"Журнал НАМН України", 2014, т. 20, № 2. — С. 180-188.

УДК 616-056.52[616.12-008.331.1:616.12-008.64]:577.175.5

Г. В. Демиденко, О. М. Ковальова

Харківський національний медичний університет МОЗ України, 61022 Харків

ВАЗОАКТИВНИЙ АДИПОКІН АПЕЛІН ЯК МЕДІАТОР КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО КОНТІНУУМА (огляд літератури та власних досліджень)

(*Представлено акад. НАН України А. М. Гольцевим*)

Проаналізовано фізіологічну та патогенетичнуроль адипокіну апеліну — ендогенного ліганду апелінових (*APJ* або *APLNR*) рецепторів — у розвитку кардіометаболічних порушень. Висвітлені результати досліджень апеліну як медіатору контролю та зросту тканин, інотропні властивості адипокіну, антагонізм ефектів ангіотензину II, кардіопротективні властивості, участь пептиду в ангіогенезі. Неоднозначні дані щодо рівня апеліну у хворих із серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією, гострим коронарним синдромом потребують подальшого ретельного вивчення.

Ключові слова: адипокіни, апелін, кардіометаболічний ризик, ожиріння.

Ожиріння, згідно з даними багатоцентрових міжнародних досліджень, визнане одним із важливих чинників серцево-судинного ризику. Асоціація ожиріння та артеріальної гіпертензії (АГ) зустрічається у 50-80 % серед пацієнтів з АГ. Коморбідність є фактором кардіометаболічного ризику, основою формування серцево-судинних ускладнень, що опосередковані дисфункцією ендотелію, формуванням інсулінорезистентності (ІР), активацією прозапальних реакцій, порушеннями коагуляційного каскаду. Вважаючи на те, що й досі дискутабельним є питання про домінуючі механізми розвитку кардіоваскулярного ризику у хворих з АГ та ожирінням, адипокіни, можливо, відіграють ключову роль [1, 3, 19].

Увагу науковців привернув нещодавно відкритий адипокін апелін та *G*-білковий рецептор апеліну (*APLNR*), що був відкритий в 1993 р. *O'Dowd* та колегами в процесі пошуку рецепторів до вазопресину. *APLNR*, спочатку названий *APJ*, є 377 амінокислотним 7 трансмембранним доменом *G*-протеїнового рецептора, ген якого локалізується в 11 хромосомі. *APLNR* людини є гомологічним такому рецептору щурів на 74 % [13, 39].

Деякі дослідники розглядають апелін як один із медіаторів контролю диференціації та росту тканини [7, 39].

У 1996 р. *APLNR* було знайдено в ендотеліальних клітинах ембріона [25, 40]. Так, *APJ*-рецептори експресуються ще в пренатальний період на поверхні багатьох клітин різних тканнин. Існує думка, що наявність *APJ*-рецепторів зумовлює ефективність ембріогенезу, регулює міграцію прогеніторних клітин та їх диференціювання в кардіоміоцити. Переривання апелін/*APJ* шляху призвело до зниження або втрати міжсегментарних судин у ембріона жаби, автори показали роль апеліну як мітогенного та міграційного фактора в ендотеліальних клітинах.

У постнатальний період кардіоміоцити зберігають достатньо високу експресію *APJ*-рецепторів,

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки
О. М. Ковальова — зав. кафедри д.м.н., професор
Г. В. Демиденко — доцент, к.м.н. (annademid@rambler.ru)

© Г. В. Демиденко, О. М. Ковальова, 2014.

які забезпечують регуляцію контрактильної функції незалежно від рецепторів симпато-адреналової та ренин-ангіотензинової систем [4, 50, 5]. Миші із видаленим геном апеліну є життєздатними, й посмертний аналіз не показав анатомічних та гістологічних аномалій. У той же час, у мишей без *APLNR* встановлено порушення регуляції кров'яного тиску та розвитку серцево-судинної системи [11].

Апелін як медіатор кардіоваскулярного контролю

Апелін є ендогенним інотропом, тобто ланкою нейрогуморальної регуляції [7]. Так, в експериментальних умовах продемонстровано позитивний інотропний та вазодилататорний вплив апеліну [7]. Варто відзначити, що апелін може викликати поступовий, але стійкий інотропний ефект, який істотно відрізняється від класичних β-адренергічних ефектів. Перфузія ізольованого серця щурів апеліном-16 викликала інотропний ефект, аналогічний ендотеліну-1.

Участь фосфоліпази-*C*, *PKC* та Na^+/H^+- і Na^+/Ca^{2+}-насосів була доведена в позитивному інотропному ефекті апеліну [28, 29]. Можливо, що взаємодія між апеліном і двома важливими регуляторними насосами, а також позитивний інотропний ефект, обумовлені підвищенням рівня кальцію у цитозолі кардіоміоцитів.

В дослідженні *C. J. Charles* та співавт. [10] було показано, що гемодинамічні ефекти апеліну-13 є дозозалежними та часозалежними. Введення 1 мг апеліну вівці призвело до зниження АТ на 12 мм рт. ст. через 2 хв після болюсу у порівнянні з контролем, із наступним (через 4 хв) підвищенням АТ на 12 мм рт. ст. вище базового показника. ЧСС збільшилася через 2 хв після болюсу із наступним зменшенням вище контрольних показників через 4-20 хв. Високі дози апеліну призводять до статистично значимого, короткострокового зниження серцевого викиду й кров'яного тиску в правому предсерді. Через 5 хв після болюсу достовірно зростав периферичний судинний опір. Плазматичний рівень циклічного гуанозинмонофосфату підвищувався після введення досить низьких доз апеліну. Цей ефект тривав протягом 30 хв та посилювався при додатковому введенні 1 мг апеліну. Вазодилатуючий ефект, можливо, реалізується через NO-залежні механізми стимуляції *APJ*-рецепторів [37]. Введення апеліну не призводило до істотних змін рівня ендотеліну-1, тому вазоактивний ефект апеліну був пов'язаний із каскадом реакцій за участю оксиду азоту [37].

