

УДК 616-092

Апелин

Пальцын А.А.^{1,2}, Свиридкина Н.Б.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Апелин – слово, появившееся в 1998 году. Так, по аббревиатуре рецептора APJ, авторы назвали, найденный ими лиганд этого рецептора. Существует в нескольких изоформах, от 13 до 77 аминокислотных остатков. Наиболее активна самая короткая форма: апелин-13. Образуется жировой и мышечной тканью – адипокин и миокин. В экспериментах на мышцах обнаружено много положительных эффектов действия апелина, в том числе торможение развития старости. В нарастающем потоке клинических результатов есть сообщения о благоприятном действии апелина при нарушениях энергетического обмена, сердечно-сосудистой патологии, гипоксических состояниях, саркопении, ожирении, диабете.

Ключевые слова: апелин; адипокины; саркопения; метаболический синдром.

Для цитирования: Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Апелин. *Патогенез*. 2021; 19(2): 83-90.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.83-90

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 28.12.2020

Apelin

Paltsyn A.A.^{1,2}, Sviridkina N.B.¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education,

Barrikadnaya St. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

Apelin is a word that emerged in 1998. This is how the authors named the APJ receptor ligand they discovered, by the abbreviation of this receptor. Apelin exists in several isoforms ranging in size from 13 to 77 amino acid residues. The shortest form, apelin-13, is the most active one. Apelin is produced by adipose and muscle tissue as an adipokine and a myokine. Experiments on mice have shown multiple beneficial effects of apelin, including slowing the ageing process. In the growing stream of clinical results, there are reports of the beneficial effect of apelin in disorders of energy metabolism, cardiovascular diseases, hypoxic conditions, sarcopenia, obesity, and diabetes mellitus.

Key words: apelin; adipokines; sarcopenia; metabolic syndrome.

For citation: Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. [Apelin]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(2): 83-90 (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.83-90

For correspondence: Paltsyn Alexander Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 28.12.2020

Введение

Апелин – эндогенный пептид, идентифицированный как лиганд G-белкового рецептора APJ (angiotensin II receptor like-1, или AR). Апелин принадлежит к семейству адипокинов, биоактивных медиаторов, образуемых жировой тканью. По аббревиатуре рецептора (APJ) авторы, открывшие лиганд, назвали его апелином [1]. Существует в нескольких изоформах, от 13 до 77 аминокислотных остатков. Наиболее активна самая короткая форма – апелин-13. Обнаруженные вначале в мозге и желудке, рецептор APJ и его лиганд апелин впоследствии были найдены в сердечно-сосудистой, пищевари-

тельной и репродуктивной системах, скелетных мышцах, жировой и других тканях [2].

Система апелин/APJ (по фрагментарным на сегодня данным) – участница многих физиологических процессов, в частности: ангиогенеза, энергетического обмена, гуморального гомеостаза, работы сердечно-сосудистой системы. Кроме того, пептид и рецептор присутствуют и оказывают действие в таких патологических процессах, как саркопения, сердечная недостаточность, гипоксические состояния, ожирение, диабет и рак.

В этой лекции рассматриваются убедительные, на наш взгляд, современные знания о роли апелина в патологиях органов и тканей. Описываются некоторые из-

вестные механизмы, с помощью которых апелин и его рецептор влияют на физиологические и патологические процессы. Рассматривается возможность использовать апелин в качестве биомаркера для прогнозирования сердечных заболеваний и различных типов рака. Приводятся некоторые, из сегодня уже неисчерпаемого потока статей, сведения о профилактическом и лечебном использовании апелина при сердечной недостаточности, гипертонии, гипертрофии сердца, гипоксических ситуациях, нарушениях ангиогенеза, энергетического обмена, ожирении, диабете и раке.

Структурная локализация апелина и его рецепторов

Исследования показали, что апелин — регулятор гомеостаза глюкозы; апелин- $-/-$ мыши отличались инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [3]. Поглощение глюкозы стимулирует секрецию апелина в кишечнике [4].

В 2014 году появилась статья [5] с доказательством образования апелина не только адипоцитами, но и миоцитами. Интересующее нас вещество оказалось и по «происхождению», и по комплексу свойств сложнее: оно не только адипокин, но и миокин. У 11 мужчин с избыточным весом аэробная физическая нагрузка в течение 8 недель достоверно повышала содержание апелина мРНК. Иными словами, физические (мышечные) нагрузки влияли, и влияние в таких условиях может быть только эпигенетическим [6], на экспрессию апелина. Содержание мРНК других миокинов (IL-6, миостатина, FGF-21, FNDC-5) не повышалось. В этом исследовании наблюдали также увеличение концентрации апелина изолированными мышечными волокнами, что ещё «прямее» доказывает его миокиновую природу.

В связи с уже обширным и продолжающим быстро расширяться списком функций апелина в большой и широко-цитируемой статье (28 авторов) его называют эскеркином [7]. Авторы указывают, что стратегии, применяющиеся для сохранения или усиления сигнала апелина, при старении усиливают функцию мышц, включая митохондриогенез, аутофагию, стимулируя противовоспалительные механизмы в мышечных волокнах, усиливают регенеративный потенциал стволовых мышечных клеток. Комплекс этих изменений, вызываемых физической активностью, опосредуется апелином. Поэтому его уровень служит одним из диагностических критериев саркопении и мишенью стратегии, направленной на противодействие мышечной слабости и восстановление физической независимости. Можно добавить, что в широко известном и недостаточно широко применяемом, благотворном действии нагрузок при болезнях [8] есть и «апелиновый вклад».

