



Адипсин – подводя масштабные итоги

В.В. Салухов[✉], Я.Р. Лопатин, А.А. Минаков

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Адипсин – один из первых открытых адипокинов, гормонов, продуцируемых жировой тканью. Адипсин выполняет функцию регулятора углеводного и липидного обмена и участвует в адаптации метаболизма под реальные потребности организма, являясь мощным стимулятором анаболических процессов. Характерная особенность адипсина заключается в том, что он одновременно является и фактором комплемента D, необходимым для нормального функционирования альтернативного пути активации системы комплемента. Благодаря этому адипсин представлен в организме связующим звеном между энергетическим блоком эндокринной системы и гуморальным блоком иммунной системы. Адипсин известен как регулятор функции β -клеток поджелудочной железы, стимулятор липогенеза, модулятор процессов воспаления. В последнее время появились работы, указывающие на влияние адипсина на микробиоту, а также его роль в неалкогольной жировой болезни печени. В настоящее время существует большое количество публикаций, описывающих биохимическую структуру, функции адипсина, механизмы регуляции его синтеза, а также изменение уровня адипсина при различных патологических состояниях. Описаны также попытки фармакологического воздействия на адипсин с целью модуляции выполняемых им функций или использования в качестве биомаркера для диагностики заболеваний. Тем не менее в настоящее время нет ни одного структурированного обзора, в котором была бы обобщена и систематизирована вся имеющаяся информация об этом адипокине. Именно эту задачу мы и ставим перед собой в данном исследовании. В работе собраны результаты всех доступных исследований по адипсину. В некоторых случаях они несут противоречивый характер, что указывает на необходимость дальнейших изысканий в обнаружении связей между системами организма.

Ключевые слова: ожирение, адипокины, адипсин, фактор комплемента D, воспаление

Для цитирования: Салухов В.В., Лопатин Я.Р., Минаков А.А. Адипсин – подводя масштабные итоги. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):317–323. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201280

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Adipsin – summing up large-scale results: A review

Vladimir V. Salukhov[✉], Yaroslav R. Lopatin, Alexey A. Minakov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Adipsin is one of the first discovered adipokines – hormones produced by adipose tissue. Adipsin performs the function of a regulator of carbohydrate and lipid metabolism and participates in the adaptation of metabolism to the real needs of the body, being a powerful stimulant of anabolic processes. A characteristic feature of adipsin is that it is also a complement factor D, which is necessary for the normal functioning of an alternative pathway of activation of the complement system. Due to this, adipsin is represented in the body as a link between the energy block of the endocrine system and the humoral block of the immune system. Adipsin is known as a regulator of the function of pancreatic beta cells, a stimulator of lipogenesis, a modulator of inflammation processes. Recently, there have been works indicating the effect of adipsin on the microbiota, as well as its role in non-alcoholic fatty liver disease. To date, there are a large number of publications describing the biochemical structure, functions of adipsin, mechanisms of regulation of its synthesis, as well as changes in the level of adipsin in various pathological conditions. Attempts are also described to pharmacologically influence adipsin in order to modulate its functions or use it as a biomarker for the diagnosis of diseases. However, there is currently no structured review that summarizes and systematizes all available information about this adipokine. This is exactly the task we set ourselves in this study. The paper contains the results of all available studies on adipsin. In some cases, they are contradictory in nature, which indicates the need for further research in detecting connections between the body's systems.

Keywords: obesity, adipokines, adipsin, complement factor D, inflammation

For citation: Salukhov VV, Lopatin YaR, Minakov AA. Adipsin – summing up large-scale results: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):317–323. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201280

Введение

Долгое время считалось, что функцией жировой ткани является энергетическое депонирование, проявляющееся аккумуляцией триглицеридов. Однако в настоящее время известно, что помимо этого жировая ткань представляет собой еще и значимый эндокринный орган, секретирующий

гормонально активные вещества – адипокины (адипоцитокнины). В настоящее время описано более 600 адипокинов, выделенных из адипоцитов и обладающих эндокринной или паракринной активностью. Адипокины выполняют в организме человека самые разнообразные функции и участвуют в таких процессах, как терморегуляция,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, нач. 1-й каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

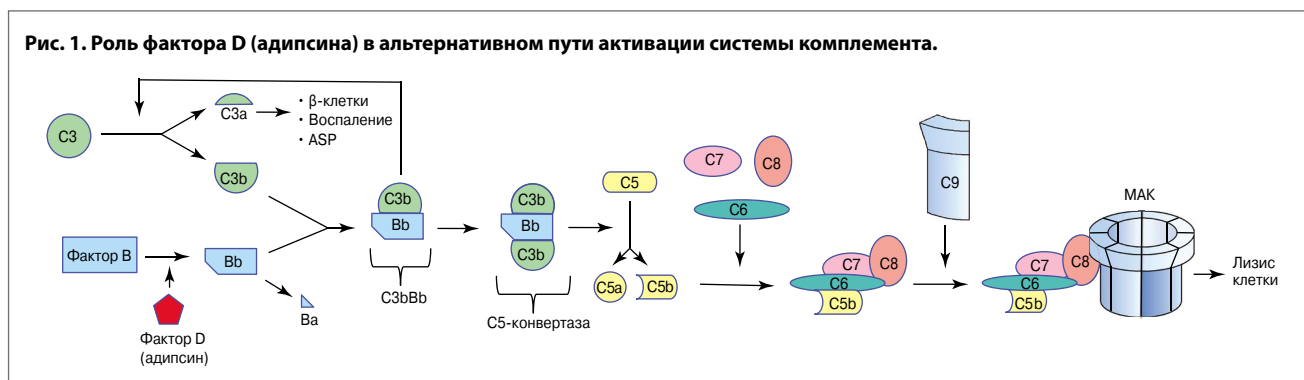
Лопатин Ярослав Романович – курсант 6-го курса 2-го фак-та ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-7008-3054

Минаков Алексей Александрович – адъюнкт 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: minakom@mai.ru; ORCID: 0000-0003-1525-3601

[✉] Vladimir V. Salukhov – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Yaroslav R. Lopatin – cadet, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-7008-3054

Alexey A. Minakov – adjunct, Kirov Military Medical Academy. E-mail: minakom@mai.ru; ORCID: 0000-0003-1525-3601



поддержание нормального функционирования эндотелия и корректной работы иммунной системы, регуляция энергетического, углеводного, липидного обмена и гомеостаза, регуляция пищевого поведения (чувства голода и насыщения), поддержание нормального артериального давления. Существует обширная литература, доказывающая участие некоторых адипокинов в процессах системного воспаления [1, 2].