Судинні ефекти апеліну досліджували *A. G. Japp* та співавт. у 24 здорових волонтерів при проведенні окклюзійної плетизмографії із введенням апеліну, інгібітору оксида азоту, аспірину [28, 29]. Показано, що апелін не ініціює венодилатації, але призводить до статистично значимої вазодилатації резистивних судин (плечової артерії) передпліччя. *K. Tatemoto* і співавт. [49] показали, що введення апеліну-12, -13 та -36 (10 нмоль/кг) призводить до зниження артеріального тиску, що має NO-залежний механізм. Тим не менш, довгострокові ефекти експериментів системи апеліну та, відповідно, впливу на артеріальний тиск лишаються невивченими.

У нашому дослідженні [2] для виявлення вікових та гендерних особливостей рівня апеліну обстежено 94 хворих на ГХ (32 чоловіки та 62 жінки віком від 32 до 74 років). Контрольна група — 10 практично здорових волонтерів, зіставних за віком та статтю. Результати представлено як $M \pm \sigma$. Для дослідження зв'язків між показниками, що вивчалися, було проведено кореляційний аналіз із розрахунком парних коефіцієнтів кореляції Спірмена (*R*).

У хворих на ГХ рівень апеліну був достовірно вищим, ніж у групи контролю: (0,36 ± 0,27) мг/л проти (0,14 ± 0,06) мг/л ($P < 0,05$). Аналіз змін рівня апеліну в залежності від віку показав, що у хворих на ГХ зрілого віку його рівень дещо нижчий, ніж у хворих літнього віку, — (0,32 ± 0,26) мг/л та (0,40 ± 0,27) мг/л, відповідно.

Встановлено достовірну кореляцію рівня апеліну з показниками ліпідного обміну в групі хворих літнього віку. Плазмові рівні апеліну позитивно корелювали із концентраціями ХС ЛПВГ ($R = 0,40$, $P < 0,05$) та постпрандіального інсуліну ($R = 0,64$, $P < 0,05$), та негативно корелювали із рівнем ЗХС, ХС ЛПНГ та КА ($R = -0,34$, $R = -0,50$, $R = -0,46$, відповідно; $P < 0,05$). Вивчення гендерних особливостей показало вищий рівень пептиду у жінок з ГХ порівняно з чоловіками — (0,38 ± 0,30) мг/л та (0,32 ± 0,22) мг/л, відповідно ($P < 0,05$). В групі жінок з ГХ визначено достовірну кореляцію концентрації апеліну з рівнем САТ та постпрандіальної глюкози ($R = 0,41$ та $R = 0,65$, відповідно; $P < 0,05$). Більш детальний аналіз активності адипокіну за віком та статтю показав, що у жінок рівень апеліну підвищується з віком, а у чоловіків — навпаки, знижується. При кореляційному аналізі групи жінок зрілого віку показано, що рівень апеліну зростав пропорційно віку ($R = 0,70$, $P < 0,05$), рівень пептиду також позитивно корелював із рівнем глюкози натще ($R = 0,55$, $P < 0,05$), ХС ЛПНГ ($R = 0,46$, $P < 0,05$), КА ($R = 0,53$, $P < 0,05$) та негативно корелював із рівнем ХС ЛПВГ ($R = -0,46$, $P < 0,05$). У чоловіків похилого віку винайдена достовірна пряма залежність рівня апеліну від віку, концентрації глюкози натще та постпрандіально ($R = 0,69$, $R = 0,61$, $R = 0,98$, відповідно; $P < 0,05$) та

зворотна залежність від рівня ТГ та ХС ЛПДНГ (R =–0,63 та R = –0,63, відповідно, P < 0,05). У жінок похилого віку встановлено підвищення рівня пептиду пропорційно концентрації постпрандіальної глюкози та ХС ЛПВГ (R = 0,79 та R = 0,52, відповідно; P < 0,05) та зниження адипокіну при зростанні плазмових рівней ЗХС, ХС ЛПДНГ та індексу ІР *Caro* (R = –0,40, R = –0,65 та R = –0,34, відповідно; P < 0,05). Розподіл хворих у залежності від стадії ГХ дозволив встановити більш високі рівні апеліну у хворих ІІ стадії, ніж у пацієнтів із ГХ І стадії — (0,37 ± 0,27) мг/л та (0,18 ± 0,15) мг/л, відповідно (P < 0,05). У групі хворих із ГХ І стадії концентрація адипокіну знижувалась пропорційно прогресуванню ІР (R = –0,99, P < 0,05). Дослідження плазмових рівней апеліну відповідно до ступеня ГХ показало, що найнижчі значення показників мали хворі із ГХ 1 ступеня — (0,22 ± 0,08) мг/л. Пацієнти із 2 та 3 ступенем ГХ мали достовірно більші значення концентрації апеліну порівняно із хворими на ГХ 1 ступеня — (0,42 ± 0,29) мг/л та (0,36 ± 0,28) мг/л, відповідно (P < 0,05). У групі хворих на ГХ 2 ступеня рівень апеліну достовірно негативно корелював із масою тіла, рівнем ТГ та ХС ЛПДНГ (R = –0,35, R = –0,45 та R = –0,45, відповідно; P < 0,05). Аналіз гендерних особливостей показав, що вищі рівні апеліну мали жінки, ніж чоловіки. Так у жінок з ГХ 1 ступеня концентрація пептиду становила (0,25 ± 0,29) мг/л, а у чоловіків — (0,16 ± 0,07) мг/л, у жінок із ГХ 2 ступеня — (0,42 ± 0,32) мг/л, а у чоловіків — (0,24 ± 0,09) мг/л. У пацієнтів із ГХ 3 ступеня гендерних відмінностей не встановлено — (0,42 ± 0,32) мг/л у жінок, (0,40 ± 0,25) мг/л у чоловіків. У жінок з ГХ 2 ступеня показники апеліну негативно корелювали з індексом ІР *Caro* (R = –0,46, P < 0,05), а жінок з ГХ 3 ступеня позитивно — з рівнем САТ та постпрандіальної глюкози (R = 0,51, та R = 0,70, відповідно; P < 0,05).