Группа ученых Вашингтонского университета опубликовала не бесспорное, конечно, но заслуживающее размышления и дальнейшей экспериментальной и клинической разработки исследование выдающейся, по их мнению, роли апелина, апелин-опосредованных изме-

нений организма в современной пандемии ожирения. Исследовали две группы мышей-самок, отличающихся физическими нагрузками: без нагрузок и с ежедневными нагрузками [9]. Нашли, что физические нагрузки беременных мышей спасают их потомство от ожирения и метаболических расстройств, индуцированных высоко-жировой диетой. Такой же результат достигается без нагрузок введением матерям апелина. Авторы считают свои результаты свидетельством того, что физическая активность в период беременности имеет решающее значение для метаболического здоровья потомства. Исследование дает основания полагать, что пандемия избыточного веса в современном обществе опосредуется и апелинергической системой (кроме многого прочего, конечно), что выдвигает эту систему на роль потенциальной мишени для профилактики и лечения.

Пока непонятен, но, безусловно, интересен для исследования факт присутствия в молозиве и молоке апелина-55, -36, -17, -13 и других изоформ [10]. Физиологические последствия употребления молока, содержащего несколько изоформ апелина, пока неясны; тем не менее, ткань молочной железы чётко демонстрирует продукцию множества изоформ. Вспомним, что случайное и ненужное эволюция не сохраняет.

В целом ткани и органы проявляют специфичность, в том смысле, что в них преимущественно продуцируется и секретруется лишь какая-то одна изоформа апелина. Уже по локализации в тканях делается заключение об участии апелина во многих физиологических процессах: регуляции гомеостаза жидкостей организма, кровяного давления, реакции на эндокринный стресс, сократительной способности сердца, ангиогенеза, энергетического обмена. Он также важный посредник патологических процессов: сердечной недостаточности, ожирения, диабета и рака [11].

Апелин в сердечно-сосудистой системе

Роль апелина в функциях и нарушениях функций сердечно-сосудистой системы стала предметом многих исследований. При сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдается сниженный, сравнительно со здоровыми людьми, уровень апелина в плазме. Снижается содержание апелина при патологии коронарных артерий, причём тем существеннее, чем грубее патология артерий [12]. Апелин представляется одним из самых мощных стимуляторов сократительной способности сердца [13]. Протективно действует при инфаркте миокарда, сердечной недостаточности и гипертонии, уменьшает воспаление, увеличивает жизнеспособность кардиомиоцитов [2]. Защищает от развития диабетической нефропатии и протеинурии.

При сердечной недостаточности апелин может увеличивать сердечный выброс, снижать кровяное давление и периферическое сопротивление, в том числе и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [14]. Инъекция крысам при экспериментальном

инфаркте миокарда апелина-13 уменьшает размер инфаркта, концентрацию реактивных форм кислорода, повышает частоту пульса и концентрацию оксида азота в последующие дни, демонстрируя, таким образом, кардиопротективный эффект [15]. Мета-анализ показал, что суммарный (всех форм) уровень содержания апелина в сыворотке может быть предсказателем развития (или не развития) ишемической болезни сердца [16]. Апелин оказывает гипотензивное, кардиопротективное, противоинфарктное и противострессовое (антиоксидантное) действие, увеличивает активность антиоксидантных ферментов, уменьшает образование реактивных форм кислорода. В условиях гипоксии-ишемии введение апелина способствовало сохранению мезенхимальных стволовых клеток, васкуляризации, увеличивало концентрацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF; Vascular endothelial growth factor) и его рецептора, а также ангиогенез [17]. Есть сообщение о кардиопротективном действии введения апелина-13 в терминальной стадии сердечной недостаточности [18].

Существенное влияние апелина на развитие гипертрофии сердца заслуживает внимательного изучения, поскольку позволяет надеяться на близкую вероятность практического применения. Введение апелина-13 крысам до ишемии/реперфузии почек или после неё способствовало сохранению функции органа [11]. В такого же типа экспериментах (ишемия/реперфузия) введение апелина-13 существенно снижало патологические изменения сердца и мозга.

Ангиогенез может иметь благоприятное, адаптивное значение, например, в зоне ишемии при инфаркте или, наоборот, способствовать разрушению, например при опухолевом росте. Соответственно этому меняется роль апелинергической системы в ангиогенезе – от разрушительной до стимулирующей прогениторные клетки и развитию процесса неоваскуляризации [19]. Увеличение содержания в плазме апелина развивает коронарные коллатерали у пациентов с болезнью коронарных артерий [20].

В осуществленном японцами исследовании [21] определяли продукцию NO эндотелиальными клетками у 34 здоровых пожилых (67,0 ± 1,3 года) людей. Половина (случайно выбранная) была малоподвижным контролем. А остальные выполняли в течение 8 недель (3 занятия в неделю) аэробные тренировки на уровне 60-70% от максимума в течение 45 мин. Перед и после нагрузок измеряли концентрацию в плазме апелина, NO, максимальное потребление кислорода (МПК), индекс жёсткости сосудов. В активной группе достоверно увеличился МПК и снижалась жёсткость сосудов. В контроле эти параметры не изменялись.

Апелин и липидный обмен

В противоположность сердечно-сосудистым болезням, при метаболических расстройствах содержание апелина повышается. При ожирении уровень апели-

на в плазме повышается, хотя не с полной пропорциональностью, но с тенденцией увеличиваться при большей выраженности ожирения [22]. Пока окончательно не установлено медицинское значение таких изменений в содержании апелина – стоит их исправлять или сохранять.