Одним из адипокинов, вырабатываемых жировой тканью, является адипсин, функции которого до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Адипсин впервые описан в 1985 г. Он синтезируется и секретируется в основном адипоцитами, но небольшие его количества производятся также моноцитами/макрофагами [3] и фибробластами [4]. Кроме того, по данным недавнего исследования, адипсин в небольших количествах секретируется также кишечными эпителиальными клетками Панета [5].

Свойства и функции адипсина

С химической точки зрения адипсин представляет собой белок с молекулярной массой около 28 кДа и свойствами сериновой протеазы. Сейчас известно, что адипсин по своей структуре и функциям является фактором D системы комплемента [6].

Нормальная концентрация адипсина в плазме крови человека составляет $1,05 \pm 0,27$ мкг/мл [7]. Адипсин не подвергается элиминации из плазмы при гемодиализации [8].

Адипсин как фактор системы комплемента (фактор D) непосредственно участвует в поддержании эффективного функционирования как клеточного, так и гуморального компонентов иммунной системы. Фактор D совместно с фактором В непосредственно участвуют в образовании C3-конвертазы, которая расщепляет относительно инертный C3 на C3a и C3b, обеспечивает запуск альтернативного пути, гарантируя до 80–90% активации системы комплемента [9, 10]. Данная стадия является лимитирующей в активации системы комплемента по альтернативному пути, в связи с чем дефицит или отсутствие фактора D приводит к нарушению всего альтернативного пути активации комплемента [11]. Наиболее значимым результатом активации является образование мембраноатакующего комплекса C5–C9, опосредующего лизис бактериальных клеток и поддержание противомикробного иммунитета. Детально схема альтернативного пути активации комплемента с участием адипсина представлена на рис. 1. Стоит отметить, что, по мнению S. Immscher и соавт., способностью расщеплять C3, запуская каскад альтернативного пути активации комплемента без участия адипсина, обладает также калликреин [12]. По данным N. Song и соавт., гиперэкспрессия адипсина увеличивает синтез и количество рецепторов к C3a (C3aR), что приводит к дополнительному усилению эффектов адипсина [13]. Согласно результатам экспериментального исследования для активации адипсина и, соответственно, всего альтернативного пути комплемента необходимо присутствие в плазме белка MASP-3, синтезируемого в печени [14].

Селективное ингибирование адипсина и нокдаун генов, кодирующих его экспрессию, широко применяются в исследованиях для оценки функционирования системы комплемента и роли путей активации комплемента [15]. Согласно мнению многих исследователей за счет этих особенностей фактор D является привлекательной терапевтической мишенью и потенциально полезным биомаркером [16–19].

Регуляция уровня адипсина

Экспрессия адипсина подавляется при повышении концентрации инсулина в эксперименте *in vitro* и *in vivo* [20]. В эксперименте показано, что у крыс уровень экспрессии гена, кодирующего адипсин, повышался во время голодания, а также при искусственно вызванном дефиците инсулина [21]. Напротив, при искусственно вызванном гипергликемическом и гиперинсулинемическом состояниях секреция адипсина была значительно снижена. На основании этих наблюдений мы предполагаем, что уровень секреции адипсина может зависеть от концентрации инсулина, т.е. определяется существование механизма отрицательной обратной связи. Однако, согласно точке зрения B. Lowell и соавт., выработка адипсина адипоцитами повышается при увеличении уровня инсулина или инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [22]. Авторы исследования полагают, что экспрессия гена, кодирующего адипсин, опосредуется активацией рецепторов к инсулину или IGF-1. Согласно результатам другого исследования инсулин повышает секрецию адипсина адипоцитами через стимуляцию активности внутриклеточной фосфолипазы D, которая способствует высвобождению молекул адипсина из везикул комплекса Гольджи [23]. На данный момент не существует убедительных доказательств ни одной из перечисленных гипотез, и вопрос влияния уровня инсулина на продукцию адипсина, а также молекулярный механизм этого влияния остаются не до конца изученными.

По данным K. Ryu и соавт., на секрецию адипсина негативно влияет стресс эндоплазматического ретикулума в адипоцитах, предположительно за счет подавления рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR γ), которые имеют ключевое значение для дифференцировки адипоцитов и продукции адипокинов [24]. Авторы считают, что ингибирование стресса эндоплазматического ретикулума в адипоцитах потенциально может быть использовано в качестве способа лечения и профилактики β -клеточной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом.

В эксперименте B. Spiegelman и соавт. показано, что экспрессия адипсина подавляется глюкокортикоидами [25]. При этом снижение уровня адипсина при введении экзогенного кортикостерона не является вторичным по отношению к ожирению, которое также может вызываться избытком глюкокортикоидов. Уровень экспрессии адипсина также снижается при повышении уровня фактора некроза опухоли.

Имеются данные о положительном влиянии регулярных аэробных физических нагрузок на уровень адипсина [26].

По данным Y. Wang и соавт., у пациентов с дефицитом гормона роста уровень адипсина плазмы крови значительно выше по сравнению с контрольной группой [27].

В исследовании A. Napolitano и соавт. продемонстрировано, что изменения активности симпатической нервной системы не оказывают влияния на экспрессию гена адипсина у мышей [28].

