

РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ АСПРОСИНА В РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА

Р. Х. Салимханов, В. Р. Шарифуллин, Ю. Р. Кушнарева*, А. Х. Каде, П. П. Поляков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Данный обзор предоставляет обобщенные сведения об аспросине — гормоне белой жировой ткани, открытом в 2016 году. Рассмотрена история открытия, механизм действия и основные мишени гормона, проанализированы изменения в плазменном уровне аспросина при различных патологических состояниях. Актуальность изучения этого вещества обусловлена его функцией: аспросин выступает в качестве регулятора ответа организма на непродолжительное голодание и играет существенную роль в развитии некоторых метаболических расстройств, в частности связанных с инсулинорезистентностью. Несмотря на сравнительно небольшое количество посвященных аспросину исследований, имеющиеся данные позволяют рассматривать его как потенциальную мишень в фармакотерапии сахарного диабета и ожирения, а также как диагностический маркер при этих и некоторых других состояниях.

Ключевые слова: *FBN1*, марфаноид-прогероидный синдром, белая жировая ткань, инсулинорезистентность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Салимханов Р.Х., Шарифуллин В.Р., Кушнарева Ю.Р., Каде А.Х., Поляков П.П. Роль и значение аспросина в регуляции пищевого поведения и метаболизма. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 96–104. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-96-104>

Поступила 17.11.2019

Принята после доработки 27.12.2019

Опубликована 20.02.2020

ROLE AND SIGNIFICANCE OF ASPRO SIN IN FEEDING BEHAVIOUR AND METABOLISM

Rustam H. Salimkhanov, Vladislav R. Sharifullin, Yulia R. Kushnareva*, Azamat Kh. Kade, Pavel P. Polyakov

Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

This article presents a review of available information on asprosin — a hormone of white adipose tissue discovered in 2016. The history of its discovery, as well as its action mecha-

nisms and main targets are examined. Changes in the plasma level of asprosin under some pathological conditions are analysed. The importance of studying asprosin is determined by its functions: asprosin regulates physiological processes during fasting and plays an important role in the development of metabolic disorders, such as insulin resistance. There are relatively few studies concerned with asprosin; however, this hormone can already be considered as a diagnostic marker and a potential target in the treatment of certain metabolic disorders, e.g. diabetes mellitus and obesity.

Keywords: *FBN1*, marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome, white adipose tissue, insulin resistance

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Salimkhanov R.H., Sharifullin V.R., Kushnareva Y.R., Kade A.Kh., Polyakov P.P. Role and significance of asprosin in feeding behaviour and metabolism. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 27(1): 96–104. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-96-104>

Submitted 17.11.2019

Revised 27.12.2019

Published 20.02.2020

Введение

Адипокины — гормоны жировой ткани, задействованные в регуляции пищевого поведения и метаболизма. Хотя первые адипокины были открыты еще в 1994 г. [1], эта группа биологически активных веществ до сих пор остается относительно малоизученной и привлекает внимание исследователей как потенциальный источник новых идей в лечении метаболических расстройств.

В 2016 году группа исследователей из США во главе с Romere обнаружила новый гормон из группы адипокинов. Названный в честь преимущественно синтезирующей его белой жировой ткани (от гр. *aspros* — белый) аспросин является регулятором важнейших реакций организма на непродолжительное голодание, таких как высвобождение глюкозы из печени и усиление аппетита [2, 3].

Функции аспросина предполагают его тесную связь с развитием нарушений метаболизма. Исследования показывают, что изменение плазменного уровня аспросина отражается на чувствительности к инсулину, уровне гликемии и пищевом поведении. Настоящий обзор ставит целью обобщить имеющиеся на данный момент сведения об аспросине, его основных свойствах и возможностях коррекции таких обменных заболеваний, как ожирение или сахарный диабет 2-го типа, путем воздействия на уровень аспросина в крови.

