

# Роль апеліну в розвитку серцево-судинної патології

Представлені результати вивчення нового білка-регулятора — адипокіну апеліну — у розвитку серцево-судинної патології, як в експерименті, так і в клінічних дослідженнях, за даними вітчизняних і зарубіжних джерел. Показано перспективність подальшого дослідження даної біологічно активної речовини при гіпертонічній хворобі і у разі її коморбідності. Обговорюються терапевтичні підходи у хворих з ураженням серця і судин, засновані на використанні APJ-агоністів.

## Ключові слова:

апелін, APJ-рецептор, серцево-судинні захворювання.

Нині відомо, що до розвитку кардіоваскулярної патології найчастіше призводить артеріальна гіпертензія (АГ) та хронічна ішемічна хвороба серця. Епідеміологічні дослідження свідчать про значну поширеність цих захворювань як в Україні, так і за її межами. Водночас вони належать до чинників, що призводять до передчасної інвалідності та смертності, особливо в разі поєднання із цукровим діабетом, ураженнями нирок. Це зумовлює пошук нових патогенетичних чинників серцево-судинної патології, заснований на вивченні нещодавно відкритих біологічно активних речовин, місце яких у розвитку патології внутрішніх органів до кінця не з'ясоване.

**Мета роботи** — проаналізувати місце й роль нового пептиду апеліну в регуляції та ураженні серцево-судинної системи.

Ліганд апеліну, що мав властивості, схожі з рецептором ангіотензину-II, і який назвали APJ-рецептором, було відкрито 1992 р. Встановлено, що апелін та його рецептори широко експресуються в тканинах організму, особливо високі концентрації виявлені в мозочку, легенях і нирках, серці, судинному ендотелії, гладеньком'язових клітинах і кардіоміоцитах. Відомо, що апелін також секретується адипоцитами людини, у зв'язку з чим його нерідко зараховують до адипокінів [2, 7]. Вважають, що апелін синтезується як пробілок, що складається із 77 амінокислот, однак із часом він розкладається на більш активні пептиди, котрі різняться між собою довжиною білка. Найактивнішими формами апеліну вважають апелін-13 і апелін-36.

Встановлено, що система апелін-APJ-рецептор має гіпотензивний та позитивний інотропний ефект, що вказує на її роль у збереженні серцево-судинного гомеостазу [9, 17]. Припускають, що кардіоваскулярні ефекти системи апелін-APJ протилежні ренін-ангіотензиновій системі, котра, як відомо, відіграє роль у патогенезі серцевої недостатності [11, 31]. Можливо, порушення фізіологічної взаємодії між апеліном та ангіотензином-II призводить до розвитку кардіоваскулярної патології.

Апеліну-13 притаманні кардіопротективні властивості, які пом'якшують, зокрема, ішемічний та реперфузійний стрес міокарда. В експерименті на ізольованому серці щура доведено, що апелін-13 та 36 зменшують розміри інфаркту міокарда, покращують скоротливу функцію серця, попереджають ремоделювання серця [35, 57, 63].

Виявлено підсилення NO-синтази під впливом апеліну-13 в культурі зрілих та неонатальних кардіоміоцитів, у яких викликали штучну



**С.М. Коваль,  
Т.Г. Старченко,  
К.О. Юшко**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Коваль Сергій Миколайович**  
д. мед. н., проф., зав. відділу артеріальної гіпертензії

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а  
Тел. (057) 373-90-14

Стаття надійшла до редакції  
26 лютого 2013 р.

ішемію та реоксигенацію. Участь NOS у механізмах гіпотензивної дії С-кінцевих пептидів апеліну встановлено в експерименті і в клінічних дослідженнях. Так, було показано, що гіпотензивний ефект апеліну-12 супроводжувався збільшенням вмісту в плазмі крові нітритів та нітратів і нівелювався в присутності інгібітору NOS метилового ефіру NG-нітро-L-аргініну [55]. NO розглядають як захисний механізм апеліну, що підтверджується зменшенням розміру інфаркту міокарда в ізольованому перфузованому серці щура на тлі одночасного введення апеліну-13 та інгібітору NOS [47]. Зменшення реперфузійного ураження серця під впливом апеліну може бути пов'язано з антиоксидантними властивостями, що підтверджується даними вивчення малонового діальдегіду в серці й кардіоміоцитах щурів [63].

