

РОЛЬ АПЕЛИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В. П. СИНЕЛЬНИК

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Представлены данные отечественных и зарубежных литературных источников об изучении нового белка-регулятора апелина в патогенезе гипертонической болезни и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Изучение свойств апелина позволяет говорить о его роли в формировании целого ряда патологий сердечно-сосудистой системы с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта, поэтому требует продолжения дальнейшего изучения.

Ключевые слова: апелин, сердечно-сосудистая патология, рецептор APJ.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о **значительной распространенности** сердечно-сосудистых заболеваний и в первую очередь гипертонической болезни как в Украине, так и за ее пределами, что приводит к преждевременной инвалидности и **смертности населения. Это обуславливает** поиск новых патогенетических факторов сердечно-сосудистой патологии, основанный на изучении недавно открытых биологически активных веществ, роль которых в развитии патологии внутренних органов до конца не выяснена [1, 2].

Концепция сердечно-сосудистого риска основана на представлении о существовании взаимной интерференции между метаболическими и кардиоваскулярными факторами, модулирующими величину суммарного или глобального риска возникновения коронарных событий, преимущественно оказывающими влияние с помощью так называемой адипоцитарной дисфункции [3].

В настоящее время жировую ткань рассматривают не только как основное энергетическое депо организма, но и как активный ауто-, пара- и эндокринный орган, синтезирующий в кровотоке биологически активные соединения пептидной и непептидной природы. Таким образом, систему адипоцитокинов уже рассматривают не как частный компонент в многофункциональных связях, реализующийся при различных метаболических нарушениях, а как **инициальный механизм**, который вносит основной вклад в манифестацию сердечно-сосудистых событий, являясь в некотором отношении генетически детерминированным [4]. Абдоминальный жир метаболически активен за счет свободных жирных кислот и **вырабатываемых** им многочисленных цитокинов.

Так, апелин секретируется адипоцитами человека, в связи с чем его часто относят к адипокинам. Апелин (Angiotensin Receptor-Like I, Agr11, APJ) — эндогенный лиганд, свойства которого подобны свойствам лиганда рецептора ангиотензина I (II). Лиганд апелина был открыт в 1992 г. Рецепторы к апелину есть во многих органах и тканях, в частности в сердце, легких, почках,

желудочно-кишечном тракте, надпочечниках, артериях и венах, а также в костной ткани. Апелин синтезируется как пробелок, состоящий из 77 аминокислот, однако со временем он разлагается на более активные пептиды, которые различаются между собой длиной белка. Активными формами считаются апелин-13 и апелин-36. Апелин представляет собой пептид, идентифицированный как лиганд для ангиотензинподобных рецепторов-1 APJ, который в основном секретируется эндотелиальными клетками и адипоцитами. Апелин-77 подвергается протеолизу в более коротких фрагментах, сохраняющих его биологическую активность, — апелин-36 (42–77), 19 (59–77), 17 (61–77), 13 (65–77) и 12 (64–77) (в скобках указано, каким фрагментам последовательности пробелковой цепи соответствуют фрагменты протеолиза).

Наиболее высокой биологической активностью обладают апелин-12 и апелин-13. Так, М. В. Сидорова и соавт. [5] в своей работе по поиску и синтезу агонистов APJ-рецептора — структурных аналогов апелина-12 — **получили соединения**, которые имеют кардиопротекторные свойства и потенциально более устойчивы к воздействию протеиназ, поэтому они могут представлять интерес при создании препаратов нового поколения для терапии ишемической болезни сердца. Проведена оптимизация твердофазного синтеза аналогов апелина-12, а также изучены побочные реакции и найдены пути их подавления [6].

Апелин-13 обладает кардиопротекторными свойствами, которые смягчают в особенности ишемический и реперфузионный стресс миокарда. В эксперименте на изолированном сердце крысы было доказано, что апелин-13 и апелин-36 **уменьшают** размеры миокарда, улучшают сократительную функцию сердца, предупреждают его ремоделирование [7, 8].

D. K. Lee et al. в своем исследовании одними из первых показали влияние апелина на сердечно-сосудистую систему [9]. Так, отмечалось **снижение** как систолического, так и диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. после

внутривенной инфузии апелина-13 анестезированным самцам крыс линии Вистар.