Аспросин — гормон белой жировой ткани

Аспросин был открыт в 2016 году при изучении группой Romere редкого наследственного заболевания, известного как неонатальный про-

героидный синдром (НПС), или синдром Видемана — Раутенштрауха (OMIM: 264090). НПС характеризуется гипофагией и частичной липодистрофией, затрагивающей в основном подкожную жировую клетчатку лица и конечностей. Название болезни отражает фенотипическое сходство с прогерией, вызванное специфическим лицевым дисморфизмом, при этом признаки истинной прогерии (преждевременное старение) отсутствуют.

Согласно обзору Paolacci и соавт., к началу 2017 года был зарегистрирован 51 случай НПС, но лишь у 15 пациентов этот диагноз не вызывает сомнений. Другие 24 пациента, вероятно, страдают от иных, фенотипически похожих на НПС заболеваний, тогда как для оставшихся 12 верификация диагноза невозможна ввиду недостатка данных [4].

Полноэкзомное секвенирование, проведенное группой Romere у двух изучаемых ими пациентов с диагнозом НПС, выявило гетерозиготные мутации гена *FBN1* (OMIM: 134797). Эти мутации расположены в предпоследнем экзоне *FBN1*, при этом дефектный транскрипт «защищен» от нонсенс-опосредованной дегградации РНК (*Nonsense-mediated decay, NMD*). Анализ литературы подтвердил наличие идентичных мутаций у еще пяти больных, которым ранее был поставлен диагноз НПС [5–9].

Подобный характер наследования, а также выраженные в той или иной степени у всех больных черты синдрома Марфана, позволили объединить эти случаи под названием марфанойд-прогероидного синдрома (МПС), или липодистрофии Марфана (OMIM: 616914). Впервые это название предложили Takenouchi и соавт.

в статье 2013 года, однако окончательное утверждение МПС в качестве отдельной нозологической единицы произошло после выхода обзора Passarge и соавт. в 2016 году [10]. Существовавшая на протяжении нескольких лет неопределенность привела к тому, что авторы некоторых статей, включая группу Romere, продолжали использовать неонатальный прогероидный синдром как диагноз для людей, страдающих в действительности марфаноид-прогероидным синдромом [2].

Продукт *FBN1* — профибриллин, состоит из 2871 аминокислоты и подвергается протеолитическому расщеплению сериновой протеазой фурином (КФ 3.4.21.94) [11, 12]. В результате образуется структурный белок фибриллин-1 и С-концевой 140-аминокислотный протеин с молекулярной массой 30 кДа, которым и является аспросин. Отщепленный С-концевой фрагмент подвергается посттрансляционным модификациям, несвойственным для аспросина бактериального происхождения, который тем не менее обладает сходными эффектами [2]. Таким образом, за синтез аспросина отвечают два последних экзона *FBN1*. Мутации в них приводят к образованию белкового продукта, оказывающего доминантно-негативный эффект, что выражается в аномально низкой концентрации гормона.

Наибольшая экспрессия *FBN1* обнаруживается в белой жировой ткани (БЖТ) [2]. Она является основным (но, вероятно, не единственным) источником аспросина в организме. В пользу этого говорит двукратное снижение концентрации гормона у животных с моделью синдрома Берардинелли — Сейпа (гомозиготная утрата *BSCL2* (OMIM: 606158)) [2], при котором отсутствует до 70% жировой ткани. Синтезированный аспросин накапливается внутри адипоцитов и высвобождается при снижении плазменной концентрации глюкозы. Из-за подобного паттерна секреции уровень аспросина в крови подвержен циркадным колебаниям: наибольшая концентрация гормона отмечается утром, после ночного голодания, а прием пищи приводит к резкому ее падению. Высокое содержание глюкозы в крови снижает уровень секреции аспросина по механизму отрицательной обратной связи, однако не уменьшает интенсивность его синтеза. Период полувыведения гормона составляет примерно 145 минут (для синтезированного бактериями аспросина — 20 минут). Отличий в плазменной концентрации аспросина у мужчин и женщин не наблюдалось.