Цікаві дані отримані під час вивчення впливу апеліну-12 в експерименті на розмір інфаркту міокарда. Показано, що при збільшенні концентрації апеліну вдвічі порівняно з ефективною його дозою подальшого покращення зони інфаркту міокарда не відбувалося. При цьому обмеження зони інфаркту у щурів супроводжувалося зниженням артеріального тиску (АТ), що зумовлювалось вазодилатаційними властивостями NO, який утворювався за активації пептидом eNOS. Це підтверджується зменшенням кардіопротективної ефективності апеліну-12 на тлі інгібіції eNOS. Отримані дані свідчать про те, що NO слугує одним із ключових медіаторів захисної дії апеліну [5, 41]. Збільшення експресії гена eNOS під впливом апеліну спостерігається не лише в судинах, а й у міокарді.

Показано, що рівень апеліну значно знижується вже на другий день гострого інфаркту міокарда порівняно з контрольною групою. Більше того, у курців рівень апеліну був значно нижчим порівняно з тими, хто не мав цієї звички [60]. Водночас не було виявлено будь-яких кореляційних зв'язків між апеліном та ехокардіографічними показниками лівого шлуночка серця. Однак у клінічних дослідженнях доведено, що в чоловіків з гострим інфарктом міокарда із фракцією викиду менше 40 % на тлі серцевої недостатності спостерігається значне зниження рівнів апеліну в крові в його ранній період. При цьому відновлення вихідного вмісту апеліну не наставало навіть через 24 тиж спостереження. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між апеліном та епінефрином у цієї категорії хворих. Цікаво, що призначення еплеренону таким пацієнтам асоціювалося з підвищенням апеліну в крові порівняно із плацебо. Більше того, у групі осіб, що отримували еплеренон, спостерігалось

гальмування подальшого постінфарктного ремоделювання серця. Можливо, такі зміни пов'язані з уповільненням активності серцевих фібробластів, зумовленим апеліном [44].

У низці праць висловлювалося припущення, що найбільш фізіологічно активний апелін-13 «запускає» процес запрограмованого клітинного виживання, який регулюється реперфузійними кіназами, водночас екзогенний апелін-13 поліпшує метаболічний стан постішемічного серця [49]. Краще відновлення функції постішемічного серця та збереження клітинних мембран під впливом екзогенного апеліну-12 може бути викликано поліпшенням аеробного обміну та антиоксидантного захисту міокарда. В експерименті встановлено збільшення експресії апеліну та APJ-рецепторів на моделях ішемії та гіпоксії в периферичних тканинах і серці [5]. Подальша інфузія С-кінцевих фрагментів пептиду значно підвищувала відновлення функції серця та зменшувала ушкодження, викликане оксидантним стресом. Отримані дані свідчать про те, що зростання синтезу апеліну є недостатнім для активації APJ-рецептора й може обґрунтовувати застосування його ендogenous лігандів для кардіопротекції при ішемії та перфузії.

Деякі автори розглядають систему «апелін-APJ» як основний медіатор оксидативного стресу в різних тканинах. Встановлено, що в нокаут-мишей із двома «відключеними» генами — геном рецептора APJ і геном аполіпопротеїну E (APJ(-/-)ApoE(-/-)), які перебували на високохолестериновій дієті, атеросклеротичні зміни були меншими, ніж у нокаут-мишей з одним «відключеним» геном (APJ(+/-)ApoE(-/-)), що частково пояснюється зменшенням окислювального стресу в судинній стінці [30]. В іншому дослідженні під час призначення щурам дієти з високим вмістом жирів виявлено пряму кореляцію між експресією апеліну в жировій тканині й оксидативним стресом у печінці [27]. Отримані дані дають змогу розглядати ендogenous пептид апелін як чинник виникнення патологій, пов'язаних не лише з механізмами розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, а й із формуванням інсулінорезистентності (ІР), метаболічного синдрому та ожиріння [1, 10, 20].

В експерименті показано, що жирові клітини мишей синтезують апелін на стадії дозрівання навіть у більшій кількості, ніж у диференційованих адипоцитах. Під час порівняння різних стадій ожиріння в мишей встановлено, що найвищий рівень апеліну зустрічається в разі ожиріння, асоційованого з ІР. Значно менше підвищення апеліну в крові було детерміновано масою жирової тканини та висококалорійною дієтою [32].

Деякі автори вважають, що роль абдомінального ожиріння в розвитку ІР визначається змінами метаболізму вісцеральної жирової тканини, у результаті чого підвищується рівень біологічно активних речовин, які поглиблюють ІР, — лептин, резистин, вісфатин, ФНП-альфа, апелін, та знижується рівень адипонектину [2, 3, 29].

Встановлено, що втрата ваги не змінює плазмові рівні апеліну в огрядних людей, на відміну від лептину й адипонектину, що свідчить про слабку кореляцію між масою жирової тканини й секрецією апеліну [54].