Можно предполагать, что апелин, как адипозо-продуцируемый пептид, участник расстройств жирового обмена. Однако в этой сфере его роль остается неопределённой. У молодых пациентов с ожирением содержание апелина в плазме оказалось сниженным [23]. В другом исследовании столь же юные пациенты демонстрировали повышение концентрации апелина [24]. У взрослых людей достаточно продолжительная гипокалорийная диета сопровождается снижением в плазме и жировой ткани содержания апелина и его рецептора. Это сочетается со снижением индекса массы тела (ИМТ), концентрации в крови инсулина, фактора некроза опухолей α (TNF- α) [25]. У инсулинрезистентных мышей с избыточным весом введение в течение месяца апелина снижало концентрацию инсулина в крови, повышало инсулин-чувствительность, снижало концентрацию глюкозы в крови [3].

В 2012 году группой авторов из Сингапура было показано, что апелин ингибирует адипогенез в преадипоцитах и липолиз в зрелых адипоцитах [26]. Молекулярные механизмы этих эффектов, пока неясные, намечают возможное направление регулирования функции такого важного медицинского объекта, как жировая ткань. Такие наблюдения подсказывают, что апелин может снижать избыточный вес, увеличивать чувствительность к инсулину, ослаблять проявления диабета. Стимулируя поглощение глюкозы, апелин терапевтически действует не только при диабете, но и на связанные с ним осложнения: ретинопатии, нефропатии и кардиомиопатии, оказывает защитное действие против оксидативного стресса и апоптоза [11].

Апелин в патологии нервной системы

На модели инсульта (ишемия-реперфузия) было показано, что инъекция апелина-13 значительно снижает объем зоны повреждения [27]. Лечение мышей после инсульта интраназальными инъекциями апелина-13 в течение 3 дней уменьшает объем зоны повреждения, снижает выраженность апоптоза и воспаления, увеличивает ангиогенез [28]. При экспериментальной болезни Альцгеймера у крыс апелин-13 улучшает обучение и память, повышая точность распознавания объектов и ориентировку в пространстве через активацию сигнального пути BDNF/TrkB [29]: показано, что апелин-13 обладает противовоспалительным действием, ингибируя активацию микроглии и астроцитов, активируя и повышая содержание BDNF (Brain Derived Neuro trophic Factor) в гиппокампе.

В эксперименте на крысах нашли, что апелин обладает выраженным антидепрессантным действием,

и оказывает его через гиппокамп. Так, внутримозговое введение апелина-13 может улучшить (компенсировать) депрессивное состояние у крыс, подвергнутых хроническому стрессу напряжения [30]: инъекции апелина-13 в гиппокамп увеличивают подвижность животных. У крыс при хроническом стрессе апелин-13 может подавлять гиперактивность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, стимулируя экспрессию BDNF в гиппокампе, и восстанавливая в нём экспрессию глюкокортикоидных рецепторов [30]. Подвижность животных можно заблокировать инъекцией в гиппокамп антагониста APJ-рецептора.

Внутримозговые инъекции апелина-13 снижают проницаемость ГЭБ, подавляют аутофагию и увеличивают содержание VEGF после инсульта у мышей [31]. Относительно мозга было установлено, что одним из механизмов благотворного действия апелина-13 оказалось игибирование апоптоза клеток мозга [32].

Апелин в онкологии

На современном уровне знаний роль апелина в онкологических процессах представляется преимущественно отрицательной. Апелин и его рецептор обнаруживаются при многих раковых опухолях. Обычно в концентрациях, повышенных сравнительно с контролем. Апелинергическая система может способствовать канцерогенезу. Многие результаты свидетельствуют, что апелин/APJ участвует в регуляции, пролиферации, миграции и инвазивной способности раковых клеток, воплощающейся в метастазы. Более того, апелин играет отрицательную роль в патологическом ангиогенезе – препятствует апоптозу тормозит прогрессирующее опухоли. Имплантация мышам гиперэкспрессирующих апелин клеток увеличивала содержание микрососудов и ускоряла рост опухоли. Имплантация мышам клеток меланомы с гиперэкспрессией апелина увеличивала лимфангиогенез в опухоли и метастазирование в лимфоузлы. Апелин-13 увеличивал пролиферацию клеток при раке простаты.

Ожирение может увеличивать риск развития рака. Содержать избыток калорий в форме жира – значит подставить остальные ткани тела под мощную эндокринную сигнализацию-стимуляцию адипокинами. Многими исследованиями показано, что увеличение ИМТ увеличивает частоту нескольких типов рака: простаты, молочной железы, пищевода. По клиническим наблюдениям избыточный вес повышает риск развития рака молочной железы и уменьшает вероятность выздоровления. В эксперименте на ожиревших мышах использование апелинергического антагониста F13A существенно уменьшало риск развития рака молочной железы [33].

Апелин и старение

Вполне надёжно показано антивозрастное действие апелина и то, что снижение его уровня уско-

ряет старение. Восстановление экспрессии апелина и его рецептора APJ тормозит старение и устраняет возрастные изменения сердечно-сосудистых и обменных процессов.

В исследовании, подписанном 30-ю авторами [34], было показано, что мыши, дефицитные по гену апелина, нормально развивались, были жизнеспособны, плодовиты без заметных изменений функции сердца. Лишь к старости (после 6 месяцев) у них развивалась прогрессирующая сердечная недостаточность. Авторы расценили это как указание на антивозрастное действие апелина и перспективность его изучения и использования при гипертонической болезни и возрастной сердечной недостаточности.