Сниженная плазменная концентрация инсулина, сопровождаемая нормальной чувствительностью к нему и эугликемией, отличает МПС

от врожденных генерализованных липодистрофий, обычно ассоциированных с развитием инсулинорезистентности. Как выяснилось в ходе исследований, плазменный уровень аспросина у пациентов Romere был значительно ниже нормальных значений [2].

Центральные и периферические эффекты аспросина

Используя меченный рекомбинантный аспросин, исследователи установили, что гормон, синтезированный в БЖТ, доставляется прежде всего в печень. Аспросин может проходить через ГЭБ и попадает в головной мозг, в частности в аркуатное ядро гипоталамуса, и обнаруживается в ликворе в концентрации в 4–5 раз меньше плазменной. Периферическое происхождение в сочетании с центральным действием роднит аспросин с другим регулятором аппетита — лептином [2, 3].

В печени мишенью аспросина является обонятельный рецептор *OR4M1*, связанный с Gs-белком и активирующий таким образом цАМФ/ПКА-зависимый путь передачи сигнала [13]. Обонятельные рецепторы представляют собой наиболее многочисленный тип рецепторов, связанных с G-белком. Хотя основная их локализация — обонятельный эпителий носа и обонятельные луковицы, они также экспрессируются и в других тканях, играя специфическую роль в развитии и регенерации скелетных мышц, пролиферации клеток при раке предстательной железы, метаболизме глюкозы в почках и других процессах. В гепатоцитах человека и мышей была обнаружена умеренная экспрессия *OR4M1* и его мышинового ортолога *OLFR734* соответственно [13].

Через цАМФ/ПКА-зависимый путь аспросин активирует глюконеогенез и выброс глюкозы из печени в кровь. Действие гормона имеет дозозависимый характер. Глюкагон, используя те же внутриклеточные пути, вызывает примерно в два раза более выраженный эффект. При этом аспросин и глюкагон действуют независимо друг от друга, что подтвердилось экспериментами на мышах с гомозиготной утратой *OLFR734* [13]. Полное ингибирование рецепторов глюкагона и катехоламинов также не отразилось на способности аспросина влиять на выброс глюкозы гепатоцитами.

Действие инсулина является антагонистическим по отношению к аспросину. С помощью применения гиперинсулинемического-эугликемического клэмп на модели мышей с гипоморфной мутацией *FBN1* (также известна как MgR-мутация, снижает экспрессию *FBN1* до 20%) было

показано, что уровень инсулина не зависит от аспросина напрямую, а изменяется только в соответствии с уровнем глюкозы, который, в свою очередь, регулируется аспросином. Изменений в чувствительности тканей к инсулину под действием аспросина отмечено не было [2].

Интересно, что мыши, нокаутные по гену *OLFR734*, демонстрировали менее выраженную реакцию на аспросин, но не полное ее отсутствие. Это позволяет предположить, что в печени имеются и другие рецепторы, опосредующие действие этого гормона [13].

В гипоталамусе аспросин через цАМФ/ПКА-зависимый путь воздействует на нейроны, продуцирующие агути-родственный пептид (Agouti-related protein, AgRP). AgRP-нейроны при активации аспросином и другими регуляторными гормонами (например, грелином) угнетают деятельность анорексигенных проопиомеланокортин-продуцирующих (ПОМК) нейронов [14–18]. В результате активации подобного каскада усиливается аппетит и активируется пищевое поведение. Помимо орексигенного эффекта AgRP-нейроны способны также снижать расход энергии организмом. Однако в экспериментах не было выявлено значимого влияния аспросина на этот параметр [15]. Вероятно, разные популяции AgRP-нейронов в разной степени специализируются на повышении аппетита или снижении энергозатрат, и в случае действия аспросин-чувствительных клеток преобладает орексигенный эффект.

