

VPLYV KOMBINOVANEJ INTERVENCIE (OMEGA-3 MASTNÉ KYSELINY A CVIČENIE) NA MARKERY SARKOPÉIE A HLADINY IRIZÍNU A BDNF U DOSPELÝCH A STARÝCH POTKANOV

Effect of a combined intervention (omega-3 fatty acids and exercise) on sarcopenia markers and levels of irisin and BDNF in adult and aged rats

Lívia GAJDOŠOVÁ¹, Barbora KATRENČÍKOVÁ¹, Zuzana PADUCHOVÁ¹, Mária CHOMOVÁ¹, Martina HORVÁTHOVÁ¹, Lucia ANDREZÁLOVÁ¹, Zuzana ORSZÁGHOVÁ¹, Oľga ULIČNÁ², Jana MUCHOVÁ¹

¹Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, prednosta prof. MUDr. L. Turecký, CSc.

²Farmakobiochemické laboratórium III. internej kliniky, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, prednosta doc. MUDr. M. Szántová, PhD.

ABSTRAKT

Úvod: Starnutie je sprevádzané rôznymi degeneratívnymi zmenami v tele, medzi ktoré patrí aj sarkopéia, ktorá je charakterizovaná ako úbytok svalovej hmoty a funkcie. Nezdravé stravovacie návyky a nedostatok fyzickej aktivity sú kľúčovými faktormi, ktoré prispievajú k zvýšenej chorobnosti počas starnutia.

Súbor a metódy: Samce potkanov kmeňa Wistar v dvoch vekových kategóriách (4 - 5 mesiacov a 23 - 24 mesiacov) sme rozdelili do štyroch skupín: C7 (kontrolná skupina), EX (cvičiacca skupina), O1EX (kombinácia cvičenia a omega-3 mastných kyselín (om-3 MK) v dávke 160 mg/kg) a O2EX (kombinácia cvičenia a om-3 MK v dávke 320 mg/kg). Cvičebný program sa realizoval na bežeckom páse pre potkany. Intervencia trvala celkovo 7 týždňov, pričom prvé 3 týždne prebiehala suplementácia om-3 MK a nasledujúce 4 týždne kombinovaná intervencia s cvičením. Stanovili sme markery sarkopéie v plazme a vo svalu m. gastrocnemius a tiež hladiny cvičením indukovaných markerov (irisín, BDNF) v plazme a mozgu (kortex, hipokampus) potkanov.

Výsledky: Naše výsledky ukázali, že staré potkany nemajú zmenené markery sarkopéie v plazme, majú však nižšie hladiny irizínu v hipokampe. Cvičenie zvýšilo hladinu folistatínu v m. gastrocnemius u dospelých potkanov. Nižšia dávka om-3 MK v kombinácii s cvičením zvýšila hladiny irizínu v plazme a folistatínu v m. gastrocnemius, znížila však hladiny irizínu v kortexe a hipokampe dospelých potkanov, kým u starých potkanov znížila hladiny BDNF v plazme. Vyššia dávka om-3 MK v kombinácii s cvičením spôsobila zvýšenie hladiny myostatínu v plazme dospelých potkanov, znížila však hladiny myostatínu a folistatínu v m. gastrocnemius starých potkanov.

Záver: Výsledky našej štúdie naznačujú, že kombinovaná intervencia môže pozitívne ovplyvniť markery sarkopéie u sta-

Abstract

Introduction: Aging is accompanied by various degenerative changes in the body, including sarcopenia, which is characterized as a loss of muscle mass and function. Unhealthy eating habits and lack of physical activity are key factors that contribute to increased morbidity during aging.

Methodology: Male Wistar rats in two age categories (4-5 months and 23-24 months old) were divided into four groups: C7 (control group), EX (exercise group), O1EX (combination of exercise and omega-3 fatty acids at a dose of 160 mg/kg), and O2EX (combination of exercise and omega-3 fatty acids at a dose of 320 mg/kg). The exercise program for the rats was performed on a treadmill. The intervention lasted a total of 7 weeks, with omega-3 fatty acid supplementation for the first 3 weeks and a combined intervention with exercise for the following 4 weeks. We determined sarcopenia-related markers in plasma and m. gastrocnemius and the levels of exercise-induced markers in the plasma and the brain (cortex, hippocampus) of the rats.

Results: Our results showed that aged rats do not have altered markers of sarcopenia in plasma, but have lower levels of irisin in the hippocampus. Exercise increased the level of follistatin in m.gastrocnemius in adult rats. A lower dose of omega-3 fatty acids in combination with exercise increased the levels of irisin in plasma and follistatin in m. gastrocnemius, decreased irisin levels in the cortex and hippocampus of adult rats, while it decreased plasma BDNF in aged rats. A higher dose of om-3 MK in combination with exercise caused an increase in myostatin levels in the plasma of adult rats but decreased the levels of myostatin and follistatin in m. gastrocnemius of aged rats.

Conclusion: The results of our study suggest that the combined intervention can positively affect sarcopenia markers in aged rats, but we did not observe its positive effect on irisin

rých potkanov, nezaznamenali sme však jej pozitívny vplyv na hladiny irizínu a BDNF. Na určenie optimálnej dávky om-3 MK a typu cvičenia pre prevenciu a liečbu sarkopénie a ovplyvnenie hladín cvičením indukovaných markerov, ktoré majú úlohu v zdravom starnutí mozgu, je potrebné uskutočniť ďalšie štúdie (tab. 3, lit. 75). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.
KLÚČOVÉ SLOVÁ: starnutie, omega-3 mastné kyseliny, cvičenie, myokíny, sarkopénia.
Lek Obz 2024, 73 (7): 228-235

and BDNF levels. Further studies are needed to determine the optimal dose of omega-3 fatty acids and type of exercise for the prevention and treatment of sarcopenia and for the influence of the levels of exercise-induced markers that play a role in healthy brain aging (Tab. 3, Ref. 75). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.
KEY WORDS: aging, omega-3 fatty acids, exercise, myokines, sarcopenia.
Lek Obz 2024, 73 (7): 228-235

Úvod

Sarkopénia, degeneratívny úbytok svalovej hmoty a sily (1), má významný dopad na zníženie kvality života počas starnutia (2). Najvýraznejší pokles svalovej hmoty sa pozoruje po 50. roku života, pričom celkový úbytok svalovej hmoty môže do dosiahnutia veku 80 rokov predstavovať až 42 % (3). Prevencia a liečba svalovej atrofie si vyžadujú fyzickú aktivitu a úpravu stravovania, pričom sa odporúča tieto opatrenia implementovať pred dosiahnutím veku 50 rokov (1).