Вважають, що апелін впливає на глюкозний та ліпідний метаболізм, як й інші адипокіни. Показано, що система апелін-АРJ-рецептор залучена в модуляцію ендотеліального оксидативного стресу й формує коронарну атеросклеротичну бляшку. У мишей, що перебували на дієті з високим вмістом холестерину, атеросклеротична бляшка значно скоротилася в разі зменшення концентрації холестерину. Однак у людини з гіперхолестеринемією рівень апеліну залишався значно зниженим порівняно з контролем. Також в експерименті на мишах було показано, що апелін нівелює ефекти ангіотензин-ІІ-зумовленого атеросклерозу [13].

Встановлено, що вміст апеліну в крові зростає при порушенні толерантності до глюкози порівняно з базальним рівнем, а також позитивно корелював з ІР, індексом маси тіла, глюкозою натще та рівнем інсуліну. Отримані дані дають змогу припустити роль апеліну в патогенезі ІР та цукрового діабету 2 типу. Екзогенний апелін нормалізував глюкозу плазми. На моделі тварин було показано, що дефіцит апеліну викликав ІР. Взаємозв'язок рівнів апеліну та глюкози в людини вивчений недостатньо. Водночас відомо, що рівень апеліну зростає у здорових на тлі тесту толерантності до глюкози [18]. Дані, отримані як у клінічних, так і в експериментальних дослідженнях, показують, що апелін корелює з виявами ІР та ожирінням, сприяє утилізації глюкози, зменшує секрецію інсуліну. Результати проведених досліджень указують на те, що апелін може бути потенційно придатним у пошуку методів лікування цукрового діабету 2 типу та ІР [62].

Незважаючи на це, фізіологічна роль апеліну при ожирінні та цукровому діабеті залишається нез'ясованою. Проведено дослідження, в яких вивчали рівень апеліну при ожирінні, цукровому діабеті й під час хірургічного лікування ожиріння. Виміри апеліну здійснювали в разі ІР та порушення глюкозотолерантного тесту. Рівень апеліну був вищий при ожирінні порівняно з пацієнтами, у яких поєднувалися ожиріння й

цукровий діабет 2 типу. Хірургічне лікування ожиріння зумовлювало зниження рівня апеліну лише в пацієнтів з порушеною глікемією натще або цукровим діабетом. Це дослідження показує, що ожиріння не є головним фактором, який визначає зростання рівня апеліну. Зв'язок між рівнем апеліну, концентрацією глюкози та ІР доводить, що апелін може відігравати певну роль у патогенезі цукрового діабету [17, 51].

Синтез апеліну пригнічується на тлі голодування, однак знову збільшується після наступного прийому їжі. Вважають, що інсулін контролює в адипоцитах експресію генів, відповідальних за синтез апеліну [61]. Ген, який кодує структуру апеліну, виявлено локально в Xq25q26.3 [12]. Оскільки структура експресії апеліну та його рецептора схожа зі структурою експресії АТ та АТ1-рецептора, а в мишей із дефіцитом апеліну виявлено підсилену вазоконстрикторну реакцію на ангіотензин-ІІ, вважають, що апелін відіграє значну роль у контррегуляції ефектів ангіотензину-ІІ [4, 32].

До кінця не з'ясовано роль апеліну в розвитку серцевої недостатності, хоча відомо, що він виступає потужним ендогенним інотропом, залученим у нейрогуморальну регуляцію [22, 37]. Крім того, встановлено, що рівень апеліну значно зростає на ранніх етапах серцевої недостатності, а на пізніших — зменшувався [35].

В експерименті з вивчення кардіопротективних властивостей пептидів було використано модель тотальної ішемії та реперфузії ізольованого перфузивного серця щура. Показано, що передішемічне введення апеліну-12 в серце достовірно покращувало відновлення інтенсивності скоротливої функції і показників насосної функції серця порівняно з контролем. Ефективність захисту функції серця від ішемічного й реперфузійного ушкодження під дією пептиду значно збільшувалась [6]. Крім того, введення апеліну у щурів викликало не лише зменшення рівнів АТ, а й ЧСС. Тобто апелін діє як медіатор кардіоваскулярного контролю, зокрема кров'яного тиску та плинності крові. Він є одним із найпотужніших із відомих стимуляторів скорочення серця й відіграє роль в оновленні серцевої тканини.