Отже, у хворих на ГХ встановлені вікові та гендерні особливості рівня апеліну, рівень експресії пептиду підвищений у чоловіків зрілого віку та жінок похилого віку. Плазмовий рівень апеліну у хворих на ГХ ІІ стадії вищій, ніж у пацієнтів з ГХ І стадії незалежно від статі та віку. У жінок із 2 та 3 ступенем ГХ рівень адипокіну вищий, ніж у чоловіків. При розподілі хворих за тривалістю хвороби встановлено більш виражене підвищення рівня апеліну у жінок, ніж у чоловіків, при тривалості хвороби понад 5 років. Найвищі рівні пептиду при розподілі за рівнем СН встановлені у хворих із ІІа класом.

Дискутується можливе залучення гуморальних медіаторів як регуляторних факторів у відповідь на механічні зміни напруги у серці. Так, рівень апеліну був знижений у щурів із легеневою гіпертензією та у мишей з оперованою аортою [21, 41]. Встановлено підвищення рівня *APLNR* мРНК у міокарді при встановленні кардіостимулятора [31, 44].

Апелін знижує пре- та постнавантаження ЛШ у гризунів [28]. Зниження рівня циркулюючого апеліну було встановлено у пацієнтів із ГХ [41, 47]. Можливо, що генетична детермінація апеліну сприяє розвитку ГХ та є одним із факторів виникнення АГ, що зумовлена збільшеною жорсткістю судин у людей похилого віку [38]. У мишей із мутацією гена апеліна розвивається СН, що пов'язана зі старінням і перевантаженням тиском [33].

Апелін як своєрідний функціональний антагоніст периферичних ефектів ангіотензину ІІ

H. J. Chun та співавт. [12] довели, що сигнальний путь апеліну є антагоністом дії анготензину ІІ у хворих із кардіальною патологією за рахунок підвищення активності NO та інгібування сигнальних шляхів анготензину ІІ. В експерименті *B. Gurzu*, апелін-13 інгібує вазоконстрікцію, що викликана ангіотензином ІІ, в основному за рахунок NO-залежного шляху [26]. Апелін має здатність модулювати серцево-судинної фіброз, що є результатом дії анготензину ІІ [45]. Це може бути пов'язано зі здатністю апеліну пригнічувати експресію інгібітору активатора плазміногену 1 типу [45]. Існують докази того, що рівень апеліну може бути підвищений шляхом блокування РААС [27, 48]. При цьому блокада рецепторів ангіотензину ІІ призводить до гіперекспресії *APJ*-рецепторів, у зв'язку з чим останні розглядаються як перспективні терапевтичні мішені для фармакологічного впливу у хворих з АГ, СН, ожирінням та ЦД 2 типу. Більш того, очікується, що блокатори рецепторів ангіотензину ІІ та агоністи *APJ*-рецепторів будуть проявляти синергістичну дію із позитивним профілем ефективності та безпеки [7].

Апелін як можливий маркер серцевої недостатності

Деякі дослідники вважають, що апелін можна використовувати як маркер СН, хоч його зв'язок з прогресуванням СН є не зовсім чіткий [6, 9, 52, 53]. Зниження рівня апеліну встановлено на моделі ізопреналін-індукованої СН [29]. *P. Atluri* та співавт. [7] показали збільшення *APJ* протеїну в міокарді щурів із СН [28]. Інфузія апеліну-13 [11] і апеліну-12 [15] підсилює функцію міокарда у щурів із СН, що викликана перев'язкою лівої передньої низхідної артерії.

Рівень апеліну значно знижується у пацієнтів з ХСН [9, 25]. Згідно з даними дослідження *G. Foldes*

[24], у хворих із СН циркулюючий рівень апеліну достовірно нижчий (0,85 мг/л) у порівнянні із групою контролю (3,76 мг/л; $P < 0,001$) та не залежить від функціонального класу, віку, гендерної належності та фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ). Розглядається можливість застосування апеліну як маркера дисфункції міокарда різної етіології.

Кілька досліджень показали високий рівень експресії апелін/*APJ* в серці і судинній системі у гризунів і людини із СН [32, 35]. Так, було встановлено, що концентрація апеліну в тканині передсердя у 200 разів перевищувала його рівень у міокарді ЛШ у хворих із СН. Плазмова концентрація апеліну корелювала з його рівнем у передсердях, тож, дослідники припускають, що апелін, який синтезується у передсердях, є важливим джерелом апеліну в плазмі крові [34]. Інше дослідження встановило підвищення експресії *APLNR* мРНК у ЛШ хворих на СН, але у той же час зафіксовані достовірно нижчі значення у тканинах предсердя в порівнянні із контролем [36].

Можливо, що зміни концентрації адипокіну залежать від стадії СН. Так, групи дослідників на чолі із *M. Chen* та *G. Foldes* продемонстрували, що рівень циркулюючого апеліну підвищується на ранніх стадіях ХСН, а на більш пізніших — знижується. *M. Chen* показав, що плазмовий рівень апеліну фактично вищий у хворих із нижчими класами СН (*NYHA*) у порівнянні із групою контролю, але при подальшому прогресуванні СН виявлено зниження його ріня (цит. за [46]). В експерименті на сіль-чутливих щурах *Dahl* з АГ показано, що експресія *APLNR* мРНК не змінювалася у фазі компенсованої гіпертрофії міокарда ЛШ, але знижувалася при манифестації СН [44].