Эти экспериментальные результаты многократно и разнообразно подтверждены клиническими данными. Так Przewlocka-Kosmala и соавт [35] описали снижение концентрации апелина в плазме, соответствующее степени нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка. Аналогичные наблюдения были сделаны при лёгочной недостаточности, диабете [36], амиотрофическом боковом склерозе [37].

Эти и множество не упомянутых здесь сообщений послужили поводом для Rai с сотрудниками [38] предположить, что апелинергическая сигнализация необходима для нормального гомеостаза, и снижение её уровня ускоряет старение и возрастную полиорганную недостаточность. Иными словами, неоднократно сообщавшееся антивозрастное действие крови молодых животных попытались связать с апелином. Это направление оправдывалось фактом возрастного снижения экспрессии апелина и его рецептора APJ во многих органах. Дополнительно исследовали сенолитическое действие системных введений апелина 15-месячным аутбредным мышам. Предполагали, что экзогенный апелин у животных среднего возраста избавит их от возрастной недостаточности органов. Апелин-13 (1,8 мг/кг/день) вводили 4 недели. Такие введения снижали возрастную гипертрофию сердца, существенно уменьшали толщину задней стенки левого желудочка, умеренно снижали систолическое и диастолическое давления. Мыши, генетически дефицитные по апелину или его рецептору APJ, проявляли ускоренное сердечно-сосудистое, почечное и репродуктивное старение. Генетическое или фармакологическое аннулирование апелин-сигнала вызывает клеточное старение, опосредуемое способствующими старению транскрипционными факторами. Получавшие апелин животные были сильнее, приобретали «молодёжный» фенотип, более длительный срок находились в центре клетки, демонстрируя этим, по мнению авторов, снижение возрастной тревожности.

Выраженная эволюционная консервативность апелина и APJ позволяют предполагать возможность использовать их для улучшения качества и продления жизни других (не мышей) млекопитающих. В аспекте «других млекопитающих» следует остановиться на не-

давно появившейся статье группы корейских врачей из университетской клиники Сеула [39]. Они определяли содержание апелина у 80 обитателей дома престарелых с целью установить его связь с уровнем «frailty». У нас это слово переводят (на наш взгляд, неудачно) как хрупкость. Не нашли заметной связи фенотипически выраженной хрупкости (силой кисти, скоростью походки, времени 5 вставаний со стула, мышечной массы) с концентрацией апелина в сыворотке. Авторы объясняют несовпадение своих результатов с данными других исследований по апелину тем, что другие выполнены на мышах, а на людях это всё не подтверждается. Такое заявление несправедливо – множество цитированных работ вышло из клиники, достаточно взглянуть на текст и список к этой статье. Полемический задор противоречия результатов этой работы другим, цитированным в обзоре исследованиям, снижается тем фактом, что авторы не выделяли и не исследовали действие фракций апелина, и не знают, какие у них были фракции. Почти все упомянутые в этой статье исследования, как и вообще труды по обсуждаемой проблеме, использовали апелин-13.

Трудно представить, что выраженная эволюционная консервативность структуры и экспрессии апелина и APJ может совмещаться с существенной разницей во влиянии на те или иные аспекты здоровья или сердечно-сосудистые и метаболические болезни различных млекопитающих. На наш взгляд работы по апелину заслуживают продолжения и современный PubMed необозримым потоком статей по обсуждаемой теме иллюстрирует, если не правильность, то, по крайней мере, популярность такого взгляда.

Обозначается проблема создания орального активного и стабильного агониста апелина (апелин-миметика) и испытания его действия на состояние и продолжительность здоровья и жизни человека. Попутно следует вспомнить, что антивозрастное поведенческое и оздоровительное в отношении многих болезней действие апелина на мышей доказано достаточно надежно.

Заключение

Широкое распространение апелина и его рецептора в тканях склоняет к предположению, что он может участвовать во многих физиологических процессах, включая регуляцию кровяного давления, гомеостаз жидкостей организма, реакцию на эндокринный стресс, сократимость сердца, ангиогенез и энергетический обмен. Структурные перестройки апелина с соответствующими изменениями функций зависят от активности протеаз в конкретном участке организма. Это определяет тот факт, что варибельность протеаз в органах и тканях создает ткане- и органоспецифические изоформы лиганда. Отличие может касаться также растворимости или связанности с мембраной.

Содержание апелина в сыворотке крови уже сегодня диагностический критерий. Изменение концентрации апелина в сыворотке при ожирении и диабете можно использовать в качестве показателя эффективности проводимой терапии. Лучшее понимание функции апелина и его рецептора при патологиях может привести к разработке новых медицинских технологий [11].

Сегодня проблема апелина настойчиво исследуется. Поэтому корректность заключения нашей статьи может заметно выиграть или проиграть уже к моменту её публикации.