Доказано, что апелин оказывает положительное инотропное влияние на сократимость миокардиальной ткани; преимущественно его действие выражено при воздействии на поврежденную ткань [10]. Апелин продуцируется жировой тканью и циркулирует в сыворотке крови, подавляет секрецию инсулина путем связывания с рецептором APJ, экспрессирующимся в β -клетках островков Лангерганса. Выработка апелина адипоцитами снижается во время голодания и вновь усиливается в ответ на прием пищи и инъекции инсулина. Считают, что инсулин контролирует в адипоцитах экспрессию генов, ответственных за синтез апелина.

Установлено, что эндогенный полипептид апелин способен восстанавливать сократительные свойства сердца через NO-зависимый механизм снижения кровяного давления, сохраняя при этом положительный изотропный эффект (повышение силы сердечных сокращений) [11]. Выявлено усиление NO-синтазы под воздействием апелина-13 в культуре зрелых и неонатальных кардиомиоцитов, у которых вызывали искусственную ишемию и реоксигенацию. Участие NOS в механизмах гипотензивного действия C-конечных пептидов апелина установлено в эксперименте и в клинических исследованиях. Так, было показано, что гипотензивный эффект апелина-12 сопровождался увеличением содержания в плазме крови нитритов и нитратов, нивелировался в присутствии ингибитора NOS метилового эфира NG-нитро-L-аргинина [12].

Существует предположение, что наиболее физиологически активный апелин-13 является пусковым механизмом процесса запрограммированного клеточного выживания, который регулируется реперфузионными киназами, одновременно экзогенный апелин-13 улучшает метаболическое состояние постишемического сердца [13].

Интересные данные получены во время изучения влияния апелина-12 на размер инфаркта миокарда в эксперименте. Показано, что при увеличении концентрации апелина в два раза по сравнению с его эффективной дозой дальнейшего улучшения зоны инфаркта миокарда не происходило. При этом ограничение зоны инфаркта у крыс сопровождалось снижением артериального давления, что обеспечивалось вазодилатационными свойствами NO, который образовывался при активации пептида eNOS. Это подтверждается уменьшением кардиопротективной эффективности апелина-12 на фоне ингибции eNOS. Увеличение экспрессии гена eNOS под влиянием апелина наблюдается не только в сосудах, но и в миокарде.

Таким образом, результаты некоторых исследований указывают на уменьшение реперфузионного поражения сердца под воздействием апелина, что может быть связано с антиоксидантными свойствами, и подтверждаются данными

изучения малонового диальдегида в кардиомиоцитах сердца крыс.

В настоящее время активно дискутируется вопрос о вовлеченности апелина в развитие гипертрофических состояний сердечной мышцы и связанных с этим заболеваний. Некоторые наблюдения указывают на то, что снижение уровня апелина сопровождается развитием уремиического статуса, а не развитие заболеваний сердечной мышцы как таковых [14]. Тем не менее вовлеченность апелина в развитие сердечно-сосудистых заболеваний нельзя исключить, поскольку этот белок оказывает митогенное, хемотаксическое и противоапоптотное действие на клетки эндотелия сосудов. Экспрессия апелина усиливается в условиях низкого парциального давления кислорода. По одной из гипотез [15], апелин способствует компенсации миокарда и других тканей, находящихся в условиях гипоксии. Одним из подтверждений этой гипотезы является наличие связи между присутствием гомозиготного варианта -154G в составе промотора гена AGTRL1, кодирующего рецептор апелина APJ, и повышенным риском инфаркта головного мозга (OR = 2.00, $p = 0,006$).

Повышение уровня апелина обнаруживают у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, гиперлипидемией, абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, гипертрофией левого желудочка, инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии и хроническими заболеваниями печени. Апелин также действует как медиатор сердечно-сосудистого контроля, он является одним из самых сильных из известных стимуляторов сокращения сердца и играет роль в обновлении сердечной ткани. Пептид апелин рассматривают как функциональный антагонист периферических рецепторов ангиотензина II. Исследование активности адипокинов у пациентов с гипертонической болезнью является прогностически важным с точки зрения потенциальной возможности использования в терапевтических целях. Установлено, что наименьшие показатели активности пептида были у больных с длительностью гипертонической болезни до 5 лет, самые высокие — от 5 до 10 лет. У больных пожилого возраста экспрессия апелина была выше, чем у пациентов зрелого возраста. Плазменные уровни пептида у женщин были выше, чем у мужчин, независимо от продолжительности болезни. Данные клинических исследований свидетельствуют о вовлечении апелина в развитие артериальной гипертензии. Более того, было показано, что на фоне артериальной гипертензии низкое содержание апелина в крови ассоциировалось с более выраженными проявлениями систолической и диастолической дисфункций [16].