L. R. Gao та співавт. встановили значну активацію синтезу апеліну як показника поліпшення функції серця у період від 3 до 21 доби після трансплантації мононуклеарних клітин кісткового мозку у хворих із СН через аутокрінні і паракрінні механізми [25].

A. G. Japp та співавт. [29] досліджували гострі серцево-судинні ефекти інтрабрахіального введення [*Pyr*1]-апеліну-13 у хворих з хронічною СН і здорових добровольців, та виявили вазодилатацію як у пацієнтів, так і в контрольній групі. Систематичні інфузії [*Pyr*1]-апеліну-13 (від 30 до 300 нмоль/хв) приводять до підвищення серцевого викиду, зниження середнього артеріального тиску та периферичного судинного опору у хворих із СН і в групі контролю. Внутрішньокоронарний болюс апеліну-36 приводить до збільшення коронарного кровотоку та зменшення пікового і кінцевого діастолічного тиску у ЛШ [29]. Тканинна гіпоксія при СН може виступати у ролі регулятора синтезу апеліну, що приводить до пригнічення гіпоксії й поліпшення функціїї ЛШ [36, 51].

Введення апеліну щурам із ішемічною СН значно послаблює діастолічну дисфункцію [5].

Дослідження ролі апеліну при формуванні зони ІМ показало, що експресія *APJ*-рецепторів та тканьовий вміст апеліну істотно зростають і сягають максимуму у перші 48 год після його виникнення [7]. В подальшому, раптове або фармакологічне/механічне відкриття інфарктзалежної артерії сприяє швидкому зниженню надмірного рівня апеліну в плазмі крові. Але протягом 12 тижнів після ІМ циркулюючий рівень апеліну був вищим, ніж у здорових осіб [44].

На моделях тварин з ішемічною хворобою серця (ІХС) було встановлено підвищення рівня апеліну в клітинах міокарда протягом 6 тижнів після індукованого інфаркту міокарда. Дослідження експресії апеліну-36 у хворих із групи низького ризику з вперше діагностованим інфарктом міокарда проводилося у 1-й, 5-й дні та через 1 рік. Встановлено, що концентрація апеліну була знижена в перші дні незалежно від дисфункції ЛШ й прогнозу. Рівень адипокіну не залежав від фракції викиду ЛШ та був вищим у перший день, ніж на 5 день. Через 1 рік у 23 % хворих із повторними судинними подіями рівень адипокіну істотно не відрізнявся від групи порівняння [5].

Іншими дослідниками встановлено зниження рівня апеліну-36 протягом 5 діб після ІМ [34]. *R. A. Weir* та співавт. [52] також підтвердили зниження рівня апеліну в ранні сроки після ІМ. Вони показали значне збільшення апеліну у порівнянні із базовими показниками протягом 24 тижнів після ІМ. У жодному з цих досліджень [5, 34, 52] не було встановлено зв'язку між рівнем апеліну і функцією ЛШ.

N. P. Kadoglou та співавт. [30] показали значно нижчий рівень апеліну в групах хворих з нестабільною стенокардією і гострим ІМ порівняно з пацієнтами з безсимптомною ІХС.

Терапевтичний ефект апеліну в лікуванні гострого коронарного синдрому (ГКС) в наведених дослідженнях не розглядався. Оцінку ролі апеліну до і після гострих кардіальних подій, а також у стабілізації бляшки за відсутності моделі нестабільності атеросклеротичної бляшки та ГКС у тварин поки не проведено.

Ефекти апеліну-12 вивчали на ізольованому працюючому серці щура із відтворенням 35 хв глобальної ішемії та 30 хв реперфузії. При введенні апеліну-12 спостерігалися менші ураження функції серця та клітинних мембран, що може бути зумовлено покращенням енергетичного обміну в ішемізованому серці [4].

В іншому дослідженні ГКС моделювали за допомогою 40 хв окклюзії передньої низхідної коронарної аретрії із наступною 60 хв репефузією. Апелін-12 уводили в різних дозах у період реперфузії. Також в експерименті був застосований інгібітор NO-синтази (*L-NAME*). У процесі проведення експеріменту у відповідь на введення апеліну спостерігалось зниження систолічного артеріального тиску на 56-85 % з його відновленням у кінці реперфузії, а також статистично достовірним зменшенням розміру ІМ на 20-40 % порівняно з контролем. Під впливом апеліну-12 (35 мкмоль/кг) активність *MB*-креатинкінази та лактатдегідрогенази у плазмі в кінці реперфузії знижувалась відповідно на 56 % та 47 % у порівнянні із контролем. Введення антагоніста оксиду азоту сприяло підвищенню САТ, але не впливало на розмір зони ІМ. При введенні апеліну разом із антагоністом оксиду азоту спостерігалось достовірно менше зниження САТ, більший розмір зони ІМ, вища активність *MB*-креатинкінази та лактатдегідрогенази. Автори дослідження вважають, що NO є одним із ключових медіаторів захисної дії апеліну в умовах ГКС [5]. У результаті ще одного експерименту із моделюванням ІМ автори встановили, що введення апеліну-12 сприяло вазодилатації коронарних судин, зменшенню зони ІМ за рахунок кадіопротективних властивостей у відношенні мембран кардіоміоцитів [4].

