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

Демиденко Г.В. – к.мед.н., доцент, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету

Ковальова О.М. – д.мед.н., професор, зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету

ВАЗОАКТИВНИЙ АДИПОКІН АПЕЛІН ЯК МЕДІАТОР КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО КОНТІНІУМУ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ)

Харківський національний медичний університет, 61022, Харків

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

Ожиріння, згідно даних багатоцентрових міжародних досліджень, визнане одним із важливих факторів 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 гіпертонічною хворобою з ожирінням, адипокіни, можливо, відіграють ключову роль [3, 4, 17].

Увагу науковців привернув нещодавно відкритий адипокін апелін та G-білковий рецептор апеліну (APLNR), що був відкритий в 1993 O'Dowd та колегами в процесі пошуку рецепторів до вазопресину. APLNR, спочатку названий APJ, є 377 амінокислотним 7 трансмембранним доменом G-протеїнового рецептору, ген якого локалізується в 11 хромосомі. APLNR людини гомологічний із таковим щурів на 74%[11, 34].

Деякі дослідники розглядають **апелін, як один із медіаторів контроля диференціації та зросту тканини** [7, 34].

В 1996 APLNR знайдений в ендотеліальних клітинах ембріону [22, 35]. Так, APJ-рецептори експресуються ще в пренатальний період на поверхнібагатьох клітин різних тканнин. Існує думка, що наявність APJ-рецепторів зумовлює ефективність ембріогенезу, регулює міграцію прогеніторних клітинтаїх дифференціровку в кардіоміоцити. Переривання апелін/APJ шляху призвело до зниження або утраті міжсегментарних судин у ембріону жаби, автори показали роль апеліну як мітогенного та міграційного фактору в ендотеліальних клітинах.

В постнатальний період кардіоміоцити зберігають достатньо високу експресію APJ-рецепторів, які забезпечують регуляцію контрактильної функції незалежно від рецепторів симпатоадреналової та ренин-ангіотензинової систем [5, 43, 46]. Миші із видаленим геном апеліну є життєздатними, й посмертний аналіз не показав анатомічних та гістологічних аномалій. В той же час у мишей без APLNR встановлено абнормалії регуляції кров’яного тиску та розвитку кардіоваскулярної системи [10].

**Апелін вважається медіатором кардіоваскулярного контролю**. Є ендогенним інотропом, тобто частиною нейрогуморальної регуляції [7].

Так, в експериментальних умовах продемонстровано позитивний інотропний та вазодилатуючий ефекти апеліну [7]. Цікаво, що apelin може викликати поступовий, але стійкий інотропний ефект, що істотно відрізняєтьсяі від класичних β-адренергічних ефектів. Перфузія ізольованого серця щурів апеліном-16 викликала інотропний ефект аналогічний ендотеліну-1.

Участь фосфоліпази-C, PKC, Na + / H + і Na + / Ca2 + насосів були доведені в позитивному інотропному ефекті апеліну [24, 25]. Можливо, що взаємодія між aпеліном і двома важливими регуляторними насосами, позитивний інотропний ефект, обумовлені відновленням кальцію в цитозолі кардіоміоцитів.

В дослідженні Charles C. J.із колегами вивчали гемодинамічні ефекти апеліну-13. Встановлено, що ефекти апеліну є дозозалежними та часозалежними. Введення 1мг апеліну вівці призвело до зниження АТ на 12 мм.рт.ст. через 2 хв. після болюсу у порівнянні з контролем, із послідуючим підвищенням АТ на 12 мм.рт.ст. через 4 хв. вище базового показника. ЧСС підвищилась через 2 хв після болюсу із послідуючим зниженням 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 бонусу 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 [31]. Введення апеліну не призводило до суттєвих змін рівню ендотеліну-1, тому вазоактивний ефект апеліну був пов’язаний із каскадом реакцій за участю оксиду азоту [31].

Cheng і співавт. (2003) вивчали дозозалежнї ефекти апеліну (10, 20 і 40 нмоль / кг) у щурів in vivo, й встановили артеріо- та венодилатуючі властивості апеліну. [24].