Список литературы

1. Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y., Fujii R., Kakegawa T., Zou M.X., Kawamata Y., Fukusumi S., Hinuma S., Kitada C., Kurokawa T., Onda H., Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 251(2): 471-476. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9489
2. Shin K., Kenward C., Rainey J.K. Apelinergic system structure and function. *Compr. Physiol.* 2017; 8(1): 407-450. DOI: 10.1002/cphy.c170028
3. Yue P., Jin H., Aillaud M., Deng A.C., Azuma J., Asagami T., Kundu R.K., Reaven G.M., Quertermous T., Tsao P.S. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 298(1): E59-E67. DOI: 10.1152/ajpendo.00385.2009
4. Dray C., Sakar Y., Vinel C., Daviaud D., Masri B., Garrigues L., Wanecq E., Galvani S., Negre-Salvayre A., Barak L.S., Monsarrat B., Burette-Schiltz O., Valet P., Castan-Laurell I., Ducroc R. The intestinal glucose-apelin cycle controls carbohydrate absorption in mice. *Gastroenterology.* 2013; 144(4): 771-780. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.004
5. Besse-Patin A, Montastier E., Vinel C., Castan-Laurell I., Louche K., Dray C., Daviaud D., Mir L., Marques M.-A., Thalamos C., Valet P., Langin D., Moro C., Viguerie N. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokines. *Int. J. Obes. (Lond).* 2014; 38(5): 707-713. DOI: 10.1038/ijo.2013.158
6. Панкова Н.Б. Механизмы срочной и долговременной адаптации. *Патогенез.* 2020; 18(3): 77-86. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.77-86
7. Vinel C., Lukjanenko L., Batut A., Deleruyelle S., Pradère J.P., Le Gonidec S., Dortignac A., Geoffre N., Pereira O., Karaz S., Lee U., Camus M., Chaoui K., Mouisel E., Bigot A., Mouly V., Vigneau M., Pagano A.F., Chopard A., Pillard F., Guyonnet S., Cesari M., Burette-Schiltz O., Pahor M., Feige J.N., Vellas B., Valet P., Dray C. The exerkine apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nat. Med.* 2018; 24(9): 1360-1371. DOI: 10.1038/s41591-018-0131-6
8. Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Гусева Е.Н., Давыдов С.О., Файн И.В. Влияние умеренной физической нагрузки на взаимосвязь варибельности сердечного ритма с уровнем кровяного давления и гемодинамическими функциями у женщин, страдающих гипертонической болезнью. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3): 64-73. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.64-73
9. Son J.S., Zhao L., Chen Y., Chen K., Chae S.A., de Avila J.M., Wang H., Zhu M.-J., Jiang Z., Du M. Maternal exercise via exerkine apelin enhances brown adipogenesis and prevents metabolic dysfunction in offspring mice. *Sci. Adv.* 2020; 6(16): eaaz0359. DOI: 10.1126/sciadv.aaz0359
10. Mesmin C., Fenaille F., Becher F., Tabet J.C., Ezan E. Identification and characterization of apelin peptides in bovine colostrum and milk by liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Proteome Res.* 2011; 10(14): 5222-5231. DOI: 10.1021/pr200725x
11. Wysocka M.B., Pietraszek-Gremplewicz K., Nowak D. The Role