Mechanizmus atrofických spúšťačov špecifických pre svalové vlákno nie je dosiaľ objasnený (1). Predpokladá sa, že zvýšená expresia myostatínu – negatívneho regulátora rastu svalov prispieva k úbytku svalov za patologických stavov, ako je sarkopénia (4). Folistatín, endogénne exprimovaný inhibítor myostatínu, zmiernuje potlačenie signalizácie Akt/mTOR naviazaním sa na myostatín, čo podporuje hypertrofiu kostrového svalstva. Folistatín môže pôsobiť ako potenciálny terapeutický prostriedok na zmiernenie škodlivých účinkov svalového úbytku (5). IGF-1 (inzulínu podobný rastový faktor 1) je kľúčovým faktorom v regulácii rastu a regenerácie svalov. Je známy svojou schopnosťou stimulovať proteosyntézu a inhibovať proteolýzu, čo vedie k svalovému rastu (6). Reguluje transkripčný faktor FOXO3, ktorý je zodpovedný za proteínovú homeostázu vo svaloch. Nižšie hladiny IGF-1 zvyšujú aktivitu FOXO3, ktorý indukuje expresiu dvoch svalovo špecifických ubikvitín ligáz (atrogín-1 a Murf-1) prostredníctvom PI3K/AKT dráhy (7).

Počas cvičenia dochádza z kostrového svalstva k uvoľňovaniu hormónu, ktorý sa nazýva irizín (8). Podporuje rast a vývoj kostrového svalu, zlepšuje jeho funkcie a bráni atrofii svalov (9). Jeho hladina v plazme sa zvyšuje po akútnom (10) aj dlhodobom cvičení (11). Irizín môže tiež pozitívne ovplyvniť kognitívne funkcie mozgu cez expresiu BDNF (mozgového neurotrofického faktora) v hipokampe (12 – 15). S pribúdajúcim vekom hladiny irizínu klesajú, čo je spojené s rozvojom rôznych ochorení, vrátane neurodegeneratívnych (16). Preto je irizín v súčasnosti študovaný ako potenciálny mediátor pozitívnych účinkov cvičenia na zdravie mozgu (14, 15, 17).

BDNF je proteín, ktorý podporuje prežitie existujúcich neurónov a stimuluje rast a diferenciaciu nových neurónov a synáps. Fyzická aktivita významne zvyšuje hladinu plazmatického BDNF, pričom až 80 % BDNF v plazme pochádza z mozgu (18). Pravidelná fyzická aktivita vedie k väčším objemom subkortikálnej šedej

hmoty (19), pričom BDNF prostredníctvom svojich neuroprotektívnych účinkov zlepšuje behaviorálne funkcie (20, 21). Nižšie hladiny BDNF v plazme pozitívne korelujú so zvýšeným indexom sarkopénie, čo naznačuje jeho potenciálnu úlohu pri včasnej diagnostike a/alebo hodnotení sarkopénie (22).

Medzinárodná pracovná skupina (IWG) zdôraznila kľúčovú úlohu výživy pri prevencii a liečbe sarkopénie (23). Odporúča najmä začlenenie „zdravšej“ kvalitnej stravy bohatej na bielkoviny, vitamín D, antioxidanty a polynenasýtené mastné kyseliny, ako aj cvičenia, ktoré vysiela anabolický stimul pre syntézu bielkovín (23, 24).

Omega-3 mastné kyseliny (om-3 MK), najmä kyselina eikosapentaénová (EPA) a dokosahexaénová (DHA) môžu pozitívne ovplyvniť syntézu svalov v reakcii na anabolické podnety a zmiernovať anabolickú rezistenciu spojenú so starnutím (25). Hladina om-3 MK v strave nepriamo koreluje s prítomnosťou sarkopénie (26). Suplementácia om-3 MK môže prispieť k zlepšeniu zdravia svalov prostredníctvom protizápalových účinkov, zvýšenej expresie mechanistického cieľa rapamycínového komplexu 1 (mTORC1), zníženého rozpadu bielkovín, zlepšenej funkcie mitochondrií, transportu aminokyselín a modulácie neuromuskulárnych spojení (25).

Materiál a metódy

Dizajn animálneho experimentu

V experimente boli použité samce potkanov Wistar (23 – 24 mesiacov, 500 – 600 g, n = 22), ktorých výsledky sa porovnávali so skupinou dospelých potkanov vo veku 4 – 5 mesiacov (n = 24). Potkany pochádzali z Ústavu experimentálnej farmakológie a toxikológie SAV, Oddelenie toxikológie a chovu laboratórnych zvierat, Dobrá Voda, Slovensko. Projekt bol schválený etickou komisiou Centra experimentálnej medicíny SAV a Štátnou potravinovou a veterinárnou správou SR (Ro. 3054-/2021-220). Všetky experimenty boli vykonané v súlade so smernicami EÚ (2010/63/EHP).

Pred začatím experimentu potkany podstúpili 10-dňovú karanténu, aby sa aklimatizovali a prebehol proces habituácie. Experimentálne zvieratá boli umiestnené v polykarbonátových kliečkach (50 x 36 x 19 cm) po troch, pričom mali *ad libitum* prístup k pitnej vode a štandardnému laboratórnemu krmivu (KKZ-P/M, reg. č. 6147). Prostredie zverinca bolo starostlivo kontrolované, pričom sa udržiavala stála teplota vzduchu $23 \pm 2^\circ\text{C}$, vlhkosť $55 \pm 5\%$ a 12-hodinový cyklus svetlo/tma.

Potkany boli náhodne rozdelené do 4 skupín (n = 6): skupina C7 - placebo denne počas 7 týždňov, skupina EX - placebo denne počas 3 týždňov, potom 4 týždne placebo + cvičenie, skupina O1EX - om-3 MK v dávke 160 mg/kg telesnej hmotnosti denne počas 3 týždňov, potom 4 týždne užívania om-3 MK v rovnakej dávke + cvičenie, skupina O2EX - om-3 MK v dávke 320 mg/kg telesnej hmotnosti denne počas 3 týždňov, potom 4 týždne užívania om-3 MK v rovnakej dávke + cvičenie.