Хронічне введення апеліну мишам послаблювало перевантаження гіпертрофованого лівого шлуночка серця. При цьому попередження розвитку гіпертрофії лівого шлуночка асоціювалося зі збільшенням активності міокардіальної каталази й супроводжувалося зменшенням виявів оксидантного стресу [23]. Відомо, що вільні радикали блокують сприятливу фізіологічну активність основного вазодилатора NO, що

виділяється клітинами ендотелію й опосередковує ефекти апеліну.

Недавні дослідження показали, що хронічне 10-денне введення апеліну-13 у третій мозковий шлуночок може посилювати апетит і підвищувати вагу у щурів [58]. Це свідчить про вплив апеліну на центральну нервову систему, що може зумовлювати гостро-поведінку та впливати на секрецію гормонів гіпофіза, які викликають підвищення ваги. Паракринні ефекти апеліну в жировій тканині ще не досліджені, але встановлено його ангіогенні властивості, що призводять до посиленого росту жирової тканини, накопичення жирових клітин.

Вивчення мікроциркуляторного русла у хворих на діабетичну ретинопатію показало, що апелін може сприяти розвитку оклюзії вени сітківки [64].

Дані клінічних досліджень свідчать про залученість апеліну до розвитку АГ, оскільки рівень цього показника значно зменшувався при АГ порівняно зі здоровими [50]. Більше того, було показано, що на тлі АГ низький вміст апеліну в крові асоціювався з більш вираженими виявами систолічної та діастолічної дисфункції [46]. Системна інфузія апеліну підвищувала серцевий індекс та зменшувала рівень АТ, загальний периферичний судинний тонус як у хворих, так і у здорових, однак збільшення ЧСС спостерігалось лише в контрольній групі [33].

Встановлено, що апелін може змінювати електрофізіологічні характеристики серцевого м'яза. Показано зниження рівнів апеліну у хворих без структурних змін серця, в яких спостерігався хоча б один пароксизм фібриляції передсердь, що підкреслює перспективи досліджень у напрямку вивчення порушення серцевого ритму та провідності [19]. Вважають, що порушення продукції апеліну веде до розвитку життєво небезпечних аритмій, зокрема низький рівень апеліну до кардіоверсії може бути несприятливою прогностичною ознакою [21].

Дослідниками доведено, що вираженість апеліну або його рецептора змінюється на білковому рівні. В експерименті вивчали вміст апеліну в серцево-судинній тканині радіоімунологічним методом. При цьому вивчення радіоліганду використовували для визначення щільності рецепторів апеліну в людській серцевій тканині. У функції серцево-судинної тканини використовували людську коронарну артерію, в якій вивчали вазоактивні властивості апеліну імуногістохімічним методом. Результати цього дослідження свідчать про те, що щільність апелінових рецепторів значно знизилася в лівому шлуночку в пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією та

хронічною ішемічною хворобою серця порівняно з контрольною групою, але рівень апеліну залишився без змін. Це означає, що зниження щільності рецепторів при серцевій недостатності може обмежити позитивну інотропну дію, яка сприяє розвитку скорочувальної дисфункції. Однак роль підвищення рівня апеліну в атеросклеротичних коронарних артеріях у прогресуванні захворювання ще належить визначити. Ці дані засвідчують потенційну роль вивчення системи апелін-АРJ людини при серцево-судинних захворюваннях [45]. Існують поодинокі дослідження, в яких показано, що система апелін-АРJ може бути залучена до модуляції ендотеліального оксидативного стресу й формування коронарних атеросклеротичних бляшок. При гіперхолестеринемії рівень апеліну в крові значно менший порівняно зі здоровими особами, не підвищується під час експресії АРJ-рецепторів при атеросклеротичному ушкодженні судинної стінки порівняно з контрольною групою [52].

Про роль апеліну в розвитку серцевої недостатності свідчать дані, отримані під час вивчення цього показника при трансплантації серця. Так, рівні апеліну значно зростали у хворих після перенесеного оперативного втручання, що виявлялося підвищенням скоротливої здатності міокарда [26].

Нечисленні дані експериментальних робіт щодо ролі апеліну в регуляції судинного тонуся досить суперечливі. Так, в анестезованих щурів внутрішньовенне введення апеліну викликає транзиторне падіння АТ та не впливає на ЧСС. У той же час вважають, що апелін є венозним та артеріальним вазодилататором і викликає помірну тахікардію, а ефекти вазодилатації зумовлені NO [11, 43].