Абляция данных нейронов на фоне сбалансированной диеты приводит к исчезновению центральных эффектов аспросина. Это доказывает ключевую роль указанных нейронов в аспросин-опосредованной регуляции аппетита [16]. Однако при высококалорийном, богатом жирами питании влияние аспросина снова становится заметным, что говорит в пользу существования дополнительных путей реализации его эффектов [19]. Кроме того, показано, что лишь около 50% от всех AgRP-нейронов способны отвечать на действие аспросина, и часть этой популяции подвержена влиянию грелина. Помимо прочего, аспросин повышает возбудимость AgRP-нейронов, поэтому дефицит аспросина проявляется снижением чувствительности данной популяции нейронов к грелину [3].

Аспросин оказывает крайне незначительное действие на другие нейроны, задействованные в регуляции энергетического обмена: 5-HT-продуцирующие, SF1-продуцирующие, дофаминергические, нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВЯ). Тем не менее измененная активность AgRP-нейронов при недостатке ас-

просина у мышей с моделью МПС приводит к повышению активности нейронов ПВЯ. Учитывая взаимосвязь ПВЯ с меланокортиновой системой [20], группа Duerschmid провела дополнительные эксперименты на мышах с хроническим меланокортиновым антагонизмом. У таких мышей нейтрализация аспросина моноклональными антителами не оказала значимого влияния на аппетит, в отличие от контрольной группы. Это позволяет предположить, что для адекватного действия аспросина на AgRP-нейроны необходимо нормальное функционирование меланокортиновой системы [3].

Роль дисфункции аспросина в патологии человека и перспективы патогенетической терапии

Повышенный уровень аспросина в плазме ассоциирован с инсулинорезистентностью. Подобный результат был зарегистрирован у пациентов с ожирением, преддиабетом и сахарным диабетом 2-го типа, синдромом поликистозных яичников, а также у мышей с ожирением, вызванным либо высокожировой диетой, либо мутацией лептина или его рецептора [2, 3, 22, 23]. Анализ распределения мРНК *FBN1* показал гиперэкспрессию гена в тканях, непосредственно задействованных в развитии инсулинорезистентности, а именно в белой и бурой жировой ткани и скелетных мышцах. Важно, что изменения в экспрессии *FBN1* не характерны для других состояний с выраженными отклонениями в уровне аспросина от нормы, как, например, голодание или стрептозотоцин-индуцированный диабет (абляция β -клеток поджелудочной железы, ведущая к гипoinsулинемии, гипергликемии и подавлению синтеза аспросина по механизму отрицательной обратной связи). Аспросин, таким образом, может быть связан с инсулинорезистентностью, приводя к избыточному выбросу глюкозы из печени в условиях гиперинсулинемии [2].

Введение специфических моноклональных антител к аспросину мышам с инсулинорезистентностью приводило к резкому падению плазменных концентраций аспросина и инсулина, гипофагии и снижению активности AgRP-нейронов [2, 3]. Подобные эффекты делают иммунологическую нейтрализацию аспросина перспективным методом для лечения ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

Для изучения изменений, сопровождающих дефицит аспросина, была воссоздана модель МПС у мышей путем внесения небольшой делеции в последний экзон *FBN1* системой CRISPR/Cas9, что обеспечило сдвиг рамки считывания и гетерозиготную потерю аспросин-кодирующего

региона. Такие животные имели сниженную массу тела и аппетит, низкую концентрацию лептина в плазме, при этом гемодинамические параметры и функция щитовидной железы оставались в пределах нормы. Получая высокожировую диету на протяжении 6 месяцев, больные мыши оказались полностью защищены от развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа [3]. Похожие результаты были получены и на мышцах, нокаутных по гену *OLFR734* [13].