Na realizáciu nutričnej intervencie sme podávali olej s om-3 MK v dvoch rôznych dávkach: 160 mg/kg telesnej hmotnosti a 320 mg/kg telesnej hmotnosti, perorálne prostredníctvom automatickej mikropipety s použitím jednorazových špičiek (Thermo Scientific™, č. 94300220). Olej bol zmesou dvoch rybiích olejov (Cultech Ltd., Port Talbot, Spojené kráľovstvo): DHA Finest Pure Fish Oil (Pharmax Ltd, Spojené kráľovstvo) a Finest Pure Fish Oil (Vega Nutritionals®, Spojené kráľovstvo) v pomere 1:1, čím sa dosiahol pomer DHA:EPA 1,5:1. Kontrolné skupiny dostávali placebo vo forme slnečnicového oleja.

Fyzická aktivita pozostávala z odstupňovaného aeróbného cvičenia strednej intenzity, ktoré sa realizovalo postupným zvyšovaním záťaže na motorizovanom bežecskom páse pre hlodavce (47300 Rodent Treadmill NG, Ugo Basile, Taliansko). Cvičenie prebiehalo počas 4 týždňov. Počas úvodného týždňa sa potkany aklimatizovali na cvičebný režim na rovine pri rýchlosti 10 m/min. V druhom týždni sa cvičebná záťaž zvýšila naklonením roviny na sklon 5° pri súčasnom zvýšení rýchlosti na 12 m/min. Počas posledných dvoch týždňov sa cvičebná záťaž zvýšila zvýšením sklonu na 10° pri zachovaní rýchlosti behu 12 m/min. Cvičenie sa vykonávalo v slabo osvetlenej miestnosti a potkany boli povzbudzované k behu pomocou jemných elektrických šokov. Cvičebný protokol bol založený na štúdií Roya a kol. (27).

Odber biologického materiálu

Po usmrtení zvierat sme do skúmavky s EDTA odobrali krv. Po centrifugácii (460 g, 7 min, 4 °C) sme odobrali plazmu, rozdelili na alikvóty a uskladnili pri -80 °C. Po odstránení kože hlavy sme z lebky vybrali mozog a oddelili od neho hipokampus a kortex. Sval (*m. gastrocnemius*) sme odpreparovali zo zadnej končatiny a všetky tkanivá sme následne odvážili, okamžite zmrazili v tekutom dusíku a uskladnili pri -80 °C.

Príprava tkanív

Z kortexu a hipokampu sme pripravili 9 % a 10 % homogenáty, a z *m. gastrocnemius* sme pripravili 20 % homogenáty. Získané homogenáty sme centrifugovali (10 000 g, 10 min, 4 °C), supernatant sme rozalíkvovali a uskladnili pri -80 °C do ďalšej analýzy.

Stanovenie markerov sarkopénie

Koncentráciu IGF-1 sme stanovili použitím komerčného kitu (MG100, R&D Systems, Inc USA). Koncentráciu

myostatínu (plazma, *m. gastrocnemius*) a folistatínu v *m. gastrocnemius* sme stanovili použitím komerčných kitov (DGDF80, R&D Systems, Inc USA, a CSB-E08507r, Cusabio, USA).

Stanovenie irizínu a BDNF

Koncentráciu irizínu a BDNF sme stanovili v plazme a mozgu (kortex a hipokampus) použitím komerčných kitov (MBS7205414, MyBioSource, Inc, USA, a DBNT00, R&D Systems, Inc USA).

Štatistická analýza

Na analýzu dát sme použili štatistický program StatsDirect® 3.0 (StatsDirect Sales, Sale, Cheshire, M33 3UY, UK). Výsledky uvádzame ako medián a kvartily (Q1 a Q3). Vplyv veku, diéty a kombinovanej intervencie v rámci skupín sme analyzovali pomocou Kruskalovho - Wallisovho testu s Conover-Iman post-hoc analýzou. Za štatisticky významné sme považovali hodnoty $p < 0,05$.

Výsledky

Vplyv veku

Vplyv veku na markery sarkopénie a cvičením indukované markery (irizín, BDNF) sumarizuje tabuľka 1, kde sme porovnali hodnoty zistené u dospelých (4 - 5 mesiacov) a starých (23 - 24 mesiacov) potkanov bez intervencie.

Z markerov sarkopénie sme pozorovali významný vplyv veku na zníženie koncentrácie myostatínu v plazme, pričom hladiny IGF-1, irizínu a BDNF sa v plazme významne nemenili. V tkanivách sme u starých potkanov zistili signifikantne vyššie hladiny folistatínu v *m. gastrocnemius* a významne nižšiu hladinu irizínu v hipokampe.

Vplyv intervencie na markery sarkopénie a hladiny irizínu a BDNF u dospelých potkanov

Fyzická aktivita (EX) významne zvýšila koncentráciu folistatínu v *m.gastrocnemius*. Vplyvom kombinovanej intervencie, kedy okrem fyzickej aktivity boli zvieratá denne suplementované nízkou dávkou om-3 MK (O1EX), sme pozorovali vyššiu koncentráciu irizínu v plazme, v kortexe a hipokampe však boli koncentrácie irizínu nižšie. Podobne ako v skupine EX sme aj v skupine O1EX zistili vyššie hodnoty folistatínu. Významný vplyv kombinovanej intervencie pri vyššej dávke om-3 MK (O2EX) sa prejavil vyššou hladinou myostatínu v plazme (tab. 2).

Vplyv intervencie na markery sarkopénie a hladiny irizínu a BDNF u starých potkanov

Pri kombinovanej intervencii sme v skupine O1EX pozorovali signifikantne nižšiu koncentráciu BDNF v plazme, pričom v skupine O2EX sme zistili zníženie hladiny myostatínu, ako aj folistatínu v *m. gastrocnemius* (tab. 3).

Tabuľka 1. Vplyv veku na markery sarkopénie a hladiny irizínu a BDNF.