Интерференция: адипсин–адипоциты–инсулин–глюкоза

Адипсин является основным связующим звеном между адипоцитами, ожирением и функцией β -клеток. Одной из главных функций адипсина считается стимуляция секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на повышение уровня глюкозы. Образованный при этом компонент C3a системы комплемента, взаимодействуя с рецептором C3aR1 на мембране β -клеток островков Лангерганса, блокирует аденозинтрифосфатзависимые калиевые каналы, что вызывает открытие кальциевых мембранных каналов и вход в клетку ионов Ca^{2+} . Вследствие этого повышается концентрация свободного цитозольного Ca^{2+} в клетке, что в совокупности с повышением уровня глюкозы является одним из механизмов, стимулирующих процессы клеточного дыхания в митохондриях, вследствие чего увеличивается потребление кислорода и повышается внутриклеточное содержание аденозинтрифосфата. Вероятно, именно это является одним из механизмов, стимулирующих секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на повышение уровня глюкозы [29]. Комплемент-опосредованное влияние адипсина на функцию β -клеток также косвенно подтверждается тем, что при дефиците C3a существенно повышен риск развития сахарного диабета [13].

Согласно результатам ряда клинических исследований уровень адипсина в плазме крови ниже у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), нарушенной толерантностью к глюкозе или инсулинорезистентностью, чем у здоровых людей. Также известно, что концентрация адипсина находится в обратной зависимости от тощаковой гликемии у пациентов с СД 2 [30, 31]. В соответствии с гипотетической теорией дефицит адипсина у пациентов с СД 2 может быть обусловлен повышенным уровнем интерлейкина-17 [30].

Уровень адипсина положительно коррелирует с холестерином липопротеинов высокой плотности. Одновременно выявлена отрицательная корреляция между уровнями адипсина и свободных жирных кислот, C-реактивным белком, интерлейкином-1 β , соотношением талия/бедро, индексом инсулинорезистентности [32, 33].

Согласно точке зрения N. Gómez-Vanoу и соавт. существует зависимость между уровнем адипсина сыворотки и вероятностью развития СД 2 в будущем. Так, повышение концентрации адипсина на 0,1 мкг/мл снижает риск развития СД 2 на 29% [31]. Восполнение дефицита адипсина у мышей снижает выраженность гипергликемии и способствует сохранению массы β -клеток путем повышения их выживаемости и поддержания транскрипционной идентичности. Авторы считают, что данный эффект достигается за счет снижения уровня фосфатазы Dusp26 в β -клетках.

По мнению M. Lenz и соавт., наличие взаимосвязи между аэробными физическими нагрузками и повышением продукции адипсина может указывать на то, что адипсин является связующим звеном между балансом триглицеридов и потребностями в энергии [26].

Отдельного внимания заслуживают регуляция синтеза и биологические эффекты адипсина у людей с ожирением. Адипсин играет значительную роль в регуляции липидного обмена за счет участия в функционировании белка, стимулирующего ацетилирование (ASP), который является мощным анаболическим агентом [34]. ASP образуется из C3a, являясь его фрагментом с отщепленным концевым

остатком аргинина C3a-desArg [35]. ASP усиливает аккумуляцию триглицеридов в адипоцитах, снижая их уровень в плазме крови. Кроме того, ASP, по-видимому, является конечной эффекторной молекулой, которая модулирует скорость синтеза триглицеридов в адипоцитах. Нарушение функционирования системы адипсин–ASP потенциально является причиной развития диспротеинемии и играет роль в развитии метаболического синдрома и заболеваний сердечно-сосудистой системы [35–37].

Уровень экспрессии гена, отвечающего за синтез адипсина, а также уровень адипсина плазмы крови повышены у пациентов с ожирением, независимо от наличия СД [38].

Доказано, что при голодании и дефиците массы тела уровень адипсина снижается, равно как и активность всего альтернативного пути активации комплемента [39].

Корреляция между уровнем адипсина и массой тела может быть обусловлена тем, что вместе с увеличением массы тела растет и масса жировой ткани, которая является главным источником данного адипокина [29]. Однако K. Cianflone и соавт. (2002 г.) доказали, что у лабораторных животных при ожирении отмечается снижение уровня адипсина, но при определении его у людей с ожирением регистрировались либо нормальные значения, либо повышенные [7]. Вероятно, именно длительность ожирения имеет определяющее влияние на концентрацию адипсина в организме. Как считают N. Song и соавт., адипсин является стимулятором адипогенеза за счет повышения синтеза C3a и C3aR [13]. Недостаточность C3aR подавляет адипогенез и ингибирует проадипогенные эффекты адипсина, демонстрируя роль передачи сигналов через C3aR в проадипогенной функции адипсина. Важность C3aR в регуляции адипогенеза подтверждается также исследованием E. Schadt и соавт., в котором продемонстрировано, что у мышей с нарушенным синтезом C3aR наблюдается пониженное накопление жировой ткани по сравнению с контрольной группой, в которую вошли мыши без данного нарушения [40]. Несмотря на адипогенный эффект адипсина, в эксперименте на мышах показано, что его уровень не оказывает влияния на развитие атеросклероза у животных [41]. По данным других исследований, адипсин способствует дифференцировке адипоцитов и накоплению липидов в жировой ткани посредством взаимодействия с PPAR γ , который играет важную роль в регуляции углеводного обмена и чувствительности к инсулину [42, 43]. Активация PPAR γ адипсином увеличивает активность промотора гена, кодирующего адипонектин в адипоцитах, и, как следствие, способствует синтезу адипонектина, выполняющего большое количество различных функций в организме человека, в том числе участвует в регуляции метаболизма [44].