- of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front. Physiol.* 2018; 9: 557. DOI: 10.3389/fphys.2018.00557
12. Gupta M.D., Girish M.P., Shah D., Rain M., Mehta V., Tyagi S., Trehan V., Pasha Q. Biochemical and genetic role of apelin in essential hypertension and acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2016; 223: 374-378. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.242
 13. Szokodi I., Tavi P., Foldes G., Voutilainen-Myllyla S., Ilves M., Tokola H., Pikkariainen S., Pihola J., Rysä J., Tóth M., Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ. Res.* 2002; 91(5): 434-440. DOI: 10.1161/01.res.0000033522.37861.69
 14. Japp A.G., Cruden N.L., Barnes G., van Gemeren N., Mathews J., Adamson J., Johnston N.R., Denvir M.A., Megson I.L., Flapan A.D., Newby D.E. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2010; 121(16): 1818-1827. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911339
 15. Azizi Y., Faghihi M., Imani A., Roghani M., Nazari A. Post-infarct treatment with [Pyr1]-apelin-13 reduces myocardial damage through reduction of oxidative injury and nitric oxide enhancement in the rat model of myocardial infarction. *Peptides.* 2013; 46: 76-82. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.05.006
 16. Chen T., Wu B., Lin R. Association of apelin and apelin receptor with the risk of coronary artery disease: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017; 8(34): 57345-57355. DOI: 10.18632/oncotarget.17360
 17. Hou J., Zhong T., Guo T., Miao C., Zhou C., Long H., Wu H., Zheng S., Wang L., Wang T. Apelin promotes mesenchymal stem cells survival and vascularization under hypoxic-ischemic condition in vitro involving the upregulation of vascular endothelial growth factor. *Exp. Mol. Pathol.* 2017; 102(2): 203-209. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.01.015
 18. Koguchi W., Kobayashi N., Takeshima H., Ishikawa M., Sugiyama F., Ishimitsu T. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure. *Circ. J.* 2012; 76(1): 137-144. DOI: 10.1253/circj.cj-11-0689
 19. Li L., Zeng H., Hou X., He X., Chen J.X. Myocardial injection of apelin-overexpressing bone marrow cells improves cardiac repair via upregulation of Sirt3 after myocardial infarction. *PLoS One.* 2013; 8(9): e71041. DOI: 10.1371/journal.pone.0071041
 20. Akboga M.K., Akyel A., Sahinarslan A., Demirtas C.Y., Yayla C., Boyaci B., Yalcin R. Relationship between plasma apelin level and coronary collateral circulation. *Atherosclerosis.* 2014; 235(2): 289-294. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.029
 21. Fujie S., Sato K., Miyamoto-Mikami E., Hasegawa N., Fujita S., Sanada K., Hamaoka T., Iemitsu M. Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults. *PLoS One.* 2014; 9(4): e93545. DOI: 10.1371/journal.pone.0093545
 22. Habchi M., Duvillard L., Cottet V., Brindisi M.C., Bouillet B., Beacco M., Crevisy E., Buffier P., Baillo-Rudoni S., Verges B., Petit J.-M. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2014; 81(5): 696-701. DOI: 10.1111/cen.12404
 23. Tapan S., Tascilar E., Abaci A., Sonmez A., Kilic S., Erbil M.K., Ozcan O. Decreased plasma apelin levels in pubertal obese children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010; 23(10): 1039-1046. DOI: 10.1515/jpem.2010.165
 24. Ba H.-J., Chen H.-S., Su Z., Du M.-L., Chen Q.-L., Li Y.-H., Ma H.-M. Associations between serum apelin-12 levels and obesity-related markers in Chinese children. *PLoS ONE.* 2014; 9(1): e86577. DOI: 10.1371/journal.pone.0086577
 25. Castan-Laurell I., Vitkova M., Daviaud D., Dray C., Kováčiková M., Kovacova Z., Hejnova J., Stich V., Valet P. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 158(6): 905-910. DOI: 10.1530/EJE-08-0039
 26. Than A., Cheng Y., Foh L., Leow M., Lim S., Chuah Y., Kang Y., Chen P. Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 362(1-2): 227-241. DOI: 10.1016/j.mce.2012.07.002
 27. Xin Q., Cheng B., Pan Y., Liu H., Yang C., Chen J., Bai B. Neuroprotective effects of apelin-13 on experimental ischemic stroke through suppression of inflammation. *Peptides.* 2015; 63: 55-62. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.09.016
 28. Chen D., Lee J., Gu X., Wei L., Yu S.P. Intranasal Delivery of Apelin-13 Is Neuroprotective and Promotes Angiogenesis After Ischemic Stroke in Mice. *ASN Neuro.* 2015; 7(5): 1759091415605114. DOI: 10.1177/1759091415605114
 29. Luo H., Xiang Y., Qu X., Liu H., Liu C., Li G., Han L., Qin X. Apelin-13 Suppresses Neuroinflammation Against Cognitive Deficit in a Streptozotocin-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease Through Activation of BDNF-TrkB Signaling Pathway. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 395. DOI: 10.3389/fphar.2019.00395
 30. Xiao Z.Y., Wang B., Fu W., Jin X., You Y., Tian S.W., Kuang X. The Hippocampus is a Critical Site Mediating Antidepressant-like Activity of Apelin-13 in Rats. *Neuroscience.* 2018; 375: 1-9. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.02.001
 31. Chu H., Yang X., Huang C., Gao Z., Tang Y., Dong Q. Apelin-13 Protects against Ischemic Blood-Brain Barrier Damage through the Effects of Aquaporin-4. *Cerebrovasc. Dis.* 2017; 44(1-2): 10-25. DOI: 10.1159/000460261
 32. Yan X.-G., Cheng B.-., Wang X., Ding L.-C., Liu H.-Q., Chen J., Bai B. Lateral intracerebroventricular injection of Apelin-13 inhibits apoptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen. Res.* 2015; 10(5): 766-771. DOI: 10.4103/1673-5374.157243
 33. Gourgue F., Mignon L., Van Hul M., Dehaen N., Bastien E., Payen V., Leroy B., Joudiou N., Vertommen D., Bouzin C., Delzenne N., Gallez B., Feron O., Jordan B.F., Cani P.D. Obesity and triple-negative-breast-cancer: Is apelin a new key target? *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24(17): 10233-10244. DOI: 10.1111/jcmm.15639
 34. Kuba K., Zhang L., Imai Y., Arab S., Chen M., Maekawa Y., Leschnik M., Leibbrandt A., Markovic M., Schwaighofer J., Beetz N., Musialek R., Neely G.G., Komnenovic V., Kolm U., Metzler B., Ricci R., Hara H., Meixner A., Nghiem M., Chen X., Dawood F., Wong K.M., Sarao R., Cukerman E., Kimura A., Hein L., Thalhammer J., Liu P.P., Penninger J.M. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ. Res.* 2007; 101(4): e32-42. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.158659
 35. Przewlocka-Kosmala M., Kotwica T., Mysiak A., Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J. Hypertens.* 2011; 29(5): 971-979. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328344da76
 36. Zhang Y., Shen C., Li X., Ren G., Fan X., Ren F., Zhang N., Sun J., Yang J. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care.* 2009; 32(12): e150. DOI: 10.2337/dc09-1146
 37. Kasai A., Kinjo T., Ishihara R., Sakai I., Ishimaru Y., Yoshioka Y., Yamamuro A., Ishige K., Ito Y., Maeda S. Apelin deficiency accelerates the progression of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.* 2011; 6(8): e23968. DOI: 10.1371/journal.pone.0023968
 38. Rai R., Ghosh A.K., Eren M., Mackie A.R., Levine D.C., Kim S.-Y., Cedernaes J., Ramirez V., Procissi D., Smith L.H., Woodruff T.K., Bass J., Vaughan D.E. Downregulation of the Apelinergic Axis Accelerates Aging, whereas Its Systemic Restoration Improves the Mammalian Healthspan. *Cell. Rep.* 2017; 21(6): 1471-1480. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.057
 39. Jang I.-Y., Lee S., Kim J.H., Lee E., Lee J.Y., Park S.J., Kim D.A., Hamrick M.W., Park J.H., Kim B.-J. Lack of association between circulating apelin level and frailty-related functional parameters in older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2020; 20(1): 420. DOI: 10.1186/s12877-020-01837-9

References

1. Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y., Fujii R., Kakegawa T., Zou M.X., Kawamata Y., Fukusumi S., Hinuma S., Kitada C., Kurokawa T., Onda H., Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 251(2): 471-476. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9489