Parameter	Dospelé potkany (n = 6)	Staré potkany (n = 6)	% zmena	p
<i>plazma</i>				
MYO (ng/g prot)	136,62 (125,40 - 139,80)	93,77 (82,70 - 102,22)	-31,36	0,0012
IGF-1 (ng/ml)	1167,07 (1112,99 - 1207,04)	1122,23 (993,75 - 1175,67)	-3,84	ns
IRI (µg/ml)	5,72 (5,64 - 6,13)	5,46 (5,41 - 5,65)	-4,54	ns
BDNF (pg/ml)	586,65 (467,95 - 682,78)	591,40 (511,30 - 718,10)	0,81	ns
<i>m. gastrocnemius</i>				
MYO (ng/g prot)	0,30 (0,25 - 0,38)	0,24 (0,23 - 0,43)	-20,00	ns
FOL (µg/g prot)	0,52 (0,39 - 0,55)	0,83 (0,80 - 0,84)	59,62	0,0002
<i>kortex</i>				
IRI (µg/g prot)	418,98 (407,38 - 448,53)	449,36 (390,79 - 567,45)	7,25	ns
BDNF (ng/g prot)	554,90 (466,00 - 769,75)	544,73 (473,06 - 571,10)	-1,83	ns
<i>hipokampus</i>				
IRI (µg/g prot)	647,87 (642,77 - 729,82)	463,32 (444,91 - 485,93)	-28,49	0,0001
BDNF (ng/g prot)	2981,61 (2787,81 - 3150,94)	2915,18 (2610,83 - 2955,38)	-2,23	ns

Dáta sú vyjadrené ako medián a medzikvartilové rozpätie (Q1 - Q3). Štatisticky významné hodnoty sú definované ako $p < 0,05$. MYO - myostatín; IGF-1 - inzulínu podobný rastový faktor 1; IRI - irizín; BDNF - mozgový neurotrofický faktor; FOL - folistatín; ns - nesignifikantné.

Tabuľka 2. Vplyv cvičenia a kombinovanej intervencie (cvičenie a om-3 MK) na markery sarkopénie a hladiny irizínu a BDNF u dospelých potkanov.

Parameter	EX (%) (n = 6)	O1EX (%) (n = 6)	O2EX (%) (n = 6)	p
<i>plazma</i>				
MYO	16,73	-6,27	25,21 ^x	*0,0319
IGF-1	6,90	-2,95	1,56	ns
IRI	9,97	10,14*	7,69	*0,0128
BDNF	9,86	-1,63	-26,91	ns
<i>m. gastrocnemius</i>				
MYO	13,33	-26,67	-20,00	ns
FOL	50,00 [•]	48,08*	7,69	•0,0005 *0,0013
<i>kortex</i>				
IRI	25,23	-30,73*	-5,16	*0,0363
BDNF	-15,16	-1,89	24,09	ns
<i>hipokampus</i>				
IRI	-8,20	-24,67*	-18,68	*0,0458
BDNF	-18,12	-27,61	-14,39	ns

Dáta sú vyjadrené ako % zmena v danej skupine oproti kontrole C7, pričom sa vychádza z hodnoty mediánu. Štatisticky významné hodnoty sú definované ako $p < 0,05$. MYO - myostatín; IGF-1 - inzulínu podobný rastový faktor 1; IRI - irizín; BDNF - mozgový neurotrofický faktor; FOL - folistatín; ns - nesignifikantné. ^x $p < 0,05$ EX vs. C7; [•] $p < 0,05$ O1EX vs. C7; ^{*} $p < 0,05$ O2EX vs. C7.

Tabuľka 3. Vplyv cvičenia a kombinovanej intervencie (om-3 MK a cvičenie) na markery sarkopénie a hladiny irizínu a BDNF u starých potkanov.

Parameter	EX (%) (n = 6)	O1EX (%) (n = 6)	O2EX (%) (n = 5)	p
<i>plazma</i>				
MYO	4,48	-17,68	6,79	ns
IGF-1	-8,26	6,31	0,81	ns
IRI	1,28	-10,44	4,58	ns
BDNF	-9,95	-28,54*	-26,07	*0,0483
<i>m. gastrocnemius</i>				
MYO	-20,83	-20,83	-12,50 ^x	*0,0377
FOL	-6,02	7,23	-20,48 ^x	*0,0359
<i>kortex</i>				
IRI	-12,89	51,79	19,64	ns
BDNF	-24,59	-35,46	-4,08	ns
<i>hipokampus</i>				
IRI	18,15	28,09	-21,82	ns
BDNF	-15,03	-6,84	-15,96	ns

Dáta sú vyjadrené ako % zmeny v danej skupine oproti kontrole C7, pričom sa vychádza z hodnoty mediánu. Štatisticky významné hodnoty sú definované ako $p < 0,05$. MYO - myostatín; IGF-1 - inzulínu podobný rastový faktor 1; IRI - irizín; BDNF - mozgový neurotrofický faktor; FOL - folistatín; ns - nesignifikantné. ^x $p < 0,05$ O1EX vs. C7; ^{*} $p < 0,05$ O2EX vs. C7.

Diskusia

V animálnom experimente sme zisťovali, ako sú vybrané parametre ovplyvnené starnutím a následne nás zaujímalo, či je možné tieto parametre u starých potkanov vo veku 23 - 24 mesiacov ovplyvniť cvičením alebo kombinovanou intervenciou (cvičenie a suplementácia om-3 MK). Stanovili sme markery sarkopénie v plazme (myostatín, IGF-1) a vo svaloch (myostatín a folistatín), ako aj hladiny cvičením indukovaných markerov v plazme, kortexe a hipokampe (irizín, BDNF).

Keďže sa predpokladá, že patogenéza sarkopénie súvisí so zmenami v pomere hladín anabolických a katabolických faktorov (28), zamerali sme sa na stanovenie hladín myostatínu a IGF-1. Myostatín je členom rodiny transformujúcich rastových faktorov (TGF) a pôsobí ako negatívny regulátor rastu svalov (29). Jeho zvýšená hladina je spojená so sarkopéniou a zvyšuje sa s vekom (28, 30). IGF-1, ktorý sa uvoľňuje počas cvičenia, pôsobí proti účinkom myostatínu (31). Je to hormón, ktorý má kľúčovú úlohu v anabolických procesoch, ako je modulácia (32) a regenerácia svalovej hmoty (6).

V našej štúdii sme v plazme starých potkanov zaznamenali nižšie hladiny myostatínu ako u dospelých, pričom sme nepozorovali žiadne signifikantné zmeny účinkom intervencií. Toto je v rozpore s výsledkami Kwona a kol. (33), ktorí zistili, že hladiny myostatínu sa znižujú pôsobením aeróbného, ako aj anaeróbného cvičenia, čo sa však v našom experimente nepotvrdilo u starých ani dospelých jedincov. Pri kombinovanej intervencii sme však u dospelých potkanov zistili, že kombinácia cvičenia s vyššou dávkou om-3 MK spôsobila významné zvýšenie hladín myostatínu v porovnaní

s kontrolnou skupinou. Na základe výsledkov môžeme povedať, že kombinovaná intervencia s om-3 MK môže v závislosti od dávky pozitívne ovplyvniť rast svalov u dospelých potkanov, a to zvýšením anabolickej odpovede na cvičenie (34).