J. Flier и соавт. на основании результатов собственного исследования на мышах выдвинули предположение о том, что изменение уровня циркулирующего адипсина можно использовать как один из тестов для определения возможной причины развития ожирения, в частности для дифференцировки ожирения, обусловленного генетическими нарушениями от алиментарных причин [21]. Для уточнения этой гипотезы требуется проведение дополнительных исследований. Точные молекулярные механизмы взаимного влияния адипсина и жировой ткани в настоящее время остаются неясными, однако, обобщая существующие данные, мы бесспорно выдвигаем предположения об их общих принципах. Так, при возникновении потребности в повышении уровня инсулина возрастает секреция адипсина, одним из эффектов которого является стимуляция пролиферативной активности адипоцитов и накопления триглицеридов в жировой ткани посредством ASP. Более того, высвобожденный C3a также активирует C3aR1 β -клеток, за счет чего повышается секреция инсулина, который также способствует липогенезу. Как следствие, увеличивается

масса жировой ткани соразмерно повышению синтеза адипсина. Схема взаимодействия адипсин–инсулин–жировая ткань представлена на рис. 2.

Уровень экспрессии гена адипсина различается в адипоцитах различной локализации у пациентов с ожирением в зависимости от наличия у них СД. Так, у пациентов с СД наибольшая активность гена адипсина, отвечающего за синтез адипсина, отмечалась в мезентериальной жировой ткани, а также в жировой ткани большого сальника. В свою очередь, у пациентов без каких-либо нарушений углеводного обмена наиболее активная экспрессия гена адипсина отмечена в адипоцитах подкожной жировой клетчатки [32]. G. Tafere и соавт. предполагают, что в будущем адипсин может быть использован как биомаркер для ранней диагностики СД 2 [16].

Адипсин как причина и маркер заболеваний

Адипсин за счет его каталитической активности в процессе активации системы комплемента по альтернативному пути играет значительную роль в образовании анафилоксина (C3a и C5a), которые являются сильными провоспалительными медиаторами [9].

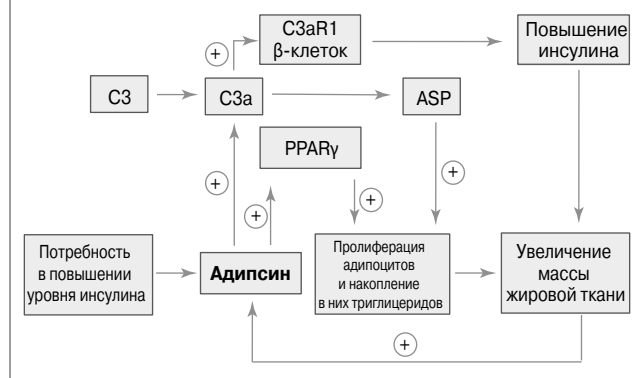
В условиях эксперимента с искусственно индуцированным сепсисом у мышей доказано, что нарушение синтеза фактора комплемента D неизбежно приводит к более быстрому росту патогенной микрофлоры и более раннему развитию полиорганной недостаточности за счет выраженной иммуносупрессии. Темпы роста бактериальной микрофлоры и показатель летальности были выше, чем в группе мышей с «выключенным» синтезом компонента C1q, ответственным за классический путь активации комплемента [45]. Такое влияние системы комплемента на течение сепсиса объясняется тем, что комплемент входит в 1-ю линию противомикробной защиты организма и повышает эффективность как клеточного, так и гуморального иммунитета [9]. Адипсин играет исключительно важную роль в поддержании эффективного функционирования иммунной системы, а его недостаток вызывает развитие иммуносупрессии и, как следствие, повышает летальность при сепсисе.

По данным J. Yu и соавт., применение ингибиторов адипсина у пациентов с SARS-CoV-2 предотвращает накопление C3c и C5b-9 на клетках-мишенях за счет блокирования альтернативного пути активации системы комплемента и, как следствие, уменьшает комплемент-опосредованное повреждение эндотелиальных клеток. Данный подход может быть перспективным с точки зрения патогенетической терапии эндотелиальной дисфункции, в том числе и у пациентов с COVID-19 [46]. Однако стоит оценивать комплексный подход в терапии ингибирования фактора комплемента D с учетом сопутствующей патологии. Данное направление еще подлежит изучению.

Сниженный уровень адипсина ассоциируется с развитием бронхиальной астмы у взрослых [47]. В настоящее время нет четкого объяснения, почему у пациентов с бронхиальной астмой наблюдается пониженный уровень адипсина плазмы. Авторы исследования предполагают, что экспрессия адипсина может быть ингибирована интерлейкином-17, который определяется в высоких количествах у пациентов с бронхиальной астмой.

Как показали В. Kогман и соавт., у пациентов с легочной артериальной гипертензией по причине системного склероза отмечается значительное повышение уровня адипсина [48]. Более того, среди пациентов с системным склерозом легочная артериальная гипертензия была ассоциирована с однонуклеотидным полиморфизмом гена адипсина. Данное наблюдение показывает, что адипсин может быть промежуточным звеном в патогенезе между дисфункцией жировой ткани и развитием легочной артериальной гипертензии у пациентов с системным склерозом.

Рис. 2. Схема взаимного влияния адипсина, инсулина и жировой ткани.



Согласно исследованию S. Leivo-Korpela и соавт. уровень адипсина непосредственно коррелирует со степенью паренхиматозного фиброза, нарушением диффузионной способности легких и воспалительной активностью у людей, подвергшихся воздействию асбеста. Авторы предполагают, что адипсин задействован в патогенезе пневмокониозов, а также может быть использован в дальнейшем в качестве биомаркера для диагностики пневмокониозов [18]. Повышение уровня адипсина плазмы у рабочих, подвергающихся воздействию асбеста, в настоящее время является доказанным [49].

По данным Т. Ohtsuki и соавт., уровень адипсина у пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует с частотой повторных госпитализаций и смертностью. Альтернативный путь активации комплемента занимает важное место в повреждении тканей после перенесенной ишемии и реперфузии. Авторы предполагают, что адипсин может использоваться в качестве биомаркера для прогнозирования смертности и повторных госпитализаций у пациентов с ишемической болезнью сердца [17].