Все вышеизложенное говорит о критической роли аспросина в развитии метаболических расстройств. Кроме того, последние исследования свидетельствуют о том, что аспросин может иметь более широкий диапазон действия в организме. Так, Zhang и соавт. отметили положительное антифибротическое действие аспросина на миокард в постинфарктный период [21].

Другие исследователи предлагают использовать аспросин в качестве маркера злокачественных новообразований, в частности злокачественной мезотелиомы [24, 25]. В то же время работ, посвященных применению аспросина непосредственно в клинической практике, на данный момент нет. Таким образом, гормон аспросин может оказаться полезным в самых разных областях медицины, но для этого требуется дальнейшее изучение возможных механизмов его действия и мишеней.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding from sponsors was received during the research.

Список литературы

- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505): 425–432. DOI: 10.1038/372425a0.
- Romere C., Duerschmid C., Bournat J., Constable P., Jain M., Xia F., Saha P.K., Del Solar M., Zhu B., York B., Sarkar P., Rendon D.A., Gaber M.W., LeMaire S.A., Coselli J.S., Milewicz D.M., Sutton V.R., Butte N.F., Moore D.D., Chopra A.R. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 2016; 165(3): 566–579. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.063
- Duerschmid C., He Y., Wang C., Li C., Bournat J.C., Romere C., Saha P.K., Lee M.E., Phillips K.J., Jain M., Jia P., Zhao Z., Farias M., Wu Q., Milewicz D.M., Sutton V.R., Moore D.D., Butte N.F., Krashes M.J., Xu Y., Chopra A.R. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat. Med.* 2017; 23(12): 1444–1453. DOI: 10.1038/nm.4432
- Paolacci S., Bertola D., Franco J., Mohammed S., Tartaglia M., Wollnik B., Hennekam R. C. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: A phenotype analysis. *Am. J. Med. Genet. A*. 2017; 173(7): 1763–1772. DOI: 10.1002/ajmg.a.38246
- Goldblatt J., Hyatt J., Edwards C., Walpole I. Further evidence for a marfanoid syndrome with neonatal progeroid features and severe generalized lipodystrophy due to frameshift mutations near the 3' end of the FBN1 gene. *J. Med. Genet. A*. 2011; 155A(4): 717–720. DOI: 10.1002/ajmg.a.33906
- Graul-Neumann L.M., Kienitz T., Robinson P.N., Baasanjav S., Karow B., Gillissen-Kaesbach G., Fahsold R., Schmidt H., Hoffmann K., Passarge E. Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy associated with a novel frameshift mutation at the 3' terminus of the FBN1-gene. *J. Med. Genet. A*. 2010; 152A(11): 2749–2755. DOI: 10.1002/ajmg.a.33690
- Horn D., Robinson P.N. Progeroid facial features and lipodystrophy associated with a novel splice site mutation in the final intron of the FBN1 gene. *J. Med. Genet. A*. 2011; 155A(4): 721–724. DOI: 10.1002/ajmg.a.33905
- Jacquinet A., Verloes A., Callewaert B., Coremans C., Coucke P., de Paepe A., Debray F.G. Neonatal progeroid variant of Marfan syndrome with congenital lipodystrophy results from mutations at the 3' end of FBN1 gene. *Eur. J. Med. Genet.* 2014; 57(5): 230–234. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.02.012
- Takenouchi T., Hida M., Sakamoto Y., Torii C., Kosaki R., Takahashi T., Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *J. Med. Genet. A*. 2013; 161A(12): 3057–3062. DOI: 10.1002/ajmg.a.36157
- Passarge E., Robinson P., Graul-Neumann L. Marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome: a newly recognized fibrillinopathy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24(9): 1244–1247. DOI: 10.1038/ejhg.2016.6
- Lönnqvist D., Reinhardt L., Sakai L., Peltonen L. Evidence for furin-type activity-mediated C-terminal processing of profibrillin-1 and interference in the processing by certain mutations. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7(13): 2039–2044. DOI: 10.1093/hmg/7.13.2039
- Milewicz D.M., Grossfield J., Cao S.N., Kielty C., Covitz W., Jewett W. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J. Clin. Invest.* 1995; 95(5): 2373–2378. DOI: 10.1172/JCI117930
- Li E., Shan H., Chen L., Long A., Zhang Y., Liu Y., Jia L., Wei F., Han J., Li T., Liu X., Deng Y., Wang Y.