Цікаві дані отримано під час вивчення ураження нирок та вмісту апеліну [36, 39]. Серцева та ниркова недостатність пов'язані загальним терміном «кардіоренальний синдром». У гемодіалітичних хворих із серцевою недостатністю концентрація апеліну-36 була нижчою порівняно з пацієнтами зі зміненими коронарними судинами й корелювала з кінцеводіастолічним розміром лівого шлуночка серця [38]. В інших дослідженнях порівняння концентрації апеліну при дилатаційній кардіоміопатії з незмінною функцією нирок та в гемодіалітичних пацієнтів виявило його значне зменшення в останніх, особливо в разі розвитку систолічної дисфункції при уремії [14].

Було показано також, що в групі гемодіалітичних хворих із встановленою ішемічною хворобою серця спостерігався найнижчий рівень апеліну в крові, а також встановлена негативна кореляція з ліпідами плазми, зокрема з ліпопротеїдами

низької щільності. Це свідчить про те, що підвищення в плазмі рівня апеліну відбувається у відповідь на зниження рівня холестерину, а високий рівень проатерогенних ліпідів має негативні наслідки для секреції або синтезу апеліну [53]. Механізм підвищення рівня плазматичного апеліну після досягнення гіполіпідемії ще потребує вивчення, однак зв'язок між атеросклерозом і гормонами жирової тканини — цитокинами та хемокинами — у цієї категорії хворих чітко продемонстрований в інших дослідженнях. Подальші дослідження допоможуть сформувати докладніше уявлення про функціональну роль цього пептиду в механізмах, пов'язаних із метаболізмом ліпідів і розвитком атеросклерозу в людини.

Припускається, що підвищення рівнів апеліну в крові в пацієнтів з надлишковою вагою може бути компенсаторним та запобігає патологічним станам, викликаним ожирінням [56].

У декількох дослідженнях показано, що апелін слугує потужним ангіогенним чинником. В експерименті на моделі людської вени встановлено, що апелін-13 виступає потенційним стимулятором клітинної проліферації, що зумовлено залученням фосфатидилінозитол-3-кінази, протеїнкінази С та екстрацелюлярної сигнал-регуляторної кінази [40]. Також в експерименті було показано, що апелін може стимулювати розгалуження кровеносних судин приблизно у 2,5 разу більше порівняно з контролем, він стимулював темпи зростання та васкуляризації експериментальних пухлин [59]. Як й інші чинники ангіогенезу, ген апеліну розрегульовувався в умовах гіпоксії. Крім того, гальмування синтезу апеліну призвело до різкого скорочення формування судинних структур [16]. Ці дослідження показують, що апелін необхідний для нормального розвитку судин, виконує роль у нормальному й патологічному ангіогенезі, а також те, що блокування ефектів апеліну може запобігти його ангіогенним властивостям. Антиапелінові антитіла пригнічують апелін-індуковану ендотеліальну проліферацію й викликаний ним ангіогенез, що відкриває нові терапевтичні можливості усунення клітинної проліферації. Крім того, дослідники сьогодні вивчають питання про використання інгібіторів ангіогенезу для лікування ожиріння, що можна розглядати як нову стратегію лікуван-

ня цієї поширеної патології [48]. Варто припустити, що антиапелінові антитіла діятимуть синергічно з іншими інгібіторами ангіогенезу. Таким чином, блокування апелін-сигналізації не лише відкриває вікно для протиракової терапії, а й може запропонувати додаткові механізми для лікування ожиріння.

В експерименті на ізольованих адипоцитах нежирних мишей гостре введення апеліну пригнічувало ліполіз, тимчасом як на людських адипоцитах цього не відбувалося [8, 24].

Розглядається потенційна роль апеліну в контролі за синтезом гіпофізарних гормонів, гомеостазу рідини й електролітів [15, 25]. Дані експериментальних досліджень дають змогу припустити, що вплив апеліну на гомеостаз відбувається шляхом впливу на антидіуретичний гормон. Це зумовлено тим, що апелін та APJ-рецептори експресуються в супраоптичній та паравентрикулярній зоні, яка регулює водний гомеостаз та продукує антидіуретичний гормон [42].

Дискутується питання щодо APJ-агоністів як потенційно нового класу антигіпертензивних засобів. Так, було показано на доклінічному етапі, що екзогенне введення апеліну знижує рівень АТ шляхом периферичної вазодилатації. Депресорні ефекти апеліну спостерігаються в гіпертензивних тварин порівняно з нормотензивним контролем. Обмежені клінічні дослідження засвідчують, що при внутрішньовенному введенні апеліну спостерігається помірне зниження АТ у нормотензивних пацієнтів середнього віку [33].

APJ-агоністи можуть застосовуватися в лікуванні метаболічного синдрому, цукрового діабету для контролю за рівнем глюкози в крові та для пригнічення ефектів ренін-ангіотензинової системи [28, 34].