В последнее время появляются интересные данные о влиянии адипсина на желудочно-кишечную микрофлору. Согласно Н. Qi и соавт. у мышей с дефицитом адипсина наблюдается усиление роста *Escherichia coli* в желудочно-кишечном тракте по сравнению со здоровыми особями, что в свою очередь может вызывать развитие воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Данное наблюдение объясняется сниженной активностью системы комплемента за счет нарушения образования мембрано-атакующего комплекса и, как следствие, менее выраженным иммунным ответом у мышей с дефицитом адипсина [50]. Влияние адипсина на состав микрофлоры кишечника также подтверждается исследованием М. Dekker Nitert и соавт., в котором выявлена корреляция между повышенным количеством бактерий рода *Adlercreutzia* в кишечнике и концентрацией адипсина [51].

Данные о влиянии уровня циркулирующего адипсина на развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) достаточно противоречивы. Согласно Н. Tsugu и соавт. высокая концентрация адипсина способствует накоплению липидов и усиливает воспалительные процессы в печени [52]. Дефицит фактора D снижает экспрессию генов, связанных с захватом жирных кислот и липогенезом de novo в печени. Кроме того, дефицит фактора D снижает экспрессию воспалительных факторов (фактор некроза опухоли и CCL2 – цитокин, относящийся к группе СС-хемокинов [β-хемокинов]), F4/80+–макрофагов, маркеров фиброза. Аналогичные результаты представили Y. Qiu и соавт., но в этом исследовании корреляция между уровнем адипсина и развитием НАЖБП отмечается только у пациентов без сопутствующего ожирения [53]. По мнению J. Zhang и соавт., у пациентов с ожирением, напротив, развитие НАЖБП ассоциировано с низким уровнем циркулиру-

рующего адипсина [54]. А вот, по данным Y. Yilmaz и соавт., уровень циркулирующего адипсина не имел достоверной корреляции с НАЖБП [55]. Таким образом, на данный момент нет единой концепции, которая бы достоверно описывала взаимосвязь уровня адипсина с развитием и прогрессированием НАЖБП. Соответственно, требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении, в том числе для уточнения молекулярных механизмов.

Адипсин экспрессируется в повышенных количествах в жировой ткани, а также стволовых клетках, полученных из жировой ткани хирургических образцов от пациентов с раком молочной железы. При этом уровень адипсина был выше у пациентов с ожирением. Предполагается, что адипсин в данном случае функционирует как компонент микроокружения опухоли [38]. Согласно результатам исследования В. Wuertz и соавт. активация PPAR γ адипсином способствует противоопухолевой защите, и в перспективе препараты, способные активировать PPAR γ , могут оказаться полезными в лечении онкологических заболеваний или даже предраковых состояний [56]. А так как одним из активаторов PPAR γ является адипсин, возможно, именно на его потенциал следует обратить внимание в исследованиях современной онкологии [13, 43].

Установлено, что повышенный уровень адипсина определяется у женщин с синдромом поликистозных яичников [33].

Известна роль адипсина в развитии возрастной дегенерации желтого пятна [57]. Предпринимались попытки использования ингибитора фактора D (лампализумаба) с целью остановить прогрессирование географической атрофии у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями сетчатки [58]. Однако, несмотря на многообещающие результаты I фазы, не было достигнуто значимых результатов в проведении II и III фаз крупнейших исследований CHROMA и SPECTRI, посвященных географической атрофии [59]. Тем не менее в исследовании MANALO демонстрируется положительный эффект лампализумаба в лечении географической атрофии [60].

Интересны результаты последних исследований, согласно которым высокий уровень адипсина у пациентов с остеоартритом усугубляет течение заболевания и ассоциируется с более выраженной дегенерацией структур сустава [61]. Y. Li и соавт. в эксперименте на мышах доказали, что адипсин способен стимулировать активность воспалительного процесса в пораженном суставе [62].

По данным нескольких исследований, концентрация адипсина в плазме крови и в спинномозговой жидкости повышена у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом [63]. Однако не было выявлено корреляции концентрации адипсина с длительностью или тяжестью течения заболевания.

При рассеянном склерозе отмечается повышение уровня адипсина в цереброспинальной жидкости. При этом не отмечается корреляции с уровнем адипсина в плазме крови. Предполагается, что при рассеянном склерозе имеет место вторичный интраклеточный синтез адипсина [64].

В настоящее время доказано, что уровень адипсина повышен у пациентов с болезнью Альцгеймера. Вероятно, адипсин играет роль в патогенезе этого заболевания, однако, несмотря на значительную корреляцию, его роль как потенциального биомаркера пока не утверждена. Предполагается, что адипсин может быть промежуточным звеном в патогенезе хронической болезни почек [65].

В исследовании Т. Ezure и соавт. показано, что секреция адипсина стареющими фибробластами кожи способна влиять на экспрессию гена, кодирующего матриксную металлопротеиназу-1 соседними фибробластами. Кроме того, в исследовании демонстрируется, что экспрессия адипсина фибробластами кожи значительно повышается с возрастом, что в совокупности говорит о возможном участии адипсина в процессах старения [4].

Препараты, влияющие на уровень адипсина

Согласно результатам недавнего рандомизированного исследования у пациентов, получавших антоцианины в течение 12 нед, повышался уровень сывороточного адипсина. Кроме того, у таких пациентов наблюдалось значительное улучшение гликемического и липидного профилей, что, вероятно, опосредовано повышением уровня адипсина. Авторы считают, что данный эффект от применения антоцианинов позволяет в дальнейшем рассмотреть их использование в качестве нового терапевтического подхода к лечению пациентов с СД 2 [66].

Применение препарата Даникопан (ингибитора фактора комплемента D) во II фазе клинического исследования показало его эффективность в лечении пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. У таких пациентов отмечены улучшение уровня гемоглобина, а также снижение показателей внутрисосудистого гемолиза. Эффективность Даникопана также продемонстрирована для ингибирования избыточной активации комплемента, вызванной мутацией гена, кодирующего фактор комплемента D [19]. Данный препарат показал свою эффективность в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома и мембранопролиферативного гломерулонефрита.