Таким образом, апелин рассматривают как потенциальный маркер сердечно-сосудистого и метаболического риска, однако его диагностическая и прогностическая ценность изучена лишь

частично, что требует продолжения исследований в этом направлении.

Некоторые авторы рассматривают систему «апелин — APJ» в качестве основного медиатора оксидативного стресса в **различных тканях**. Отмечено, что у **нокаут-мышей с двумя «отключенными» генами** — геном рецептора APJ и геном аполипопротеина E (APJ(-/-)ApoE(-/-)), находившихся на высокохолестериновой диете, атеросклеротические изменения были значительно меньшими, чем у **нокаут-мышей с одним «отключенным» геном** (APJ(+/-)ApoE(-/-)), что частично объясняется уменьшением окислительного стресса в сосудистой ткани. В другом исследовании при назначении крысам диеты с **высоким содержанием жиров** отмечена прямая корреляция между экспрессией апелина в **жировой ткани и оксидативным стрессом** в печени.

В отличие от сердечно-сосудистых заболеваний влияние апелина на основной компонент метаболического синдрома, устойчивость к действию инсулина не подлежат сомнению. Так, уровень апелина в сыворотке больных ожирением повышен. После снижения веса в **результате гастропластики** снижается и уровень апелина. Как у лиц с устойчивостью к действию инсулина, так и у больных диабетом 2-го типа базовый уровень апелина в сыворотке был **повышен по сравнению со здоровыми лицами** ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Уровень апелина в сыворотке крови, измеренный натощак, коррелирует с индексом массы тела, уровнями инсулина и **фибриногена, а также концентрацией холестерина и липопротеинов** низкой плотности. Двухнедельный курс внутривенных инъекций апелина приводит к **снижению массы тела** мышей, а также улучшению параметров устойчивости к действию инсулина в отсутствие прямого эффекта на количество потребляемой пищи. Снижение веса сопровождается усилением секреции адипонектина и **подавлением производства лептина**. Положительные эффекты инъекций

апелина также частично объясняются индукцией экспрессии генов UCP1 и UCP3, служащих маркерами базового расхода энергии и экспорта жирных кислот. Действие генов семейства UCP, в свою очередь, приводит к повышению скорости дыхания, температуры тела и других параметров базового обмена [17].

Одновременно с изучением апелина в кардиологии аналогичные исследования проводятся и в гастроэнтерологии. Белок апелин оказался важным регулятором функции органов желудочно-кишечного тракта человека и животных. Известен целый ряд особых белков, которые образуются органами желудочно-кишечного тракта и влияют на его работу. Такие вещества называют регуляторными белками, или гормоноподобными факторами органов пищеварения. Биологический эффект в виде стимуляции пролиферации париетальных клеток слизистой оболочки желудка и секреции холецистокинина, а также **ингибирование секреции инсулина** β -клетками поджелудочной железы, гистамина, соляной кислоты париетальных клеток в сочетании со стимуляцией утилизации глюкозы периферическими тканями проявляет и **циркулирующая форма апелина-36**. Секреция последней в физиологических условиях повышается при употреблении пищи, обогащенной свободными жирными кислотами и триглицеридами, а также вследствие гиперинсулинемии. В исследовании при назначении крысам диеты с **высоким содержанием жиров** выявлена прямая корреляционная связь между экспрессией апелина в жировой ткани и оксидантным стрессом в печени [18].

Таким образом, изучение свойств апелина играет немаловажную роль в **формировании заболеваний** сердечно-сосудистой системы, коморбидной с патологией желудочно-кишечного тракта, что подтверждается экспериментальными и **клиническими** исследованиями. Поэтому изучение роли апелина в медицине является перспективным и требует дальнейшего исследования.