Таким чином, вивчення властивостей нового білка-регулятора апеліну, здійснене переважно в експериментальних умовах, дає змогу говорити про його роль у формуванні цілої низки патологій кардіоваскулярної системи (формування серцевої гіпертрофії, серцевої недостатності, розвиток АГ, поєднання цієї патології із цукровим діабетом 2 типу), що може бути патогенетично обґрунтовано подальшими клінічними дослідженнями, особливо у хворих із високим серцево-судинним ризиком.

## Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни // Сучасна гастроентерологія.— 2009.— № 5 (49).— С. 5—12.
2. Баранова А.В. Генетика адипокинов: секреторный дисбаланс жировой ткани как основа метаболического синдрома // Генетика.— 2008.— Т. 44, № 10.— С. 1338—1355.
3. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Чагина Н.А. Ожирение и формирование метаболического синдрома у молодых мужчин с развитием андрогенного дефицита // Вестник Российской академии медицинских наук.— 2009.— № 9.— С. 20—26.
4. Панфилова Е.А., Данковцева Е.Н., Затеищikov Д.А. Новые биомаркеры сердечной недостаточности // Фарматека.— 2008.— № 12.— С. 14—18.
5. Писаренко О.П., Серебрякова Л.И., Пелогейкина Ю.А. и др.