В эксперименте с искусственно индуцированным ожирением В. Lowell и соавт. доказали, что с помощью смеси симпатомиметических и термогенных препаратов эфедрина и кофеина можно добиться повышения уровня адипсина, что также ассоциировалось со снижением массы жировой ткани [67]. Данная комбинация препаратов активно используется для снижения массы тела у людей [68].

В исследовании J. Antras и соавт. показано, что ретиноевая кислота может специфически подавлять экспрессию адипсина в адипоцитах на посттранскрипционном уровне, не индуцируя обратную дифференцировку адипоцитов [69]. Сообщалось о возможности применения в качестве ингибитора адипсина и, соответственно, ингибитора альтернативного пути активации системы комплемента – димера ацетилсалициловой кислоты [70]. И в настоящее время окончательно доказано, что глюкокортикоиды оказывают отрицательное влияние на синтез адипсина [25].

Заключение

В данном обзоре мы аккумулировали всю имеющуюся в открытом доступе информацию по адипсину. Тезисно подведем итоги.

Адипсин выполняет функцию регулятора углеводного и липидного обмена, а также участвует в адаптации метаболизма под реальные потребности организма, являясь мощным стимулятором анаболических процессов.

Адипсин стимулирует функцию β -клеток поджелудочной железы при возникновении потребности в инсулине, но при формировании инсулинорезистентности продукция адипсина снижается, предположительно, по механизму отрицательной обратной связи.

Уровень адипсина коррелирует с массой жировой ткани. Мы придерживаемся точки зрения, что адипсин обуславливает повышение липогенеза, а возросшая масса жировой ткани соответственно продуцирует большее количество адипсина. Однако вопрос о конкретных молекулярных механизмах данного взаимодействия остается открытым, поскольку регуляция адипогенеза и синтеза адипсина осуществляется с участием значительного количества различных факторов, и выделить вклад каждого на сегодняшний день не представляется возможным.

Являясь фактором комплемента, адипсин является посредником в развитии местных и системных воспалительных процессов и закономерно повышается при воспалении. При этом адипсин представляет лимитирующим фактором альтернативного пути активации системы комплемента. Благодаря этой особенности таргетное ингибирование

адипсина потенциально может быть полезным в лечении воспалительных заболеваний. Изучение ингибиторов адипсина в настоящее время находится на начальном этапе и ограничено всего несколькими исследованиями, но тем не менее это направление является довольно перспективным.

