, ZT 10, ZT 14, ZT 18 and ZT 22) on the circadian rhythm of voluntary locomotor activity in a running wheel was studied for the first time in experiments on male Wistar rats. The administration of irisin at ZT 6 induced a statistically significant advanced phase shift of the rhythm acrophase median of 0.60 hours ($p < 0.05$), accompanied by a decrease in gross locomotor activity by 1666-wheel revolutions per day ($p < 0.05$). Intranasal administration of irisin at any other moment of the projected daily cycle did not lead to statistically significant phase shift in circadian rhythm or change in total locomotor activity. Irisin did not induce changes in the circadian rhythm period regardless of the time of administration. The obtained results are an experimental confirmation of the role of endogenous irisin as a factor of non-photic synchronization of circadian clock of the suprachiasmatic nucleus, manifested itself in the absence of the main physiological timekeeper – cyclic afferentation from the retinal photoreceptors, in accordance with the daily schedule and intensity of muscle activity within the functional axis “muscles-brain”.

Keywords: circadian rhythms, voluntary locomotor activity, wheel running, myokine irisin