- OLFR734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metabolism*. 2019; 30(2): 319–328. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.05.022
14. Aponte Y., Atasoy D., Sternson S.M. AgRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat. Neurosci.* 2011; 14(3): 351–355. DOI: 10.1038/nn.2739
15. Krashes M.J., Koda S., Ye C., Rogan S.C., Adams A.C., Cusher D.S., Maratos-Flier E., Roth B.L., Lowell B.B. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *J. Clin. Invest.* 2011. 121(4): 1424–1428. DOI: 10.1172/JCI46229
16. Luquet S., Perez F.A., Hnasko T.S., Palmiter, R.D. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science*. 2005; 310(5748): 683–685. DOI: 10.1126/science.1115524
17. Atasoy D., Betley J.N., Su H.H., Sternson S.M. Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature*. 2012; 488(7410): 172–177. DOI: 10.1038/nature11270
18. Tong Q., Ye C.P., Jones J.E., Elmquist J.K., Lowell B.B. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat. Neurosci.* 2008; 11(9): 998–1000. DOI: 10.1038/nn.2167
19. Denis R.G., Joly-Amado A., Webber E., Langlet F., Schaeffer M., Padilla S.L., Cansell C., Dehouck B., Castel J., Delbès A.S., Martinez S., Lacombe A., Rouch C., Kassis N., Fehrentz J.A., Martinez J., Verdié P., Hnasko T.S., Palmiter R.D., Krashes M.J., Güler A.D., Magnan C., Luquet S. Palatability can drive feeding independent of AgRP neurons. *Cell Metabolism*. 2015; 22(4): 646–657. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.011
20. Garfield A.S., Li C., Madara J.C., Shah B.P., Webber E., Steger J.S., Campbell J.N., Gavrilo O., Lee C.E., Olson D.P., Elmquist J.K., Tannous B.A., Krashes M.J., Lowell B.B. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite. *Nat. Neurosci.* 2015; 18(6): 863–871. DOI: 10.1038/nn.4011
21. Zhang X., Jiang H., Ma X., Wu H. J. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2019; 16. DOI: 10.1111/jdi.13148
22. Wang Y., Qu H., Xiong X., Qiu Y., Liao Y., Chen Y., Zheng Y., Zheng H. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first phase insulin secretion. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 9471583. DOI: 10.1155/2018/9471583
23. Alan M., Gurlek B., Yilmaz A., Aksit M., Aslanipour B., Gulhan İ., Mehmet C., Taner C. E. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 35(3): 220–223. DOI: 10.1080/09513590.2018.1512967
24. Kocaman N., Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotech. Histochem.* 2019; 1: 1–5. DOI: 10.1080/10520295.2019.1656344
25. Zhang Z., Tan Y., Zhu L., Zhang B., Feng P., Gao E., Xu C., Wang X., Yi W., Sun Y. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* 2019; 231: 116554. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116554