Изменение уровня адипсина может регистрироваться при многих заболеваниях и метаболических нарушениях. Некоторые ученые ограничивают роль адипсина как потенциального биомаркера ввиду его полисемии. Мы предполагаем, что дальнейшее изучение адипсина в комплексе взаимосвязи систем организма докажет его значение в формировании разнообразных патологий. Адипсин займет свое место в патологических процессах не только как биомаркер, но и как терапевтическая мишень в лечении заболеваний. Вопрос эффективной специфичности на сегодня не может быть оценен без конкретно направленных исследований, однако уже очевидна возможность изменения уровня адипсина с целью определения активности комплемент-опосредованных процессов.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- El Husseny MW, Mamdouh M, Shaban S, et al. Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8095926. DOI:10.1155/2017/8095926
- Cohen P, Spiegelman BM. Cell biology of fat storage. *Mol Biol Cell.* 2016;27(16):2523-7. DOI:10.1091/mbc.E15-10-0749
- Sivakumar K, Bari MF, Adaikalakoteswari A, et al. Elevated fetal adipin/acylation-stimulating protein (ASP) in obese pregnancy: novel placental secretion via Hofbauer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4113-22. DOI:10.1210/jc.2012-4293
- Ezure T, Sugahara M, Amano S. Senescent dermal fibroblasts negatively influence fibroblast extracellular matrix-related gene expression partly via secretion of complement factor D. *Biofactors.* 2019;45(4):556-62. DOI:10.1002/biof.1512
- Su X, Yan H, Huang Y, et al. Expression of FABP4, adipin and adiponectin in Paneth cells is modulated by gut Lactobacillus. *Sci Rep.* 2015;5:18588. DOI:10.1038/srep18588
- Pascual M, Catana E, White T, et al. Inhibition of complement alternative pathway in mice with Fab antibody to recombinant adipin/factor D. *Eur J Immunol.* 1993;23(6):1389-92. DOI:10.1002/eji.1830230632
- Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1609(2):127-43. DOI:10.1016/s0005-2736(02)00686-7
- Lines SW, Richardson VR, Thomas B, et al. Complement and Cardiovascular Disease – The Missing Link in Haemodialysis Patients. *Nephron.* 2016;132(1):5-14. DOI:10.1159/000442426
- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol.* 2010;11(9):785-97. DOI:10.1038/ni.1923
- Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. *Clin Lab Med.* 2019;39(4):579-90. DOI:10.1016/j.cll.2019.07.006
- Xu Y, Ma M, Ippolito GC, et al. Complement activation in factor D-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(25):14577-82. DOI:10.1073/pnas.261428398
- Irscher S, Döring N, Halder LD, et al. Kallikrein Cleaves C3 and Activates Complement. *J Innate Immun.* 2018;10(2):94-105. DOI:10.1159/000484257
- Song NJ, Kim S, Jang BH, et al. Small Molecule-Induced Complement Factor D (Adipin) Promotes Lipid Accumulation and Adipocyte Differentiation. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162228. DOI:10.1371/journal.pone.0162228
- Hayashi M, Machida T, Ishida Y, et al. Cutting Edge: Role of MASP-3 in the Physiological Activation of Factor D of the Alternative Complement Pathway. *J Immunol.* 2019;203(6):1411-6. DOI:10.4049/jimmunol.1900605
- Wiles JA, Galvan MD, Podos SD, et al. Discovery and Development of the Oral Complement Factor D Inhibitor Danicopan (ACH-4471). *Curr Med Chem.* 2020;27(25):4165-80. DOI:10.2174/0929867326666191001130342
- Tafere GG, Wondafraash DZ, Zewdie KA, et al. Plasma Adipin as a Biomarker and Its Implication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1855-61. DOI:10.2147/DMSO.S253967
- Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, et al. Identification of Adipin as a Novel Prognostic Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(23):e013716. DOI:10.1161/JAHA.119.013716
- Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Nieminen R, et al. Adipokine adipin is associated with the degree of lung fibrosis in asbestos-exposed workers. *Respir Med.* 2012;106(10):1435-40. DOI:10.1016/j.rmed.2012.07.003
- Aradottir SS, Kristoffersson AC, Roumenina LT, et al. Factor D Inhibition Blocks Complement Activation Induced by Mutant Factor B Associated With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Front Immunol.* 2021;12:690821. DOI:10.3389/fimmu.2021.690821
- Miner JL, Byatt JC, Baile CA, Krivi GG. Adipin expression and growth in rats as influenced by insulin and somatotropin. *Physiol Behav.* 1993;54(2):207-12. DOI:10.1016/0031-9384(93)90100-t
- Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipin expression in genetic and acquired obesity. *Science.* 1987;237(4813):405-8. DOI:10.1126/science.3299706
- Lowell BB, Flier JS. Differentiation dependent biphasic regulation of adipin gene expression by insulin and insulin-like growth factor-1 in 3T3-F442A adipocytes. *Endocrinology.* 1990;127(6):2898-906. DOI:10.1210/endo-127-6-2898
- Millar CA, Meerloo T, Martin S, et al. Adipin and the glucose transporter GLUT4 traffic to the cell surface via independent pathways in adipocytes. *Traffic.* 2000;1(2):141-51. DOI:10.1034/j.1600-0854.2000.010206.x
- Ryu KY, Jeon EJ, Leem J, et al. Regulation of Adipin Expression by Endoplasmic Reticulum Stress in Adipocytes. *Biomolecules.* 2020;10(2):314. DOI:10.3390/biom10020314
- Spiegelman BM, Lowell B, Napolitano A, et al. Adrenal glucocorticoids regulate adipin gene expression in genetically obese mice. *J Biol Chem.* 1989;264(3):1811-5.
- Lenz M, Schönbauer R, Stojkovic S, et al. Long-term physical activity modulates adipin and ANGPTL4 serum levels, a potential link to exercise-induced metabolic changes. *Panminerva Med.* 2021;15(11):e0239526. DOI:10.23736/S0031-0808.21.04382-2
- Wang Y, Zheng X, Xie X, et al. Body fat distribution and circulating adipin are related to metabolic risks in adult patients with newly diagnosed growth hormone deficiency and improve after treatment. *Biomed Pharmacother.* 2020;132:110875. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110875
- Napolitano A, Lowell BB, Flier JS. Alterations in sympathetic nervous system activity do not regulate adipin gene expression in mice. *Int J Obes.* 1991;15(3):227-35.
- Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, et al. Adipin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell.* 2014;158(1):41-53. DOI:10.1016/j.cell.2014.06.005
- Wang JS, Lee WJ, Lee IT, et al. Association Between Serum Adipin Levels and Insulin Resistance in Subjects With Various Degrees of Glucose Intolerance. *J Endocr Soc.* 2018;3(2):403-10. DOI:10.1210/je.2018-00359
- Gómez-Banoy N, Guseh JS, Li G, et al. Adipin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. *Nat Med.* 2019;25(11):1739-47. DOI:10.1038/s41591-019-0610-4
- Vasilenko MA, Kirienskova EV, Skuratovskaia DA, et al. The role of production of adipin and leptin in the development of insulin resistance in patients with abdominal obesity. *Dokl Biochem Biophys.* 2017;475(1):271-6. DOI:10.1134/S160767291704010X
- Gursoy Calan O, Calan M, Yesil Senses P, et al. Increased adipin is associated with carotid intima media thickness and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(6):910-7. DOI:10.1111/cen.13157
- Cianflone K, Maslowska M, Sniderman AD. Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: new directions. *Semin Cell Dev Biol.* 1999;10(1):31-41. DOI:10.1006/scdb.1998.0272
- Cianflone K, Roncari DA, Maslowska M, et al. Adipin/acylation stimulating protein system in human adipocytes: regulation of triacylglycerol synthesis. *Biochemistry.* 1994;33(32):9489-95. DOI:10.1021/bi00198a014
- Baldo A, Sniderman AD, St-Luce S, et al. The adipin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. *J Clin Invest.* 1993;92(3):1543-7. DOI:10.1172/JCI116733