Судинні ефекти апеліну досліджувались у 24 здорових волонтерів при проведення окклюзійної плетизмографії із введенням апеліну, інгібітору оксида азоту, аспірину. Показано, що апелін не ініціює венодилатацію, але призводить до статистично значимої вазодилатації резистивних судин (плечової артерії) передпліччя й знижується під впливом введення L-N(G)-монометиларгініну [24]. Japp і співавт. (2008) показали оксид азоту (NO)-залежні судинорозширювальним ефекти апеліну у 24 здорових добровольців in vivo [25].

Tatemoto і співавт. (2001) показали, що після введення апеліну-12, -13, та -36 в дозі 10 нмоль/кг призводить до зниження артеріального тиску [25]. Тим не менш, довгострокові ефекти експериментів системи апеліну та, відповідно, впливу на артеріальний тиск лишаються невивченими.

В нашому дослідженні [1, 2] для виявлення вікових та гендерних особливостей активності апеліну обстежено 94 хворих на ГХ, серед яких - 62 жінки (65,9 %), та 32 чоловіки (34,1 %), у віці від 32 до 74 років. Контрольна група – 10 практично здорових волонтерів, співставлених за віком та статтю. У хворих на ГХ рівень апеліну достовірно перевищував показники групи контролю: 0,36±0,27 мкг/мл проти 0,14±0,06 мкг/мл, p<0,05. Аналіз активності апеліну в залежності від віку показав, що у хворих на ГХ зрілого віку рівень пептиду дещо нижчий (0,32±0,26 мкг/мл) за показники похилого віку (0,40±0,27 мкг/мл). Встановлені достовірні кореляційні зв’язки рівня апеліну з показниками ліпідного обміну в групі хворих похилого віку. Плазмові рівні апеліну позитивно корелювали із ХСЛПВЩ (R=0,40, p<0,05) та інсуліном постпрандіально (R=0,64, p<0,05), та негативно корелювали із рівнем ХС, ХСЛПНЩ та КА (R=-0,34, R=-0,50, R=-0,46, p<0,05 відповідно). Вивчення гендерних особливостей показало вищий рівень пептиду у жінок з ГХ (0,38±0,30 мкг/мл) за чоловіків (0,32±0,22 мкг/мл, p<0,05). В групі жінок з ГХ винайдені достовірні кореляційні зв’язки апеліну із рівнем САТ та глюкозою постпрандіально (R=0,41, 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. При аналізі кореляційних зв’язків в групі зрілого віку у жінок активність апеліну зростала пропорційно віку (R=0,70, p<0,05), також рівень пептиду позитивно корелював із глюкозою натще (R=0,55, p<0,05), ХСЛПНЩ (R=0,46, p<0,05), КА (R=0,53, p<0,05), та негативно корелював із рівнем ХСЛПВЩ (R=-0,46, p<0,05). У чоловіків похилого віку винайдена достовірна пряма залежність активності апеліну від віку, глюкози натще та постпрандіально (R=0,69, R=0,61, R=0,98, p<0,05 відповідно), та зворотна залежність від рівню ТГ та ХСЛПДНЩ (R=-0,63 та R=-0,63, p<0,05 відповідно). У жінок похилого віку встановлено підвищення рівня пептиду пропорційно глюкозі постпрандіально та ХСЛПВЩ (R=0,79 та R=0,52, p<0,05 відповідно) й зниження адипокіну при зростанні плазмових рівней ХС, ХСЛПДНЩ та індексу ІР Caro (R=-0,40, R=-0,65 та R=-0,34, p<0,05 відповідно). Розподіл хворих в 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 та 0,18±0,15 відповідно, p<0,05). В групі хворих із ГХ І стадії активність адипокіну знижувалась пропорційно прогресуванню ІР (R=-0,99, p<0,05). Дослідження плазмових рівней апеліну згідно ступеню ГХ показало, що найнижчі показники мали хворі із ГХ 1 ступеню (0,22±0,08 мкг/мл). Пацієнти із 2 та 3 ступенем ГХ мали достовірні більші показники активності апеліну у порівнянні із хворими на ГХ 1 ступеню (0,36±0,28 та 0,42±0,29 мкг/мл відповідно, p<0,05 у порівнянні із хворими на ГХ 1 ступеню). Апелін достовірно корелював із показниками маси тіла, рівнем ТГ та ХСЛПДНЩ (R=-0,35, R=-0,45 та R=-0,45, p<0,05 відповідно) в групі хворих на ГХ 2 ступеню. Аналіз гендерних особливостей показав, що більші рівні апеліну мали жінки, ніж чоловіки. Так у жінок з ГХ 1 ступеню активність пептиду 0,25±0,29 мкг/мл, а у чоловіків – 0,16±0,07 мкг/мл. У хворих жіночої статі із ГХ 2 ступеню – 0,42±0,32 мкг/мл, чоловічої статі - 0,24±0,09 мкг/мл. У пацієнтів із ГХ 3 ступеню гендерних відмінностей не встановлено (0,42±0,32 у жінок, проти 0,40±0,25 у чоловіків). Показники апеліну негативно корелювали із індексом ІР Caro у жінок з ГХ 2 ступеню (R=-0,46, p<0,05); позитивно з рівнем САТ та глюкози постпрандіально у жінок з ГХ 3 ступеню (R=0,51, та R=0,70, p<0,05, відповідно). Таким чином, у хворих на ГХ встановлені вікові та гендерні особливості активності апеліну, рівень експресії пептиду підвищений у чоловіків зрілого віку та жінок похилого віку. Плазмові рівні апеліну у хворих на ГХ ІІ стадії вищі за пацієнтів з ГХ І стадії незалежно від статі та віку. У жінок із 2 та 3 ступенем ГХ рівень експресії адипокіну вищий за показники чоловіків. При розподілі хворих за тривалістю хвороби встановлено більш виражене підвищення апеліну у жінок ніж у чоловіків при тривалості хвороби більше ніж 5 років. Найвищі показники пептиду при розподілі згідно 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 із оперованою аортою [19, 36]. Встановлено підвищення рівня APLNRmRNA в міокарді при встановленні кардіостимулятора [26, 39].