Застосування апеліну під час коронарного шунтування відразу ж і в перші дні після процедури може мати терапевтичні преваги. Плазматичні рівні апеліну у хворих із тріпотінням передсердь нижчі порівняно з контролем [31]. *C. Falcone* та співавт. [22] досліджували рівень апеліну у 93 хворих з постійною формою фібриляції передсердь до кардіоверсії. У пацієнтів з рівнями апеліну нижче середнього ризик рецидивів аритмії був у 3,1 рази більше, ніж у хворих з високим рівнем апеліну. Низький рівень апеліну є незалежним прогностичним фактором рецидиву аритмій у пацієнтів із фібриляцією передсердь протягом проведення антиаритмічного лікування [22].

Апелін, завдяки впливу на поширення потенціалу дії і скоротливість кардіоміоцитів, може впливати на патофізіологію фібриляції передсердь. Пептид збільшує скорочення саркомерів в нормальних та ушкоджених кардіоміоцитах. Крім того, апелін збільшує швидкість проведення імпульсу в моношарі культивованих неонатальних кардіоміоцитів щурів [23].

Вважається, що кардіопротективні властивості апеліну в умовах ішемії пов'язані з модулюванням низького парціального тиску кисню та залежать від експресії фактора гіпоксії 1α. Передішемічне інтракардіальне уведення апеліну достовірно покращувало відновлення скорочувальної та насосної функцій серця у порівнянні з контролем [23].

J. C. Simpkin та співавт. [46] показали протективні властивості апеліну в умовах ішемії/реперфузії у гризунів шляхом активації внутріклітинної системи *RISK* (*Reperfusion Injury Salvage Kinase*), яка ослаблює ішемічне ушкодження ферментів дихального ланцюга мітохондрій та компонентів їх мембран. Апелін попереджує відкриття мітохондріальних пор та зберігає таким чином структуру мітохондрій у період ішемії/репефузії [53]. Апелін-13 може збільшувати фосфорилювання важливих компонентів кіназного шляху *RISK* — протеінкінази *B* та екстрацелюлярної кінази *ERK*1/2 (*Extracellular signal-Regulated Kinase* 1/2) на 5 та 10 хв реперфузії. Введення апеліну частково блокує стрес-залежну активацію апоптозу в ендоплазматичному ретикулумі у щурів із моделлю ішемії через 2 год реперфузії, що має велике значення, враховуючи зміни в тканинах протягом 24 год після ІМ [43].

Дослідження культивованих кардіоміоцитів щурів показало, що антиоксидантні властивості апеліну пов'язані із інгібіюванням реактивних форм пероксиду, активності малональдегіда і лактат дегідрогенази, а також попередженням деградації супероксиддисмутази й підтримкою ефективного кровотоку шляхом стимуляції NO-залежної вазодилатації як незалежно, так і завдяки активації внутрішньоклітинних кіназних систем PI3K/Akt та P70S6 [53].

В наших дослідженнях [1, 15, 16] ожиріння супроводжується підвищенням рівня апеліну, але більшою мірою експресія пептида залежить від супутньої дисглікемії та ІР. Дисфункцію ендотелію в обстежених хворих встановлено в 89 % випадків, що супроводжувалось зниженням активності *e*NO*S* та підвищенням *i*NO*S*. Значне підвищення S-нітрозотіолу свідчить про високий ступінь депонування та зниження біодоступності оксиду азоту. У хворих на ГХ значна дисглікемія, гіперінсулінемія, гіперцитокинемія супроводжувались зниженням рівня апеліну в порівнянні з пацієнтами з ГХ без коморбідних порушень вуглеводного обміну. Гіперекспресія апеліну у хворих з ГХ та помірними порушеннями вуглеводного обміну пов'язана із компенсаторною реакцією. В нашому дослідженні спостерігалось зниження рівня апеліну у хворих з ГХ та гіпертрофією міокарда ЛШ порівняно із пацієнтами з ГХ та нормальною геометрією ЛШ [17].

Враховуючи важливий вплив апеліну на периферичні і коронарні судини, на серцевий викид, а також протективні властивості в умовах ішемії серця, можна вважати апелін ключовим фактором розвитку СН. *S. Pitkin* та співавт. запропонували

[Glp65, Nle75, Tyr77] [^{125}I]-апелін-13 як потужний засіб з високою спорідненістю, оборотним ефектом, що могли б відображати його терапевтичну ефективність у майбутньому [40]. Тож подальші дослідження мають бути спрямовані на поєднанні лікування апеліном з агоністами його рецепторів.

Встановлено, що апелін залучений до процесів неоваскуляризації та неоангіогенезу [8, 11, 18]. Роль апеліну в процесі ангіогенезу доведена в кількох дослідженнях на моделі тварин, проте в жодному з досліджень не вивчались ефекти апеліну в процесах ангіогенезу в серці. Вважається, що регуляція мітотичної активності та міграції ендотеліоцитів опосередкована внутрішньоклітинними сигнальними системами, такими, як кінази *ERK* та *Akt*, *p70S6* [32, 33].

Апелін як один із ключових факторів ангіогенезу

Деякі дослідження показали, що апелін інгібує апоптоз гладенькомязових клітин умбілікальних вен, та стимулює проліферацію цих клітин у торакальних артеріях щурів, внаслідок активації PI3-K/AKT шляху [14, 38]. Дозозалежне культивування ендотеліальних клітин умбілікальної вени людини з апеліном приводить до посилення ангіогенезу судин [33]. *C. Tiani* та співавт. вивчали вплив апеліну на розвиток портосистемних колатералей і черевної неоваскуляризації у щурів з портальною гіпертензією [51]. Продемонстрована роль апеліну як ангіогенного фактора у ретинальних судинах [32]. Дефіцит апеліну призводить до погіршення регенерації судин, що викликано гіпоксією. В експерименті показано, що дефіцит апеліну асоційований із більшою прогресією некрозу задньої кінцівки, що викликана ішемією. Але ввведення апеліну сприяє васкуляризації та зменшенню зони некрозу ішемізованої задньої кінцвки миші [20, 33].