- Участие NO-зависимых механизмов действия апелина в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения // Кардиология.— 2012.— № 2.— С. 52—58.
6. Сидорова М.В., Азьмуко А.А., Палькеева М.Е. Синтез и изучение кардиопротекторных свойств апелина-12 и его структурных аналогов // Биоорганическая химия.— 2012.— Т. 38, № 1.— С. 40—51.
  7. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета.— 2008.— Сер. 11.— Вып. 1.— С. 32—40.
  8. Attané C., Foussal C., Le Gonidec S. et al. Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice // *Diabetes*.— 2012.— Vol. 61— P. 310—320.
  9. Berry M.F., Pirolli T.J., Jayasankar V. et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts // *Circulation*.— 2004.— Vol. 110.— P. 1187—1193.
  10. Brauner-Reuther V., Viviani G.L., Mach F., Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.*— 2012.— Vol. 18 (8).— P. 727—735.
  11. Chandrasekaran B., Dar O., McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure // *Eur. J. Heart failure*.— 2008.— Vol. 10.— P. 725—732.
  12. Chen M.N., Ashley E.A., Deng D.X. et al. Novel role for potent endogenous inotropic apelin in human cardiac dysfunction // *Circulation*.— 2003.— Vol. 108.— P. 1432—1439.
  13. Chun H.J., Ali L.A., Kojima Y. et al. Apelin signaling antagonizes Ang-II effects in mouse models of atherosclerosis // *J. Clin. Invest.*— 2008.— Vol. 118.— P. 3343—3354.
  14. Codogno M., Picolli A., Zaninotto M. et al. Evidence for decreased circulating apelin beyond heart involvement in uremic cardiomyopathy // *Am. J. Nephrol.*— 2007.— Vol. 27.— P. 1—6.
  15. Corvol P. Effect of apelin in cardiovascular system and water metabolism // *Therapie*.— 2009.— Vol. 64 (4).— P. 233—239.
  16. Cox C.M., D'Agostino S.L., Miller M.K. et al. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo // *Dev. Biol.*— 2006.— Vol. 296.— P. 177—189.
  17. Cudnoch Jędrzejewska A., Czarzasta K., Gomółka R., Szczepańska Sadowska E. The role of apelin in pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic disorders // *Kardiol. Pol.*— 2011.— Vol. 69.— P. 89—93.
  18. Dray C., Knauf C., Daviaud D. et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice // *Cell. Metab.*— 2008.— Vol. 8.— P. 437—445.
  19. Ellinor P.T., Low A.F., Macrae C.A. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*— 2006.— Vol. 27 (2).— P. 222—226.
  20. Ercin C.N., Dogru T., Tapan S. et al. Plasma apelin levels in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Metabolism*.— 2010.— Vol. 59 (7).— P. 977—981.
  21. Falcone C., Buzzi M.P., Dangelo A. et al. Apelin plasma levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*— 2010.— Vol. 23.— P. 917—925.
  22. Foldes G., Horkay F., Szokodi S. et al. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the organ receptor APJ, in patients with heart failure // *Biochem. Biophys. Res. Com.*— 2003.— Vol. 308.— P. 480—485.
  23. Foussal C., Laires D., Calise D. et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy // *FEBS Lett.*— 2010.— Vol. 584 (11).— P. 2363—2370.
  24. Frier B.C., Williams D.B., Wright D.C. The effects of apelin treatment on skeletal muscle mitochondrial content // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*— 2009.— Vol. 297.— P. 1761—1768.
  25. Galanth C., Hus-Citharel A., Li B., Llorens-Cortés C. Apelin in the control of body fluid homeostasis and cardiovascular functions // *Curr. Pharm. Des.*— 2012.— Vol. 18 (6).— P. 789—798.
  26. Gao L.R., Zhang N.K., Bai J. et al. The apelin-APJ pathway exists in cardiomyogenic cells derived from mesenchymal stem cells in vitro and in vivo // *Cell Transplant.*— 2010.— Vol. 19 (8).— P. 949—958.
  27. Garcia-Diaz D., Campion J., Milagro F.I. et al. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers // *Mol. Cell. Biochem.*— 2007.— Vol. 305.— P. 87—94.
  28. Gareth Barnes, Alan G. Japp, David E. Newby. Translational promise of the apeline-APJ system // *Heart*.— 2010.— Vol. 96.— P. 1011—1016.
  29. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis // *J. Atheroscler. Thromb.*— 2010.— Vol. 17.— P. 332—341.
  30. Hashimoto T., Kihara M., Imai N. et al. Requirement of apelin-receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis // *Am. J. Pathol.*— 2007.— Vol. 171.— P. 1705—1712.
  31. Higuchi K., Masaki T., Gotoh K. et al. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice // *Endocrinology*.— 2007.— Vol. 148.— P. 2690—2697.
  32. Ishida J., Hashimoto T., Hashimoto Y. et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor relate to angiotensin-type1 receptor in blood pressure in vivo // *J. Biol. Chem.*— 2004.— Vol. 279.— P. 26274—26279.
  33. Japp A.G., Cruden N.L., Barnes G. et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure // *Circulation*.— 2010.— Vol. 121 (16).— P. 1818—1827.
  34. Japp A.G., Newby D.E. The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential // *Biochem. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 75 (10).— P. 1882—1892.
  35. Koguchi W., Kobayashi N., Takeshima H. et al. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure // *Circ. J.*— 2012.— Vol. 76 (1).— P. 137—144.
  36. Leal V.O., Lobo J.C., Stockler-Pinto M.B. et al. Apelin: a peptide involved in cardiovascular risk in hemodialysis patients? // *Ren. Fail.*— 2012.— Vol. 34 (5).— P. 577—581.
  37. Look C., Morano I., Ehrhart-Bornstein M. et al. Adipocyte-derived factors suppress heart contraction // *International Journal of Obesity*.— 2011.— Vol. 35.— P. 84—90.
  38. Malishko J., Malishko J.S., Kozminski P. et al. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations // *Am. J. Nephrol.*— 2006.— Vol. 26 (2).— P. 121—126.
  39. Malishko J., Malishko J.S., Pawlak K. et al. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure // *Advances in medical science*.— 2008.— Vol. 53 (1).— P. 32—36.
  40. Masri B., Morin N., Cornu M. et al. Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells // *FASEB J.*— 2004.— Vol. 18.— P. 1909—1911.
  41. Nishida M., Okumura Y., Oka T. et al. The role of apelin on the alleviative effect of Angiotensin receptor blocker in unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis // *Nephron. Extra.*— 2012.— Vol. 2.— P. 39—47.
  42. Ocaroll A.M., Selby T.L., Palcovits M. et al. Distribution of mRNA encoding B78APJ, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2000.— Vol. 492.— P. 2—80.
  43. Papadopoulos D.P., Mourouzis I., Faselis C. et al. Masked Hypertension and Atherogenesis: The impact of apelin and relaxin plasma levels // *The Journal of Clinical Hypertension*.— 2013.— Online Version of Record published before inclusion in an issue.
  44. Pchejetski D., Foussal C., Alfaro C., et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase // *Eur. Heart J.*— 2012.— Vol. 33 (18).— P. 2360—2369.
  45. Pitkin S., Maguire J., Kuc R. et al. Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man // *Br. J. Pharmacol.*— 2010.— Vol. 160 (7).— P. 1785—1795.
  46. Przewlocka-Kosmala M., Kotwica T., Mysiak A. et al. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction // *J. of Hypert.*— 2011.— Vol. 29 (5).— P. 971—979.
  47. Rastaldo R., Capello S., Folino A. et al. Apelin13 limits infarct size and improves cardiac post-ischemic mechanical recovery only if given after ischemia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2011.— Vol. 300 (6).— P. H2308—2315.
  48. Rayalam S., Della-Fera M.A., Krieg P.A. et al. A putative role for apelin in the etiology of obesity // *Biochemical and Biophysical Research Communications*.— 2008.— Vol. 368— P. 815—819.
  49. Smith C.C., Mocanu M.M., Bowen J. et al. Temporal changes in myocardial salvage kinases during reperfusion following ischemia: studies involving the cardioprotective adipocytokine apelin // *Cardiovasc. Drugs. Ther.*— 2007.— Vol. 21.— P. 409—414.
  50. Sonmez A., Celebi G., Erdem G. et al. Plasma apelin and ADMA levels in patients with essential hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.*— 2010.— Vol. 32.— P. 179—183.
  51. Soriguer F., Garrido-Sanchez L., Garcia-Serrano S. et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus // *Obesity surgery*.— 2009.— Vol. 9.— P. 1574—1580.
  52. Tasci I., Dogru T., Nacharci I. et al. Plasma apelin is lower in