Naše výsledky naznačujú, že hladiny IGF-1 v plazme neboli významne ovplyvnené ani vekom, ani našou intervenciou. Ascenzi a kol. (35) a Shanazari a kol. (36) však zistili zvýšenie hladín IGF-1 vplyvom cvičenia u potkanov kmeňa Wistar vo veku 23 mesiacov. Táto štúdia sa od našej líšila v dĺžke trvania (8 týždňov) a intenzite fyzickej aktivity (vysokointenzívne cvičenie s odporom), čo by mohlo vysvetliť, prečo sme v našej štúdii nepozorovali zmeny v hladinách IGF-1. Navyše súčasná suplementácia s om-3 MK nepreukázala žiadny vplyv na podporu fyzickej intervencie, a to aj napriek tomu, že sa predpokladá, že om-3 MK môžu pôsobiť na svaly anabolicky prostredníctvom aktivácie signálnej dráhy IGF-1/Akt/mTOR (37, 39). Tento efekt však nemusí ovplyvniť starý sval, ktorý má zníženú citlivosť na anabolické podnety (40, 41).

Ryan a Li (42) naznačili, že zvýšené hladiny myostatínu v kostrových svaloch môžu súvisieť s vekom indukovanou sarkopéniou. Naše výsledky nepreukázali napriek očakávaniu negatívny vplyv veku na koncentráciu myostatínu v *m. gastrocnemius*. Výsledky ostatných štúdií nie sú konzistentné. Baumann a kol. (43) zistili zvýšenú expresiu myostatínu v *m. gastrocnemius* u starých potkanov, výsledky Kawada a kol. (44) však preukázali, že obsah myostatínu v *m. gastrocnemius* sa u myši so zvyšujúcim sa vekom nezmenil. Vplyv cvičenia na bežekom páse sledovali Ko a kol. (45), pričom zistili, že cvičenie zvýšilo expresiu myostatínu vo svaloch starých potkanov. Významne nižšie hladiny myostatínu v porovnaní s kontrolnou skupinou sme pozorovali u starých potkanov v skupine s kombinovanou intervenciou s vyššou dávkou om-3 MK. Z výsledkov vyplýva, že kombinovaná intervencia – cvičenie s vyššou dávkou om-3 MK pozitívne vplyva na zníženie koncentrácie myostatínu vo svaloch starých potkanov.

Priamym regulátorom myostatínu je folistatín, ktorý je uvoľňovaný v reakcii na cvičenie (46). U starých potkanov sme zaznamenali signifikantne vyššie hladiny folistatínu v *m. gastrocnemius* v porovnaní s dospelými, čo vysvetľuje aj nižšie hladiny myostatínu v skupine starých potkanov. Om-3 MK môžu zvýšiť schopnosť svalu regenerovať sa aj prostredníctvom pozitívnej modulácie lokálnej aj systémovej zápalovej reakcie na svalové poranenie (47). Cvičenie a kombinovaná intervencia s nižšou dávkou om-3 MK, viedli u dospelých potkanov k zvýšeniu hladiny folistatínu, kým u starých potkanov viedla vyššia dávka om-3 MK k opačnému účinku. Na základe týchto výsledkov môžeme usúdiť, že cvičenie aj kombinovaná intervencia s nižšou dávkou om-3 MK majú potenciál zvyšovať koncentráciu folistatínu, a tým podporovať rast svalovej hmoty, ale len u dospelých potkanov.

Irizín je myokín, ktorý môže prechádzať hematoencefalickou bariérou, indukovať sekreciu BDNF v mozgu a podieľať sa tak na regulácii synaptickej plasticity (48).

Hladina irizínu v plazme vekom klesá (9, 10, 49), čo sme však v našej štúdii nepotvrdili. Viaceré štúdie zistili, že cvičenie zvyšuje hladiny irizínu u potkanov (50, 51) aj ľudí (11, 52), kým Kurdiová a kol. (53) a Ellefsen a kol. (54) tento účinok cvičenia na hladiny irizínu nepozorovali. Tieto rozdiely vo výsledkoch môžu byť spôsobené rôznymi faktormi, ako sú použitý experimentálny model, dizajn štúdie, typ a intenzita cvičenia (51). Niekoľko štúdií uviedlo, že k zvýšeniu hladín irizínu u myši (55, 56) aj potkanov (57) dochádza bezprostredne po cvičení, čo môže byť ďalším vysvetlením rozdielov vo výsledkoch jednotlivých štúdií, v závislosti od toho, v akom čase po cvičení bola hladina irizínu stanovená. Naše výsledky naznačujú, že kombinovaná intervencia s nižšou dávkou om-3 MK viedla u dospelých potkanov k zvýšeniu hladiny irizínu v plazme v porovnaní s kontrolnou skupinou. Toto zistenie je v protiklade s výsledkami Aslana a Sarikaya (51), ktorí u mladých potkanov (2 mesiace) kmeňa Wistar zistili zníženie hladiny irizínu v dôsledku kombinovanej intervencie (8 týždňov cvičenia v kombinácii so suplementáciou om-3 MK – 400 mg/kg).

V našom experimente sme sledovali hladiny irizínu v kortexe aj hipokampe. V kortexe sme nezistili vplyv veku, v hipokampe bola však hladina irizínu u starých potkanov významne nižšia. Kým v kortexe aj hipokampe dospelých potkanov sa hladina irizínu účinkom cvičenia nemenila, kombinovaná intervencia s nižšou dávkou om-3 MK u nich viedla k signifikantne nižším hladinám irizínu oproti kontrolnej skupine. Keďže irizín je myokín, ktorý sa uvoľňuje ako odpoveď na cvičenie a následne prechádza cez hematoencefalickú bariéru (58, 59), nie je úplne jasné, prečo sme nezaznamenali zvýšenie jeho koncentrácie v hipokampe v dôsledku cvičenia. Jedným z možných vysvetlení môže byť nedostatočná intenzita cvičenia alebo jeho krátka doba trvania. Zvýšenú sekreciu irizínu vplyvom cvičenia a v závislosti od jeho intenzity, frekvencie a dĺžky trvania pozorovali Zhang a kol. (9). U starých potkanov sme nepozorovali zmenu v hladine irizínu vplyvom veku ani intervencií.