Активація специфічних *APJ*-рецепторів на поверхні ендотеліоцитів апеліном приводить не тільки до модуляції вазодилатуючої функції ендотелію, але й сприяє реверсії гіпертрофії медії [32]. *K. Rittig* та співавт. [42] оцінювали значення апеліну як раннього індикатора розвитку атеросклерозу і діабету 2 типу. Вивчали кореляцію апеліну із показниками вуглеводного обміну, чутливістю до інсуліну, розподілом жиру, які є визнаними чинниками ризику серцево-судинних захворювань. Обстежено 344 осіб середнього віку з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу. Ендотеліальну функцію та товщину інтима-медіа оцінювали за допомогою ультразвуку високої резолюції. Встановлено, що стать і вік не впливають на сироваткові рівні апеліну-36. Не встановлено істотної кореляції між рівнем апеліну та величиною КІМ, значенням потокзалежної вазодилатації на ранніх стадіях атеросклерозу. Артеріальний тиск, ІМТ не впливали на рівень апеліну. Крім того, з рівнем адипокіну не були пов'язані параметри чутливості до інсуліну, тип розподілу жиру та ступінь ожиріння [42].

Систематичне введення апеліну в експерименті приводить до зменшення апоптозу, спричиненого інфарктом міокарда. У подальшому, лікування апеліном сприяє міокардіальному ангіогенезу (виявлено підвищення ендотеліального фактора росту — *VEGF*), більш швидкій регенерації тканин (пригнічення розвитку фіброзу й гіпертрофії міокарда) [36].

Враховуючи наявну кореляцію апеліну та *VEGF*, можливо, що обидва пептиди діють як інгібітори апоптозу ендотеліальних клітин. *H. Kidoya* та співавт. показали на моделі ішемії задніх кінцівок мишей, що апелін разом з *VEGF* істотно індукує збільшення судин, ніж *VEGF* без апеліну [33]. У той же час показано, що апелін протидіє підвищеній проникності судин, що викликана *VEGF* [35]. Ще одним збігом в ефектах апеліну та VEGF є стимуляця ангіогенезу в тканинах пухлини [7].

Але гомозиготні миші без *VEGF*, на відміну від апелін- та *APLNR*-дефіцитних мишей, померли від тяжких порушень у розвитку системи кровообігу в середині гестаційного віку. Це є вагомим аргументом, що *VEGF* має більш важливе значення в розвитку судинної системи, ніж апелін.

Є дослідження, що підтверджують необхідність апеліну в культурі клітин як фактора, що стимулює екпресію *VEGF-A*. Більш того, *VEGF* та апелін разом приводять до більш ефективної васкуляризації ішемізованої кінцівки на моделях тварин.

Наявні дані свідчать, що апелін є визнаним чинником ангіогенезу, однак досліджень із залученням коронарних судин не проводилось. Якщо в майбутніх дослідженнях буде досліджено вплив апеліну на розвиток колатералей у серці, він може бути важливим цільовим медіатором фармакологічного впливу для хворих із СН, зокрема ішемічного ґенезу [8].

В процесі дослідження впливу апеліну на процеси ангіогенезу встановлені протизапальні ефекти апеліну, які можуть послаблювати формування аневризми черевної частини аорти, що була змодульована у мишей [35]. Введення апеліну знижувало рівні прозапальних маркерів (макрофагального запального протеїну-1α, ІЛ-6 та ФНП-α) в експерименті [35].

Плазмові рівні апеліну у хворих із кардіоваскулярною патологією та нирковою недостатністю негативно корелюють з маркерами запалення (*С*-реактивним протеїном та ІЛ-6) та позитивно ко-

релюють із кінцевим діастолічним та систолічним розмірами ЛШ, товщиною міжшлуночковою перетинки, розмірами правого шлуночка [18]. Апелін послаблював набряк та запалення, що індуковано ультрафіолетовим випроміненням *В* у мишей, та відігравав важливу роль у стабілізації тканини [43]. Потужна протизапальна дія апеліну на судинну систему в умовах гострого процесу є багатообіцяючою, якщо ці результати можуть бути екстрапольовані на хронічну модель, та може бути використана для профілактики запалення в процесі розвитку атеросклерозу. *S. Pitkin* та співавт. показали збільшення експресії апеліну в атеросклеротичних коронарних артеріях з додатковою локалізацією пептиду в атеросклеротичній бляшці [40]. Також встановлено наявність рецептора апеліну в атеросклеротичній бляшці [40]. Підвищений вміст апеліну та його рецептора може бути показником підвищеної протизапальної активації макрофагів, що обмежує нестабільність бляшки. У зв'язку з браком даних і суперечливими результатами точна роль апеліну в розвитку атеросклерозу залишається невідомою.

Таким чином, фізіологічна та патогенетична роль адипокіну апеліну, ендогенного ліганду апелінових (*APJ* або *APLNR*) рецепторів, у розвитку кардіометаболічних порушень представляє перспективний напрям досліджень. Результати досліджень апеліну як медіатора контролю зростання тканин, інотропні властивості адипокіну, антагонізм ефектів ангіотензину II, кардіопротективні властивості, участь пептиду в ангіогенезі доводять важливу роль пептиду та можливість розглядати адипокін як потенційну мішень для терапевтичного впливу. Неоднозначні дані щодо рівня апеліну у хворих із серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією, гострим коронарним синдромом потребують подальшого ретельного вивчення.