Список литературы

1. Демиденко Г. В. Активність апеліну в пацієнтів з гіпертонічною хворобою: вікові та гендерні особливості / Г. В. Демиденко, О. М. Ковальова // Укр. кардіологічний журн.— 2013.— № 6.— С. 35–39.
2. Коваль С. М. Роль апеліну в розвитку серцево-судинної патології / С. М. Коваль, Т. Г. Старченко, К. О. Юшко // Укр. терапевтичний журн.— 2013.— № 2.— С. 94–100.
3. Терещенко С. Н. Апелин — новый белок-регулятор в сердечно-сосудистой системе: обзор / С. Н. Терещенко, В. П. Масенко, О. В. Черкавская // Тер. архив.— 2009.— Т. 81, № 9.— С. 68–72.
4. Temporal changes in myocardial salvage kinases during reperfusion following ischemia: studies involving the cardioprotective adipocytokine apelin / С. С. Smith, М. М. Mocanu, J. Bowen [et al.] // Cardiovasc. Drugs. Ther.— 2007.— Vol. 21.— P. 409–414.
5. Синтез и изучение кардиопротекторных свойств апелина-12 и его структурных аналогов / М. В. Сидорова, А. А. Азьмуко, М. Е. Палькеева [и др.] // Биоорганическая химия.— 2012.— Т. 38, № 1.— С. 40–851.
6. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity / J. Boucher, B. Masri, D. Daviaud [et al.] // Endocrinology.— 2005.— Vol. 146. № 4.— P. 1764–1771.
7. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in endstage heart failure / W. Koguchi, N. Kobayashi, H. Takeshima [et al.] // Circ. J.— 2012.— Vol. 76 (1).— P. 137–144.
8. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat / X. J. Zeng, L. K. Zhang, H. X. Wang [et al.] // Peptides.— 2009.— Vol. 30.— P. 1144–1152.
9. Characterization of apelin, the ligand for the APJ

- receptor / D. K. Lee, R. Cheng, T. Nguyen [et al.] // J. Neurochem.— 2000.— Vol. 74.— P. 34–41.
10. *Kleinz M. J.* Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells / M. J. Kleinz, A. P. Davenport // *Regulatory Pept.*— 2004.— № 15.— P. 119–125.
 11. The apelin-APJ pathway exists in cardiomyogenic cells derived from mesenchymal stem cells in vitro and in vivo / L. R. Gao, N. K. Zhang, J. Bai [et al.] // *Cell Transplant.*— 2010.— Vol. 19 (8).— P. 949–958.
 12. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism / K. Tatemoto, K. Takayama, M. X. Zou [et al.] // *Regul. Pept.*— 2001.— Vol. 99.— P. 87–92.
 13. *Lee D. K.* Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity / D. K. Lee, S. R. George, B. F. O'Dowd // *Trends Pharmacol. Sci.*— 2006.— Vol. 27 (4).— P. 190–194.
 14. *Codognotto M.* Evidence for decreased circulating apelin beyond heart involvement in uremic cardiomyopathy / M. Codognotto, A. Piccoli, M. Zaninotto [et al.] // *Am. J. Nephrol.*— 2007.— Vol. 27. № 1.— P. 1–6.
 15. Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress linked atherosclerosis / T. Hashimoto, M. Kihara, N. Imai [et al.] // *Am. J. Pathol.*— 2007.— Vol. 171.— P. 1705–1712.
 16. *Barnes G.* Translational promise of the apeline – APJ system / G. Barnes, A. G. Japp, D. E. Newby // *Heart.*— 2010.— Vol. 96.— P. 1011–1016.
 17. *Winzell S.* The APJ receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice / S. Winzell, C. Magnusson, B. Ahren // *Regul. Pept.*— 2005.— Vol. 131.— P. 12–17.
 18. **Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion / G. Wang, Y. Anini, W. Wei [et al.] // *Endocrinology.*— 2004.— Vol. 145 (3).— P. 1342–1348.**

РОЛЬ АПЕЛІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

В. П. СИНЕЛЬНИК

Подано дані вітчизняних і зарубіжних літературних джерел щодо вивчення нового білка-регулятора апеліну в патогенезі гіпертонічної хвороби та захворювань шлунково-кишкового тракту. Вивчення властивостей апеліну дає змогу говорити про його роль у формуванні цілого ряду патологій серцево-судинної системи із супровідною патологією шлунково-кишкового тракту, тому вимагає продовження подальшого вивчення.

Ключові слова: апелін, серцево-судинна патологія, рецептор APJ.

THE ROLE OF APELIN IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR AND GASTROINTESTINAL DISEASES

V. P. SYNELNYK

The data of Ukrainian and foreign literature on the study of a new protein regulator, apelin, in the pathogenesis of hypertension and diseases of the gastrointestinal tract are presented. Investigation of apelin properties suggests about its role in formation of a series of pathologies of the cardiovascular system with associated pathology of the gastrointestinal tract thus requiring further study.

Key words: apelin, cardiovascular diseases, receptor APJ.

Поступила 21.10.2014