- patients with elevated LDL-cholesterol // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*— 2007.— Vol. 115 (7).— P. 428—432.
53. Tasci I., Erdem G., Ozgur G. et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.*— 2009.— Vol. 204.— P. 222—228.
  54. Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y. et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1998.— Vol. 251.— P. 471—476.
  55. Tatemoto K., Takayama K., Zou M.X. et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism // *Regul. Pept.*— 2001.— Vol. 99.— P. 87—92.
  56. Trayhurn P., Bing C., Wood I.S. Adipose tissue and adipokines-energy regulation from the human perspective // *J. Nutr.*— 2006.— Vol. 136 (7).— P. 1935—1939.
  57. Tycinska A.M., Lisowska A., Musial W.J. et al. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia // *Clin. Chim. Acta.*— 2012.— Vol. 413 (3—4).— P. 406—410.
  58. Valle A., Hoggard N., Adams A.C. et al. Chronic central administration of apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotor activity and body temperature in C57BL/6 mice // *J. Neuroendocrinol.*— 2008.— Vol. 20.— P. 79—84.
  59. Vona-Davis L., Rose D.P. Angiogenesis, adipokines and breast cancer // *Cytokine Growth Factor Rev.*— 2009.— Vol. 20.— P. 193—201.
  60. Weir W., Chong K., Datsel J. et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man // *Eur. J. of Heart Failure.*— 2009.— Vol. 11.— P. 551—558.
  61. Wozniak S.E., Gee L.L., Wachtel M.S., Frezza E.E. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article // *Dig. Dis. Sci.*— 2009.— Vol. 54.— P. 1847—1856.
  62. Xu S., Philip S., Tsao P. et al. Apelin and insulin resistance: Another arrow for the quiver? // *Journal of Diabetes.*— 2011.— Vol. 3 (3).— P. 225—231.
  63. Zeng X.J., Zhang L.K., Wang H.X. et al. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat // *Peptides.*— 2009.— Vol. 30.— P. 1144—1152.
  64. Zhao T., Lu Q., Tao Y. et al. Effects of apelin and vascular endothelial growth factor on central retinal vein occlusion in monkey eyes intravitreally injected with bevacizumab: a preliminary study // *Molecular Vision.*— 2011.— Vol. 17.— P. 1044—1055.

### С.Н. Коваль, Т.Г. Старченко, К.А. Юшко

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## Роль апелина в развитии сердечно-сосудистой патологии

Представлены результаты изучения нового белка-регулятора — адипокина апелина — в развитии сердечно-сосудистой патологии, как в эксперименте, так и в клинических исследованиях, по данным отечественных и зарубежных источников. Показана перспективность дальнейшего исследования данного биологически активного вещества при гипертонической болезни и в случае ее коморбидности. Обсуждаются терапевтические подходы у больных с поражением сердца и сосудов, основанные на использовании APJ-агонистов.

**Ключевые слова:** апелин, APJ-рецептор, сердечно-сосудистые заболевания.

### S.M. Koval, T.G. Starchenko, K.O. Yushko

SI «National Institute of Therapy named by L.T. Malaya of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## The role of apelin in the progression of cardiovascular pathology

The article presents results of investigation of the new protein-regulator, adipokin apelin, in the development of cardiovascular pathology in both experimental and clinical trials, based on the data from domestic and foreign sources. The prospectivity of further investigations of this biologically active substance in hypertension and in the cases of its comorbidity has been shown. The therapeutic approaches to the patients with cardiovascular disorders based on the use of APJ-agonists have been discussed.

**Key words:** apelin, APJ-receptor, cardiovascular disease.