2. Shin K., Kenward C., Rainey J.K. Apelinergic system structure and function. *Compr. Physiol.* 2017; 8(1): 407-450. DOI: 10.1002/cphy.c170028
3. Yue P., Jin H., Aillaud M., Deng A.C., Azuma J., Asagami T., Kundu R.K., Reaven G.M., Quertermous T., Tsao P.S. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 298(1): E59-E67. DOI: 10.1152/ajpendo.00385.2009
4. Dray C., Sakar Y., Vinel C., Daviaud D., Masri B., Garrigues L., Wanecq E., Galvani S., Negre-Salvayre A., Barak L.S., Monsarrat B., Burlet-Schiltz O., Valet P., Castan-Laurell I., Ducroc R. The intestinal glucose-apelin cycle controls carbohydrate absorption in mice. *Gastroenterology.* 2013; 144(4): 771-780. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.004
5. Besse-Patin A., Montastier E., Vinel C., Castan-Laurell I., Louche K., Dray C., Daviaud D., Mir L., Marques M.-A., Thalamos C., Valet P., Langin D., Moro C., Viguier N. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokines. *Int. J. Obes. (Lond).* 2014; 38(5): 707-713. DOI: 10.1038/ijo.2013.158
6. Pankova N.B. [Mechanisms of short-term and long-term adaptation]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(3): 77-86. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.77-86 (in Russian)
7. Vinel C., Lukjanenko L., Batut A., Deleruyelle S., Pradère J.P., Le Gonidec S., Dortignac A., Geoffre N., Pereira O., Karaz S., Lee U., Camus M., Chauoi K., Mouisel E., Bigot A., Mouly V., Vigneau M., Pagano A.F., Chopard A., Pillard F., Guyonnet S., Cesari M., Burlet-Schiltz O., Pahor M., Feige J.N., Vellas B., Valet P., Dray C. The exerkine apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nat. Med.* 2018; 24(9): 1360-1371. DOI: 10.1038/s41591-018-0131-6
8. Kuznik B.I., Smolyakov Y.N., Guseva E.S., Davydov S.O., Fain I.V. [Effect of moderate physical exercises on the relationship of variability of the heart rhythm with the level of blood pressure and hemodynamic functions in women with essential hypertension]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2020; 64(3): 64-73. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.64-73 (in Russian)
9. Son J.S., Zhao L., Chen Y., Chen K., Chae S.A., de Avila J.M., Wang H., Zhu M.-J., Jiang Z., Du M. Maternal exercise via exerkine apelin enhances brown adipogenesis and prevents metabolic dysfunction in offspring mice. *Sci. Adv.* 2020; 6(16): eaaz0359. DOI: 10.1126/sciadv.aaz0359
10. Mesmin C., Fenaille F., Becher F., Tabet J.C., Ezan E. Identification and characterization of apelin peptides in bovine colostrum and milk by liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Proteome Res.* 2011; 10(14): 5222-5231. DOI: 10.1021/pr200725x
11. Wysocka M.B., Pietraszek-Gremplewicz K., Nowak D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front. Physiol.* 2018; 9: 557. DOI: 10.3389/fphys.2018.00557
12. Gupta M.D., Girish M.P., Shah D., Rain M., Mehta V., Tyagi S., Trehan V., Pasha Q. Biochemical and genetic role of apelin in essential hypertension and acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2016; 223: 374-378. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.242
13. Szokodi I., Tavi P., Foldes G., Voutilainen-Myllyla S., Ives M., Tokola H., Pikkarainen S., Pihola J., Rysä J., Tóth M., Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ. Res.* 2002; 91(5): 434-440. DOI: 10.1161/01.res.0000033522.37861.69
14. Japp A.G., Cruden N.L., Barnes G., van Gemeren N., Mathews J., Adamson J., Johnston N.R., Denvir M.A., Megson I.L., Flapan A.D., Newby D.E. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2010; 121(16): 1818-1827. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911339
15. Azizi Y., Faghihi M., Imani A., Roghani M., Nazari A. Post-infarct treatment with [Pyr1]-apelin-13 reduces myocardial damage through reduction of oxidative injury and nitric oxide enhancement in the rat model of myocardial infarction. *Peptides.* 2013; 46: 76-82. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.05.006
16. Chen T., Wu B., Lin R. Association of apelin and apelin receptor with the risk of coronary artery disease: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017; 8(34): 57345-57355. DOI: 10.18632/oncotarget.17360
17. Hou J., Zhong T., Guo T., Miao C., Zhou C., Long H., Wu H., Zheng S., Wang L., Wang T. Apelin promotes mesenchymal stem cells survival and vascularization under hypoxic-ischemic condition in vitro involving the upregulation of vascular endothelial growth factor. *Exp. Mol. Pathol.* 2017; 102(2): 203-209. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.01.015
18. Koguchi W., Kobayashi N., Takeshima H., Ishikawa M., Sugiyama F., Ishimitsu T. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure. *Circ. J.* 2012; 76(1): 137-144. DOI: 10.1253/circj.cj-11-0689
19. Li L., Zeng H., Hou X., He X., Chen J.X. Myocardial injection of apelin-overexpressing bone marrow cells improves cardiac repair via upregulation of Sirt3 after myocardial infarction. *PLoS One.* 2013; 8(9): e71041. DOI: 10.1371/journal.pone.0071041
20. Akboga M.K., Akyel A., Sahinarslan A., Demirtas C.Y., Yayla C., Boyaci B., Yalcin R. Relationship between plasma apelin level and coronary collateral circulation. *Atherosclerosis.* 2014; 235(2): 289-294. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.029
21. Fujie S., Sato K., Miyamoto-Mikami E., Hasegawa N., Fujita S., Sanada K., Hamaoka T., Iemitsu M. Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults. *PLoS One.* 2014; 9(4): e93545. DOI: 10.1371/journal.pone.0093545
22. Habchi M., Duvillard L., Cottet V., Brindisi M.C., Bouillet B., Beacco M., Crevisy E., Buffier P., Baillot-Rudoni S., Verges B., Petit J.-M. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2014; 81(5): 696-701. DOI: 10.1111/cen.12404
23. Tapan S., Tascilar E., Abaci A., Sonmez A., Kilic S., Erbil M.K., Ozcan O. Decreased plasma apelin levels in pubertal obese children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010; 23(10): 1039-1046. DOI: 10.1515/jpem.2010.165
24. Ba H.-J., Chen H.-S., Su Z., Du M.-L., Chen Q.-L., Li Y.-H., Ma H.-M. Associations between serum apelin-12 levels and obesity-related markers in Chinese children. *PLoS ONE.* 2014; 9(1): e86577. DOI: 10.1371/journal.pone.0086577
25. Castan-Laurell I., Vitkova M., Daviaud D., Dray C., Kováčiková M., Kovacova Z., Hejnova J., Stich V., Valet P. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 158(6): 905-910. DOI: 10.1530/EJE-08-0039
26. Than A., Cheng Y., Foh L., Leow M., Lim S., Chuah Y., Kang Y., Chen P. Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 362(1-2): 227-241. DOI: 10.1016/j.mce.2012.07.002
27. Xin Q., Cheng B., Pan Y., Liu H., Yang C., Chen J., Bai B. Neuroprotective effects of apelin-13 on experimental ischemic stroke through suppression of inflammation. *Peptides.* 2015; 63: 55-62. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.09.016
28. Chen D., Lee J., Gu X., Wei L., Yu S.P. Intranasal Delivery of Apelin-13 Is Neuroprotective and Promotes Angiogenesis After Ischemic Stroke in Mice. *ASN Neuro.* 2015; 7(5): 1759091415605114. DOI: 10.1177/1759091415605114
29. Luo H., Xiang Y., Qu X., Liu H., Liu C., Li G., Han L., Qin X. Apelin-13 Suppresses Neuroinflammation Against Cognitive Deficit in a Streptozotocin-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease Through Activation of BDNF-TrkB Signaling Pathway. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 395. DOI: 10.3389/fphar.2019.00395
30. Xiao Z.Y., Wang B., Fu W., Jin X., You Y., Tian S.W., Kuang X. The Hippocampus is a Critical Site Mediating Antidepressant-like Activity of Apelin-13 in Rats. *Neuroscience.* 2018; 375: 1-9. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.02.001
31. Chu H., Yang X., Huang C., Gao Z., Tang Y., Dong Q. Apelin-13 Protects against Ischemic Blood-Brain Barrier Damage through the Effects of Aquaporin-4. *Cerebrovasc. Dis.* 2017; 44(1-2): 10-25. DOI: 10.1159/000460261
32. Yan X.-G., Cheng B.-., Wang X., Ding L.-C., Liu H.-Q., Chen J., Bai B. Lateral intracerebroventricular injection of Apelin-13 inhibits

- apoptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen. Res.* 2015; 10(5): 766-771. DOI: 10.4103/1673-5374.157243
33. Gourgue F., Mignon L., Van Hul M., Dehaen N., Bastien E., Payen V., Leroy B., Joudiou N., Vertommen D., Bouzin C., Delzenne N., Gallez B., Feron O., Jordan B.F., Cani P.D. Obesity and triple-negative-breast-cancer: Is apelin a new key target? *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24(17): 10233-10244. DOI: 10.1111/jcmm.15639
 34. Kuba K., Zhang L., Imai Y., Arab S., Chen M., Maekawa Y., Leschnik M., Leibbrandt A., Markovic M., Schwaighofer J., Beetz N., Musialek R., Neely G.G., Komnenovic V., Kolm U., Metzler B., Ricci R., Hara H., Meixner A., Nghiem M., Chen X., Dawood F., Wong K.M., Sarao R., Cukerman E., Kimura A., Hein L., Thalhammer J., Liu P.P., Penninger J.M. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ. Res.* 2007; 101(4): e32-42. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.158659
 35. Przewlocka-Kosmala M., Kotwica T., Mysiak A., Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J. Hypertens.* 2011; 29(5): 971-979. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328344da76
 36. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, Zhang N, Sun J, Yang J. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care.* 2009; 32(12): e150. DOI: 10.2337/dc09-1146
 37. Kasai A., Kinjo T., Ishihara R., Sakai I., Ishimaru Y., Yoshioka Y., Yamamuro A., Ishige K., Ito Y., Maeda S. Apelin deficiency accelerates the progression of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.* 2011; 6(8): e23968. DOI: 10.1371/journal.pone.0023968
 38. Rai R., Ghosh A.K., Eren M., Mackie A.R., Levine D.C., Kim S.-Y., Cedernaes J., Ramirez V., Procissi D., Smith L.H., Woodruff T.K., Bass J., Vaughan D.E. Downregulation of the Apelinergic Axis Accelerates Aging, whereas Its Systemic Restoration Improves the Mammalian Healthspan. *Cell. Rep.* 2017; 21(6): 1471-1480. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.057
 39. Jang I.-Y., Lee S., Kim J.H., Lee E., Lee J.Y., Park S.J., Kim D.A., Hamrick M.W., Park J.H., Kim B.-J. Lack of association between circulating apelin level and frailty-related functional parameters in older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2020; 20(1): 420. DOI: 10.1186/s12877-020-01837-9

Сведения об авторах:

Пальцын Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-9686-8995>

Свиридкина Надежда Борисовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»