Список використаної літератури

1. *Демиденко А. В.* Апелин как маркер инсулинорезистентности у больных гипертонической болезнью // Сб. статей по материалам XXVI международной научн.-практ. конф. "Современная медицина: актуальные вопросы" (Новосибирск, 16 декабря 2013 г.). — Новосибирск, 2014. — С. 15-25.
2. *Демиденко Г. В., Ковальова О. М.* Активнють апеліну в пацієнтів з гіпертонічною хворобою: вікові та гендерні особливості // Укр. кардіол. журн. — 2013. — № 6. — С. 35-39.
3. *Ковальова О. М., Ащеулова Т. В., Демиденко Г. В., Ситіна І. В.* Серцево-судинний ризик: стратифікація, патогенез, прогноз. — Харків: Раритети України, 2011. — 224 с.
4. *Писаренко О. И., Серебрякова Л. И., Пелогейкина Ю. А.* Участие МО-зависимых механизмов действия апелина в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения // Кардиология. — 2012. — № 2. — С. 52-58.
5. *Agnieszka M., Kuklinska M., Sobkowiecz B.* et al. Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction // Heart andVessels. — 2010. — **25**, № 5. — P. 363-367.
6. *Atluri P., Morine K. J., Liao G. P.* et al. Ischemic heart failure enhances endogenous myocardial apelin and APJ receptor expression // Cell. Mol. Biol. Lett. — 2007. — **12**, № 1. — P. 127-38.
7. *Barnes G., Japp A. G., Newby D. E.* Translational promise of the apelin-APJ system // Heart. — 2010. — **96**. — P. 1011-1016.
8. *Bloomgarden Z. T.* World congress on insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease // Diabetes Care. — 2011. — **34**, № 7. — P. 115-120.
9. *Chandrasekaran B., Kalra P. R., Donovan J.* et al. Myocardial apelin production is reduced in humans with left ventricular systolic dysfunction // J. Card. Fail. — 2010. — **16**. — P. 556-561.
10. *Charles C. J.* Putative role for apelin in pressure/volume homeostasis and cardiovascular disease // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. — 2007. — **5**, № 1. — P. 1-10.
11. *Charo D. N., Ho M., Fajardo G.* et al. Endogenous regulation of cardiovascular function by apelin-APJ // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2009. — **297**. — P. H1904-H1913.
12. *Chun H. J., Ali Z. A., Kojima Y.* et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis // J. Clin. Invest. — 2008. — **118**, № 10. — P. 3343-3354.
13. *Colwell J. A.* Type 2 diabetes, pre-diabetes and the metabolic syndrome // JAMA. — 2011. — **306**, № 2. — P. 215.
14. *Cui R. R., Mao D. A., Yi L.* Apelin suppresses apoptosis of human vascular smooth muscle cells via APJ/PI3-K/Akt signaling pathways // Amino Acids. — 2010. — **39. —** P. 1193-1200.
15. *Demydenko G.* Investigation of plasma apelin level in patients with essential hypertension corresponding to the type of obesity // Научн. ведомости Белгородского гос. ун-та "Медицина и фармация". — 2014. — № 4. — С. 52-57.
16. *Demydenko G., Kovalyova O.* Apelin as a marker of an insulin resistance in patients with essential hypertension: Abstracts 16th Eur. congr. of endocrinol. (Wroclaw, Poland, May 3-7 2014) // Endocrinol. — 2014. — **35**. — P. 193.
17. *Demydenko G., Kovalyova O.* Apelin as a marker of cardiac remodeling in patients with essential hypertension with left ventricle remodeling // J. Hypertension. — 2014. — **32**, № 1. — P. 519.
18. *El-Shehaby A. M., El-Khatib M. M., Battah A. A., Roshdy A. R.* Apelin: a potential link between inflammation and cardiovascular disease in end stage renal disease patients // Scand. J. Clin. Labor. Invest. — 2010. — **70**, № 6. — P. 421-427.