References

1. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505): 425–432. DOI: 10.1038/372425a0.
2. Romere C., Duerschmid C., Bournat J., Constable P., Jain M., Xia F., Saha P.K., Del Solar M., Zhu B., York B., Sarkar P., Rendon D.A., Gaber M.W., LeMaire S.A., Coselli J.S., Milewicz D.M., Sutton V.R., Butte N.F., Moore D.D., Chopra A.R. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 2016; 165(3): 566–579. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.063
3. Duerschmid C., He Y., Wang C., Li C., Bournat J.C., Romere C., Saha P.K., Lee M.E., Phillips K.J., Jain M., Jia P., Zhao Z., Farias M., Wu Q., Milewicz D.M., Sutton V.R., Moore D.D., Butte N.F., Krashes M.J., Xu Y., Chopra A.R. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat. Med.* 2017; 23(12): 1444–1453. DOI: 10.1038/nm.4432
4. Paolacci S., Bertola D., Franco J., Mohammed S., Tartaglia M., Wollnik B., Hennekam R. C. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: A phenotype analysis. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017; 173(7): 1763–1772. DOI: 10.1002/ajmg.a.38246
5. Goldblatt J., Hyatt J., Edwards C., Walpole I. Further evidence for a marfanoid syndrome with neonatal progeroid features and severe generalized lipodystrophy due to frameshift mutations near the 3' end of the FBN1 gene. *J. Med. Genet.* A 2011; 155A(4): 717–720. DOI: 10.1002/ajmg.a.33906
6. Graul-Neumann L.M., Kienitz T., Robinson P.N., Baas-anjav S., Karow B., Gillessen-Kaesbach G., Fahsold R., Schmidt H., Hoffmann K., Passarge E. Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy associated with a novel frameshift mutation at the 3' terminus of the FBN1-gene. *J. Med. Genet.* A. 2010; 152A(11): 2749–2755. DOI: 10.1002/ajmg.a.33690
7. Horn D., Robinson P.N. Progeroid facial features and lipodystrophy associated with a novel splice site mutation in the final intron of the FBN1 gene. *J. Med. Genet.* A. 2011; 155A(4): 721–724. DOI: 10.1002/ajmg.a.33905
8. Jacquinet A., Verloes A., Callewaert B., Coremans C., Coucke P., de Paepe A., Debray F.G. Neonatal progeroid variant of Marfan syndrome with congenital lipodystrophy results from mutations at the 3' end of