Hladiny BDNF v plazme neboli u starých potkanov v porovnaní s dospelými významne zmenené. U starých potkanov sme však vplyvom kombinovanej intervencie spojennej s nižšou dávkou om-3 MK pozorovali signifikantne nižšie hladiny BDNF v porovnaní s kontrolnou skupinou. Podľa Pietrelliho a kol. (60) cvičenie potkanov na bežekom páse zvyšuje hladiny BDNF, čo vedie aj k zlepšeniu kognitívnych funkcií. Táto zmena však závisí aj od intenzity cvičenia (61). Na základe získaných výsledkov môžeme povedať, že intenzita cvičenia pravdepodobne nebola dostatočná na to, aby spôsobila zmeny v hladine cirkulujúceho BDNF u dospelých potkanov, pričom u starých potkanov mala kombinovaná intervencia s nižšou dávkou om-3 MK dokonca negatívny efekt na hladiny BDNF.

BDNF sa v najväčšom množstve vyskytuje v kortexe a hipokampe, o ktorých je známe, že riadia komplexné mozgové procesy vrátane pamäte a emócií (62, 63). Cvičenie zvyšuje expresiu BDNF v hipokampe (64), pri-

čom pozitívne účinky cvičenia priamo závisia od jeho intenzity (65, 66). Proces starnutia sa spája aj s poklesom hladín om-3 MK v týchto oblastiach mozgu (67). V našej štúdii sme nezistili pokles hladiny BDNF v kortexe starých potkanov, čo je v rozpore s výsledkami Katoh-Semba a kol. (68), ktorí pozorovali zníženie hladiny BDNF v kortexe starých potkanov, čo súviselo aj s poklesom kognitívnych funkcií (69). Zmenu v hladine BDNF s vekom sme nezistili ani v hipokampe, čo je v súlade s výsledkami Chiba a kol. (66). Nepozorovali sme ani žiadny vplyv intervencie na hladinu BDNF v kortexe a hipokampe potkanov oboch vekových kategórií. Om-3 MK v kombinovanej intervencii, oproti našim očakávaniam, pozitívne neovplyvnilo hladinu BDNF v hipokampe, a to ani napriek tomu, že na základe výsledkov niektorých štúdií samotná suplementácia s om-3 MK vedie v hipokampe k zvýšeniu hladiny tohto parametra (70, 71). Znížené hladiny BDNF v krvi, v kortexe aj hipokampe, sa podieľajú na patogenéze neurodegeneratívnych ochorení (72 – 75). Môžeme teda povedať, že u starých potkanov v našej štúdii nedochádzalo k patologickým neurodegeneratívnym procesom, ktoré súvisia so starnutím.

V závere možno konštatovať, že staré potkany majú zníženú hladinu myostatínu v plazme, zvýšenú hladinu follistatínu v *m. gastrocnemius* a nižšiu hladinu irizínu v hipokampe. Porovnávajúc výsledky u dospelých a starých potkanov môžeme vidieť, že kombinovaná intervencia (cvičenie a om-3 mastné kyseliny) má rôzne účinky v závislosti od veku zvierat. Tieto zistenia naznačujú, že vek zvierat môže ovplyvniť reakciu na cvičenie a om-3 MK. Tieto rozdiely v odpovedi na rôzne intervencie u dospelých a starých jedincov môžu byť dôležité pri vývoji stratégií pre zlepšenie zdravia a kondície u starších jedincov. Aby sme však lepšie pochopili tieto zistenia a mechanizmy, ktoré stoja za týmito účinkami, je potrebné vykonať ďalšie štúdie. Tieto by sa mali zamerať na určenie optimálnej dávky om-3 MK a na identifikáciu vhodnej intenzity a typu cvičenia, ktoré by efektívne pomohli v prevencii a liečbe sarkopénie a vekom indukovaného kognitívneho poškodenia a prispeli tak k podpore zdravého starnutia.*

*Štúdiá bola finančne podporená grantom VEGA 1/0583/21, UK/313/2021, UK/441/2022, a európskym programom Cezhraničnej spolupráce Interreg V-A Slovenská republika-Rakúsko V014 – NutriAging.

***Vyhlasenie:** Autori vyhlasujú, že všetky experimenty boli vykonané v súlade so smernicami EÚ (2010/63/EHP).

Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. WIEDMER P, JUNG T, CASTRO JP, et al. Sarcopenia – Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Res Rev* 2021, 65: 101200.
2. LARSSON L, DEGENS H, LI M, et al. Sarcopenia: Aging-related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev* 2019, 99 (1): 427 – 511.
3. CADE WT, YARASHESKI KE. Principles of Molecular Medicine: Metabolic and Molecular Aspects of Sarcopenia. Humana Press: Totowa 2006, 529 – 534.
4. SAKUMA K, AOI W, YAMAGUCHI A. Current understanding of sarcopenia: possible candidates modulating muscle mass. *Pflugers Arch* 2015, 467 (2): 213 – 229.
5. HAN X, MĚLLER LLV, DE GROOTE E, et al. Mechanisms involved in follistatin-induced hypertrophy and increased insulin action in skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019, 10 (6): 1241 – 1257.
6. YOSHIDA T, DELAFONTAINE P. Mechanisms of IGF-1-mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells* 2020, 9 (9): 1970.
7. GELLHAUS B, BÖKER KO, SCHILLING AF, et al. Therapeutic Consequences of Targeting the IGF-1/PI3K/AKT/FOXO3 Axis in Sarcopenia: A Narrative Review. *Cells* 2023, 12 (24): 2787.
8. RANA KS, PARARASA C, AFZAL I, et al. Plasma irisin is elevated in type 2 diabetes and is associated with increased E-selectin levels. *Cardiovasc Diabetol* 2017, 16 (1): 147.
9. ZHANG H, WU X, LIANG J, et al. Irisin, an exercise-induced bioactive peptide beneficial for health promotion during aging process. *Ageing Res Rev* 2022, 80: 101680.
10. LÖFFLER D, MÜLLER U, SCHEUERMANN K, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100 (4): 1289 – 1299.
11. JEDRYCHOWSKI MP, WRANN CD, PAULO JA, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab* 2015, 22: 734–740.
12. LOURENCO MV, FROZZA RL, De FREITAS GB, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med* 2019, 25 (1): 165 – 175.
13. SITENESKI A, CUNHA MP, 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018, 84: 294 – 303.
14. YOUNG MF, VALARIS S, WRANN CD. A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2019, 62 (2): 172 – 178.
15. KIM KY, KWAK S, HA J, et al. Loss of association between plasma irisin levels and cognition in Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 2022, 136: 105624.
16. ZHANG Y, ZHANG X, LIN S. Irisin: A bridge between exercise and neurological diseases. *Heliyon* 2022, 8 (12): e12352.
17. De FREITAS GB, LOURENCO MV, De FELICE FG. Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2020, 155 (6): 602 – 611.
18. SUGASINI D, YALAGALA PCR, SUBBIAH PV. Plasma BDNF is a more reliable biomarker than erythrocyte omega-3 index for the omega-3 fatty acid enrichment of brain. *Sci Rep* 2020, 10 (1): 10809.
19. YAMAMOTO M, WADA-ISOE K, YAMASHITA F, et al. Association between exercise habits and subcortical gray matter volumes in healthy elderly people: A population-based study in Japan. *eNeurologicalSci* 2017, 7: 1 – 6.
20. ERICKSON KI, MILLER DL, ROECKLEIN KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist* 2012, 18 (1): 82 – 97.
21. BELVIRANLI M, OKUDAN N. Voluntary, involuntary and forced exercises almost equally reverse behavioral impairment by regulating hippocampal neurotrophic factors and oxidative stress in expe-