19. *Erdem G., Dogru T., Tasci I.* et al. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2008. — **116**, № 5. — P. 289-292.
20. *Eyries M., Siegfried G., Ciumas M.* et al. Hypoxia-induced apelin expression regulates endothelial cell proliferation and regenerative angiogenesis // Circ. Res. — 2008. — **103**. — P. 432-440.
21. *Falcao-Pires I., Goncalves N., Hemiques-Coelho T.* et al. Apelin decreases myocardial injury and improves right ventricular function in monocrotaline-induced pulmonary hypertension // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2009. — **296**. — P. 2007-2014.
22. *Falcone C., Buzzi M. P., D'Angelo A.* et al. Apelin plasma levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2010. — **23**, № 3. — P. 917-925.
23. *Farkasfalvi K., Stagg M. A., Coppen S. R.* et al. Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2007. — **357**, № 4. — P. 889-895.
24. *Földes G., Horkay F., Szokodi I.* et al. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2003. — **308**, № 3. — P. 480-485.
25. *Gao L., 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. — **19**, № 8. — P. 949-958.
26. *Gurzu B., Petrescu B. C., Costuleanu M., Petrescu G.* Interactions between apelin and angiotensin II on rat portal vein // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2006. — **7**, № 4. — P. 212-216.
27. *Hung W. W., Hsieh T. J., Lin T.* et al. Blockade of the renin-angiotensin system ameliorates apelin production in 3T3-L1 adipocytes // Cardiovasc. Drugs Therapy. — 2011. — **25**, № 11. — P. 3-12.
28. *Japp A. G., Cruden N. L., Amer D. A.* et al Vascular effects of apelin *in vivo* in man // Am. Coll. Cardiol. — 2008. — **52**. — P. 908-913.
29. *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. — **121**, № 16. — P. 1818-1827.
30. *Kadoglou N. P., Lampropoulos S., Kapelouzou A.* et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease — KOZANI STUDY // Transl. Res. — 2010. — **155**, № 5. — P. 238-246.
31. *Kallergis E. M., Manios F. G., Kanoupakis E. M.* et al. Effect of sinus rhythm restoration after electrical cardioversion on apelin and brain natriuretic peptide prohormone levels in patients with persistent atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. — 2010. — **105**, № 1. — P. 90-94.
32. *Kasai A., Ishimaru Y., Kinjo T.* et al. Apelinis a crucial factor for hypoxia-induced retinal angiogenesis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2010. — **30**. — P. 2182-2187.
33. *Kidoya H., Takakura N.* Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation // J. Biochem. — 2012. — **152**, № 2. — P. 125-131.
34. *Kuklinska A. M., Sobkowicz B., Sawicki R.* et al. Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction // Heart and Vessels. — 2010. — **25**, № 5. — P. 363-367.
35. *Leeper N. J., Tedesco M. M., Kojima Y.* et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2009. — **296**, № 5. — P. 1329-1335.
36. *Li Z., Bai, T. Hu J.* Reduced apelin levels in stable angina // Intern. Med. — 2008. — **47**. — P. 1951-1955.
37. *Li L., Zeng H., Chen J. X.* Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2012. — **303**, № 5. — P. 605-618.
38. *Liu C., Su T., Li F.* et al. RI3K/Akt signaling transduction pathway is involved in rat vascular smooth muscle cell proliferation induced by apelin-13 // Acta Biochim. Biophys. Sin. — 2010. — **42**. — P. 396-402.
39. *Margathe J.-F., Iturrioz X., Alvear-Perez R.* et al. Structure-activity relationship studies toward the discovery of selective apelin receptor agonists // J. Med. Chem. — 2014. — **57**, № 7. — P. 2908-2919.
40. *Pitkin S., Maguire J., Kuc R. E., Davenport A. P.* Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man // Br. J. Pharmacol. — 2010. — 160, № 7. — P. 1785-1795.
41. *Przewlocka-Kosmala M., Kotwica T., Mysiak A.* Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction // J. Hypertension. — 2011. — **5**. — P. 971-979.
42. *Rittig K., Hildebrandt J., Thamer C.* et al. Apelin serum levels are not associated with early atherosclerosis or fat distribution in young subjects with increased risk for type 2 diabetes // J. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2011. — **119**, № 6 . — P. 358-361.
43. *Sawane M., Kajiya K., Kidoya H.* et al. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity // Diabetes. — 2013. — **62**, № 6. — P. 1970-1980.
44. *Sheikh A. Y., Chun H. J., Glassford A. J.* et al. *In vivo* genetic profiling and cellular localization of apelin reveals a hypoxia-sensitive, endothelial-centered pathway activated in ischemic heart failure // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2008. — **294**. — P. 88-98.
45. *Siddiquee K., Hampton J., Khan S.* et al. Apelin protects against angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis and decrease splasminogen activator inhibitor type-1 production // J. Hypertension. — 2011. — **29**, № 4. — P. 724-731.
46. *Simpkin J. C., Yellon D. M., Davidson S. M.* et al. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury // Basic Res. Cardiol. — 2007. — **102**, № 6. — P. 518-528.
47. *Sonmez A., Celebi G., Erdem G.* et al. Plasma apelin and ADMA levels in patients with essential hypertension // Clin. Experim. Hypertension. — 2010. — **32**, № 3. — P. 179-183.
48. *Sun X., Iida S., Yoshikawa A.* et al. Non-activated APJ suppresses the angiotensin II type 1 receptor, whereas apelin-activated APJ acts conversely // Hypertension Res. — 2011. — **34**, № 6. — P. 701-706.
49. *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. — **99**, № 2-3. — P. 87-92.

50. *Than A., Zhang X., Leow M. K.* Apelin atenuates oidative sress in hman adipocytes // Biol. Chem. — 2014. — **289**, № 6. — P. 3763-3774.
51. *Tiani C., Garcia-Pras E., Mejias M.* et al. Apelin signaling modulates splanchnic angiogenesis and portosystemic collateral vessel formation in rats with portal hypertension // J. Hepatol. — 2009. — **50**, № 2. — P. 296-305.
52. *Weir R. A., Chong K. S., Dalzell J. R.* et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man // Eur. J. Heart Fail. — 2009. — **11**, № 6. — P. 551-558.
53. *Zeng X. J., Zhang L. K., Wang H. X.* et al. Apelin protects heart against ischemia-reperfusion injury in rat // Peptides. — 2009. — **30**. — P. 1144-1152.

Одержано 14.02.2014

ВАЗОАКТИВНЫЙ АДИПОКИН АПЕЛИН КАК МЕДИАТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО КОНТИНУУМА (обзор литературы и собственных исследований)

А. В. Демиденко, О. Н. Ковалёва

Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, 61022 Харков

Проанализирована физиологическая и патогенетическая роль адипокина апелина — эндогенного лиганда апелиновых (*APJ* или *APLNR*) рецепторов — в развитии кардиометаболических нарушений. Освещены результаты исследований апелина как медиатора контроля и роста тканей, инотропные свойства адипокина, антагонизм эффектов ангиотензина II, кардиопротекторные свойства, участие пептида в ангиогенезе. Неоднозначные данные об уровне апелина у больных с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, острым коронарным синдромом требуют дальнейших исследований.

VASOACTIVE ADIPOKINE APELIN AS A MEDIATOR OF CARDIOVASCULAR CONTINUUM (review of literature and own data)

A. V. Demydenko, O. N. Kovaleva

Kharkov National Medical University Ministry of Health Ukraine, 61022 Kharkov

Analyzed was a physiological and pathogenetic role of adipokine apelin (endogenous ligand of apelin APJ/APLNR receptors) in the development of cardiovascular disturbances. The results of investigation of apelin as a mediator of control and growth of tissues. inotropic properties of adipokine, antagonism of angiotensin II effects, cardioprotective properties and peptide participation in angiogenesis are elucidated. Controversial data about apelin levels in patients with cardiac insufficiency, arterial hypertension, and acute coronary syndrome need further investigations.