37. Rato Q, Cianflone K, Sniderman A. Sistema da adiposina – proteína estimuladora da acilação (ASP) e hiperapob. *Rev Port Cardiol.* 1996;15(5):433-66.
38. Goto H, Shimono Y, Funakoshi Y, et al. Adipose-derived stem cells enhance human breast cancer growth and cancer stem cell-like properties through adiponin. *Oncogene.* 2019;38(6):767-79. DOI:10.1038/s41388-018-0477-8
39. Martínez-García MÁ, Moncayo S, Insenser M, et al. Metabolic Cytokines at Fasting and During Macronutrient Challenges: Influence of Obesity, Female Androgen Excess and Sex. *Nutrients.* 2019;11(11):2566. DOI:10.3390/nu11112566
40. Schadt EE, Lamb J, Yang X, et al. An integrative genomics approach to infer causal associations between gene expression and disease. *Nat Genet.* 2005;37(7):710-7. DOI:10.1038/ng1589
41. Liu L, Chan M, Yu L, et al. Adiponin deficiency does not impact atherosclerosis development in Ldlr^{-/-} mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320(1):E87-92. DOI:10.1152/ajpendo.00440.2020
42. Jones JR, Barrick C, Kim KA, et al. Deletion of PPARγ in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(17):6207-12. DOI:10.1073/pnas.0306743102
43. Saleh J, Al-Maqbali M, Abdel-Hadi D. Role of Complement and Complement-Related Adipokines in Regulation of Energy Metabolism and Fat Storage. *Compr Physiol.* 2019;9(4):1411-29. DOI:10.1002/cphy.c170037
44. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):93-100. DOI:10.1093/jmcb/mjw011
45. Dahlke K, Wrann CD, Sommerfeld O, et al. Distinct different contributions of the alternative and classical complement activation pathway for the innate host response during sepsis. *J Immunol.* 2011;186(5):3066-75. DOI:10.4049/jimmunol.1002741
46. Yu J, Yuan X, Chen H, et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood.* 2020;136(18):2080-9. DOI:10.1182/blood.2020008248
47. Zhou T, Huang X, Zhou Y, et al. Associations between Th17-related inflammatory cytokines and asthma in adults: A Case-Control Study. *Sci Rep.* 2017;7(1):15502. DOI:10.1038/s41598-017-15570-8
48. Korman BD, Marangoni RG, Hinchcliff M, et al. Brief Report: Association of Elevated Adiponin Levels With Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10):2062-8. DOI:10.1002/art.40193
49. Leelahagul P, Bovornkitti S. Plasma adipokine levels in Thais. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33(1):59-64. DOI:10.12932/AP0501.33.1.2015
50. Qi H, Wei J, Gao Y, et al. Reg4 and complement factor D prevent the overgrowth of E. coli in the mouse gut. *Commun Biol.* 2020;3(1):483. DOI:10.1038/s42003-020-01219-2
51. Dekker Nitert M, Mousa A, Barrett HL, et al. Altered Gut Microbiota Composition Is Associated With Back Pain in Overweight and Obese Individuals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:605. DOI:10.3389/fendo.2020.00605
52. Tsuru H, Osaka M, Hiraoka Y, Yoshida M. HFD-induced hepatic lipid accumulation and inflammation are decreased in Factor D deficient mouse. *Sci Rep.* 2020;10(1):17593. DOI:10.1038/s41598-020-74617-5
53. Qiu Y, Wang SF, Yu C, et al. Association of Circulating Adiponin, Visfatin, and Adiponectin with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Case-Control Study. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(1):44-52. DOI:10.1159/000495215
54. Zhang J, Li K, Pan L, et al. Association of circulating adiponin with nonalcoholic fatty liver disease in obese adults: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):131. DOI:10.1186/s12876-021-01721-9
55. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, et al. Serum levels of omentin, chemerin and adiponin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(1):91-7. DOI:10.3109/00365521.2010.516452
56. Wuertz BR, Darrah L, Wudel J, Ondrey FG. Thiázolidinediones abrogate cervical cancer growth. *Exp Cell Res.* 2017;353(2):63-71. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.02.020
57. Tian Y, Kijlstra A, Webers CAB, Berendschot TTJM. Lutein and Factor D: two intriguing players in the field of age-related macular degeneration. *Arch Biochem Biophys.* 2015;572:49-53. DOI:10.1016/j.abb.2015.01.019
58. Kassa E, Ciulla TA, Hussain RM, Dugel PU. Complement inhibition as a therapeutic strategy in retinal disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(4):335-42. DOI:10.1080/14712598.2019.1575358
59. Heier JS, Pieramici D, Chakravarthy U, et al. Visual Function Decline Resulting from Geographic Atrophy: Results from the Chroma and Spectri Phase 3 Trials. *Ophthalmol Retina.* 2020;4(7):673-88. DOI:10.1016/j.oret.2020.01.019
60. Loyet KM, Hass PE, Sandoval WN, et al. In Vivo Stability Profiles of Anti-factor D Molecules Support Long-Acting Delivery Approaches. *Mol Pharm.* 2019;16(1):86-95. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.8b00871
61. Martel-Pelletier J, Raynaud JP, Dorais M, et al. The levels of the adipokines adiponin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):680-8. DOI:10.1093/rheumatology/kev408
62. Li Y, Zou W, Brestoff JR, et al. Fat-Produced Adiponin Regulates Inflammatory Arthritis. *Cell Rep.* 2019;27(10):2809-16.e3. DOI:10.1016/j.celrep.2019.05.032
63. Gonzalez-Garza MT, Martinez HR, Cruz-Vega DE, et al. Adiponin, MIP-1b, and IL-8 as CSF Biomarker Panels for ALS Diagnosis. *Dis Markers.* 2018;2018:3023826. DOI:10.1155/2018/3023826
64. Hietaharju A, Kuusisto H, Nieminen R, et al. Elevated cerebrospinal fluid adiponectin and adiponin levels in patients with multiple sclerosis: a Finnish co-twin study. *Eur J Neurol.* 2010;17(2):332-4. DOI:10.1111/j.1468-1331.2009.02701.x
65. Vaňková M, Vacínová G, Včelák J, et al. Plasma levels of adipokines in patients with Alzheimer's disease – where is the "breaking point" in Alzheimer's disease pathogenesis?. *Physiol Res.* 2020;69(Suppl. 2):S339-49. DOI:10.33549/physiolres.934536
66. Yang L, Qiu Y, Ling W, et al. Anthocyanins regulate serum adiponin and visfatin in patients with prediabetes or newly diagnosed diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2021;60(4):1935-44. DOI:10.1007/s00394-020-02379-x
67. Lowell BB, Napolitano A, Usher P, et al. Reduced adiponin expression in murine obesity: effect of age and treatment with the sympathomimetic-thermogenic drug mixture ephedrine and caffeine. *Endocrinology.* 1990;126(3):1514-20. DOI:10.1210/endo-126-3-1514
68. Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R77-85. DOI:10.1152/ajpregu.00832.2005
69. Antras J, Lasnier F, Pairault J. Adiponin gene expression in 3T3-F442A adipocytes is posttranscriptionally down-regulated by retinoic acid. *J Biol Chem.* 1991;266(2):1157-61.
70. Lee M, Wathier M, Love JA, et al. Inhibition of aberrant complement activation by a dimer of acetylsalicylic acid. *Neurobiol Aging.* 2015;36(10):2748-56. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.018

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022