- perimental Alzheimer's disease model. *Behav Brain Res* 2019, 364: 245 – 255.
22. KARIM A, IQBAL MS, MUHAMMAD T, et al. Evaluation of Sarcopenia Using Biomarkers of the Neuromuscular Junction in Parkinson's Disease. *J Mol Neurosci* 2022, 72 (4): 820 – 829.
23. ROBINSON SM, REGINSTER JY, RIZZOLI R, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clin Nutr* 2018, 37 (4): 1121 – 1132.
24. DENT E, MORLEY JE, CRUZ-JENTOFT AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging* 2018, 22 (10): 1148 – 1161.
25. THERDYOTHIN A, PHIPHOPHATSANEE N, et al. The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Sarcopenia: Mechanism of Action and Potential Efficacy. *Mar Drugs* 2023, 21 (7): 399.
26. ZHANG Y, GUO H, LIANG J, et al. Relationship Between Dietary Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids Level and Sarcopenia. A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Nutr* 2022, 8: 738083.
27. ROYA I, ASGHAR N, AZARBAYJANI A, et al. Evaluation of Effects of Oral Administration of Saffron Extract Combined with Moderate Aerobic Exercise on Glycemic Index and Lipid Profiles in Diabetic Rats. *Curre Res Diabetes Obes J* 2018, 8 (5): 555749.
28. WIDAJANTI N, SOELISTIJO S, HADI U, et al. Association between Sarcopenia and Insulin-Like Growth Factor-1, Myostatin, and Insulin Resistance in Elderly Patients Undergoing Hemodialysis. *J Aging Res* 2022, s. 1327332.
29. BACZEK J, SILKIEWICZ M, WOJSZEL ZB. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps. *Nutrients* 2020, 12 (8): 2401.
30. MANCINELLI R, CHECCAGLINI F, COSCIA F, et al. Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging. *Int J Mol Sci* 2021, 22 (16): 8520.
31. BILSKI J, PIERZCHALSKI P, SZCZEPANIK M, et al. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. *Cells* 2022, 11 (1): 160.
32. JIANG JJ, CHEN SM, CHEN J, et al. Serum IGF-1 levels are associated with sarcopenia in elderly men but not in elderly women. *Aging Clin Exp Res* 2022, 34 (10): 2465 – 2471.
33. KWON JH, MOON KM, MIN KW. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. *Healthcare (Basel)* 2020, 8 (4): 378.
34. LALIA AZ, DASARI S, ROBINSON MM, et al. Influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein metabolism and mitochondrial bioenergetics in older adults. *Aging (Albany NY)* 2017, 9 (4): 1096 – 1129.
35. ASCENZI F, BARBERI L, DOBROWOLNY G, et al. Effects of IGF-1 isoforms on muscle growth and sarcopenia. *Aging Cell* 2019, 18 (3): e12954.
36. SHANAZARI Z, FARAMARZI M, BANITALEBI E, et al. Effect of moderate and high-intensity endurance and resistance training on serum concentrations of MSTN and IGF-1 in old male Wistar rats. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2019, 38 (2): 20180066.
37. DUPONT J, DEDEYNE L, DALLE S, et al. The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2019, 31 (6): 825 – 836.
38. KANG D, PARK K, KIM D. Study of Therapeutic Effects of Losartan for Sarcopenia Based on the F344xBN Rat Aging Model. *In Vivo* 2022, 36 (6): 2740 – 2750.
39. ZHANG WB, MILMAN S. Looking at IGF-1 through the hourglass. *Aging (Albany NY)* 2022, 14 (16): 6379 – 6380.
40. WILKINSON DJ, PIASECKI M, ATHERTON PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev* 2018, 47: 123 – 132.
41. DALLE S, Van ROIE E, HIROUX C, et al. Omega-3 Supplementation Improves Isometric Strength But Not Muscle Anabolic and Catabolic Signaling in Response to Resistance Exercise in Healthy Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021, 76 (3): 406 – 414.
42. RYAN AS, LI G. Skeletal muscle myostatin gene expression and sarcopenia in overweight and obese middle-aged and older adults. *JCSM Clin Rep* 2021, 6 (4): 137 – 142.
43. BAUMANN AP, IBEUNJO C, GRASSER WA, et al. Myostatin expression in age and denervation induced skeletal muscle atrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003, 3 (1): 8 – 16.
44. KAWADA S, TACHI C, ISHII N. Content and localization of myostatin in mouse skeletal muscles during aging, mechanical unloading and reloading. *J Muscle Res Cell Motil* 2001, 22 (8): 627 – 633.
45. KO IG, JEONG JW, KIM YH, et al. Aerobic exercise affects myostatin expression in aged rat skeletal muscles: a possibility of antiaging effects of aerobic exercise related with pelvic floor muscle and urethral rhabdosphincter. *Int Neurourol J* 2014, 18 (2): 77 – 85.
46. ENNEQUIN G, SIRVENT P, WHITHAM M. Role of exercise-induced hepatokines in metabolic disorders. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019, 317 (1): E11 – E24.
47. JANNAS-VELA S, ESPINOSA A, CANDIA AA, et al. The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Lipid Mediators on Skeletal Muscle Regeneration: A Narrative Review. *Nutrients* 2023, 15 (4): 871.
48. PIGNATARO P, DICARLO M, ZERLOTIN R, et al. FNDC5/Irisin System in Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases: Update and Novel Perspective. *Int J Mol Sci* 2021, 22 (4): 1605.
49. HUH JY, MOUGIOS V, KABASAKALIS A, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99 (11): E2154 – E2161.
50. KHALAFI M, SHABKHIZ F, ALAMDARI KA, et al. Irisin response to two types of exercise training in type 2 diabetic male rats. *Arak Med University J* 2016, 19: 37 – 45.
51. ASLAN M, SARIKAYA M. The Effect of Long-Term Exercise Training with Omega-3 Fatty Acid Supplement on Serum Iris and Some Blood Parameters. *Med Sci* 2022, 26: ms360e2401.
52. KABASAKALIS A, NIKOLAIDIS S, TSALIS G, et al. Effects of sprint interval exercise dose and sex on circulating irisin and redox status markers in adolescent swimmers. *J Sports Sci* 2019, 37 (7): 827 – 832.
53. KURDIOVÁ T, BALÁŽ M, VICIAN M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on *Fndc5* gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol* 2014, 592 (5): 1091 – 1107.
54. ELLEFSEN S, VIKMOEN O, SLETTALRKKEN G, et al. Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women. *Eur J Appl Physiol* 2014, 114 (9): 1875 – 1888.
55. KUBO H, ASAI K, KOJIMA K, et al. Exercise Ameliorates Emphysema Of Cigarette Smoke-Induced COPD In Mice Through The Exercise-Irisin-Nrf2 Axis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019, 14: 2507 – 2516.