- FBN1 gene. *Eur. J. Med. Genet.* 2014; 57(5): 230–234. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.02.012
9. Takenouchi T., Hida M., Sakamoto Y., Torii C., Kosaki R., Takahashi T., Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *J. Med. Genet. A.* 2013; 161A(12): 3057–3062. DOI: 10.1002/ajmg.a.36157
 10. Passarge E., Robinson P., Graul-Neumann L. Marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome: a newly recognized fibrillinopathy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24(9): 1244–1247. DOI: 10.1038/ejhg.2016.6
 11. Lönnqvist D., Reinhardt L., Sakai L., Peltonen L. Evidence for furin-type activity-mediated C-terminal processing of profibrillin-1 and interference in the processing by certain mutations. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7(13): 2039–2044. DOI: 10.1093/hmg/7.13.2039
 12. Milewicz D.M., Grossfield J., Cao S.N., Kielty C., Covitz W., Jewett W. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J. Clin. Invest.* 1995; 95(5): 2373–2378. DOI: 10.1172/JCI117930
 13. Li E., Shan H., Chen L., Long A., Zhang Y., Liu Y., Jia L., Wei F., Han J., Li T., Liu X., Deng Y., Wang Y. OLF734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metabolism.* 2019; 30(2): 319–328. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.05.022
 14. Aponte Y., Atasoy D., Sternson S.M. AgRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat. Neurosci.* 2011; 14(3): 351–355. DOI: 10.1038/nn.2739
 15. Krashes M.J., Koda S., Ye C., Rogan S.C., Adams A.C., Cusher D.S., Maratos-Flier E., Roth B.L., Lowell B.B. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *J. Clin. Invest.* 2011. 121(4): 1424–1428. DOI: 10.1172/JCI46229
 16. Luquet S., Perez F.A., Hnasko T.S., Palmiter, R.D. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science.* 2005; 310(5748): 683–685. DOI: 10.1126/science.1115524
 17. Atasoy D., Betley J.N., Su H.H., Sternson S.M. Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature.* 2012; 488(7410): 172–177. DOI: 10.1038/nature11270
 18. Tong Q., Ye C.P., Jones J.E., Elmquist J.K., Lowell B.B. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat. Neurosci.* 2008; 11(9): 998–1000. DOI: 10.1038/nn.2167
 19. Denis R.G., Joly-Amado A., Webber E., Langlet F., Schaeffer M., Padilla S.L., Cansell C., Dehouck B., Castel J., Delbès A.S., Martinez S., Lacombe A., Rouch C., Kassis N., Fehrentz J.A., Martinez J., Verdié P., Hnasko T.S., Palmiter R.D., Krashes M.J., Güler A.D., Magnan C., Luquet S. Palatability can drive feeding independent of AgRP neurons. *Cell Metabolism.* 2015; 22(4): 646–657. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.011
 20. Garfield A.S., Li C., Madara J.C., Shah B.P., Webber E., Steger J.S., Campbell J.N., Gavrilova O., Lee C.E., Olson D.P., Elmquist J.K., Tannous B.A., Krashes M.J., Lowell B.B. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite. *Nat. Neurosci.* 2015; 18(6): 863–871. DOI: 10.1038/nn.4011
 21. Zhang X., Jiang H., Ma X., Wu H. J. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2019; 16. DOI: 10.1111/jdi.13148
 22. Wang Y., Qu H., Xiong X., Qiu Y., Liao Y., Chen Y., Zheng Y., Zheng H. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first phase insulin secretion. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 9471583. DOI: 10.1155/2018/9471583
 23. Alan M., Gurlek B., Yilmaz A., Aksit M., Aslanipour B., Gulhan İ., Mehmet C., Taner C. E. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 35(3): 220–223. DOI: 10.1080/09513590.2018.1512967
 24. Kocaman N., Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotech. Histochem.* 2019; 1: 1–5. DOI: 10.1080/10520295.2019.1656344
 25. Zhang Z., Tan Y., Zhu L., Zhang B., Feng P., Gao E., Xu C., Wang X., Yi W., Sun Y. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* 2019; 231: 116554. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116554

Вклад авторов

Салимханов Р.Х.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи с внесением ценного содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательного варианта.

Шарифуллин В.Р.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательного варианта.

Кушнарева Ю.Р.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, критический пересмотр и внесение ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательного варианта.

Каде А.Х.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательного варианта.

Поляков П.П.

Разработка концепции — формулирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательного варианта.

Contribution of the authors

Salimkhanov R.Kh.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — complication of a draft manuscript with valuable content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Sharifullin V.R.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — complication of a draft manuscript, participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kushnareva Y.R.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection and analysis of data.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kade A.Kh.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis of data.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Polyakov P.P.

Conceptualisation — formulation of an idea.

Conducting research — collection of data.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Салимханов Рустам Халилович — студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0001-8694-9679

Шарифуллин Владислав Рифкатович — студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-3125-6159

Кушнарева Юлия Романовна* — студентка 4-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0001-7873-4627

Контактная информация: e-mail: rafflezia.ju@yandex.ru, тел.: +7 (953) 114-63-64;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Каде Азамат Халидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-0694-9984

Поляков Павел Павлович — ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-9532-0626

Rustam H. Salimkhanov — 6th-year Student, General Medicine Department, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0001-8694-9679

Vladislav R. Sharifullin — 6th-year Student, General Medicine Department, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0003-3125-6159

Julia R. Kushnareva* — 4th-year Student, General Medicine Department, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0001-7873-4627

Contact information: e-mail: rafflezia.ju@yandex.ru, tel.: +7 (953) 114-63-64;

Mitrofana Sedina str., d. 4, Krasnodar, 350063, Russia

Azamat Kh. Kade — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-0694-9984

Pavel P. Polyakov — Research Assistant, Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-9532-0626

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author