-
56. LI H, QIN S, LIANG Q, et al. Exercise Training Enhances Myocardial Mitophagy and Improves Cardiac Function via Irisin/FNDC5-PINK1/Parkin Pathway in MI Mice. *Biomedicines* 2021, 9 (6): 701.
57. TAVASSOLI H, HEIDARIANPOUR A, HEDAYATI M. The effects of resistance exercise training followed by de-training on irisin and some metabolic parameters in type 2 diabetic rat model. *Arch Physiol Biochem* 2022, 128 (1): 240 – 247.
58. JODEIRI FARSHBAF M, ALVIÑA K. Multiple Roles in Neuroprotection for the Exercise Derived Myokine Irisin. *Front Aging Neurosci* 2021, 13: 649929.
59. LIMA-FILHO R, FORTUNA JS, COZACHENCO D, et al. Brain FNDC5/Irisin Expression in Patients and Mouse Models of Major Depression. *eNeuro* 2023, 10 (2).
60. PIETRELLI A, MATKOVIĆ L, VACOTTO M, et al. Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2018b, 155: 528 – 542.
61. XU L, ZHU L, ZHU L, et al. Moderate Exercise Combined with Enriched Environment Enhances Learning and Memory through BDNF/TrkB Signaling Pathway in Rats. *Int J Environ Res Public Health* 2021, 18 (16): 8283.
62. BALANZÁ-MARTÍNEZ V, FRIES GR, COLPO GD, et al. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2011, 11 (7): 1029 – 1047.
63. NUMAKAWA T, ODAKA H. The Role of Neurotrophin Signaling in Age-Related Cognitive Decline and Cognitive Diseases. *Int J Mol Sci* 2022, 23 (14): 7726.
64. LIU PZ, NUSSLOCK R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci* 2018, 12: 52.
65. OTSUKA T, NISHII A, AMEMIYA S, et al. Effects of acute treadmill running at different intensities on activities of serotonin and corticotropin-releasing factor neurons, and anxiety and depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res* 2016, 298: 44–51.
66. CHIBA S, ASANO H, MORIYA S, et al. Bidirectional effects of voluntary exercise on the expression of Bdnf isoforms in the hippocampus of Hatano rat strains displaying different activity levels. *Neuropsychopharmacol Rep* 2023, 43 (1): 126 – 131.
67. FIRLAĞ M, KAMASZEWSKI M, ADAMEK D, et al. Long-term consumption of fish oil partially protects brain tissue from age-related neurodegeneration. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015, 69: 188 – 196.
68. KATOH-SEMBA R, SEMBA R, TAKEUCHI IK, et al. Age-related changes in levels of brain-derived neurotrophic factor in selected brain regions of rats, normal mice and senescence-accelerated mice: a comparison to those of nerve growth factor and neurotrophin-3. *Neurosci Res* 1998, 31 (3): 227 – 234.
69. OH H, LEWIS D, SIBILLE E. The Role of BDNF in Age-Dependent Changes of Excitatory and Inhibitory Synaptic Markers in the Human Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacol* 2016, 41 (13): 3080–3091.
70. WU A, YING Z, GOMEZ-PINILLA F. Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience* 2008, 155 (3): 751 – 759.
71. AGH F, MOHAMMADZADEH HONARVAR N, DJALALI M, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is increased by omega-3 fatty acids in coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled. *J Nutr Sci & Diet* 2016, 2 (1): 2 – 8.
72. BAWARI S, TEWARI D, ARGÜELLES S, et al. Targeting BDNF signaling by natural products: Novel synaptic repair therapeutics for neurodegeneration and behavior disorders. *Pharmacol Res* 2019, 148: 104458.
73. EYILETEN C, SHARIF L, WICIK Z, et al. The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol* 2021, 58 (1): 329 – 347.
74. IBRAHIM AM, CHAUHAN L, BHARDWAJ A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neurodegenerative Disorders. *Biomedicines* 2022, 10 (5): 1143.
75. CAMUSO S, CANTERINI S. Brain-derived neurotrophic factor in main neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res* 2023, 18 (3): 554 – 555.
- Do redakcie došlo 26. 2. 2024.
- Adresa pre korešpondenciu:**
Prof. RNDr. Jana Muchová, PhD.
Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LF UK
Sasinkova 2
811 08 Bratislava
E-mail: jana.muchova@fmed.uniba.sk