Апелін знижує пре- та постнавантаження ЛШ у гризунів [25]. Зменшення рівня циркулюючого апеліну були встановлені у пацієнтів з гіпертонічною хворобою [36, 41]. Можливо, що генетична детермінація апеліну сприяє розвитку гіпертонічної хвороби та є одним із факторів виникнення артеріальної гіпертензії, що обумовлена збільшеною жорсткістю судин у людей похилого віку [33]. У мишей із мутацією гену апеліна розвивається СН, що пов'язана зі старінням і перевантаженням тиском [28].

Деякі дослідники вважають, що **апелін можливо розглядати, як своєрідний функціональний антагоніст периферичних ефектів ангіотензину ІІ.** [12, 40, 42]. Chun і співавт. (2008) довели, що сигнальний путь апеліну є антагоністом дії анготензину II у хворих із кардіальною патологією за рахунок підвищення активності NO та інгібування сигнальних шляхів анготензину II [40]. В експерименті Gurzu, апелін-13 інгібує вазоконстрікцію, що викликана ангіотензином II, в основному, за рахунок NO-залежного шляху [23]. Апелін має здатність модулювати серцево-судинної фіброз, що є результатом дії анготензину II [40]. Це може бути пов'язано із здатністю апеліну пригнічувати експресію інгібітору активатора плазміногену 1-го типу [40]. Існують докази того, що рівень апеліну може бути підвищений шляхом блокування РААС [23, 42]. При цьому блокада рецепторів ангіотензину ІІ призводить до гіперекспресії APJ-рецепторів, у зв'язку з чим, останні розглядаються як перспективні терапевтичні мишені для фармакологічного впливу у хворих на АГ, СН, ожиріння та ЦД 2 типую. Більш того, очікується, що блокатори рецепторів ангіотензину ІІ та агоністи APJ-рецепторів будуть проявляти синергістичну дію із позитивним профілем ефективності та безпеки. [7].

Деякі дослідники позиціонують **апелін, як маркер-кандидат серцевої недостатності,** хоча взаємозв’язок апеліну з прогресуванням СН є не зовсім чіткий. [6, 9, 45, 46]. Пригнічення активності апеліну встановлено на моделі ізопреналін-індукованої серцевої недостатності [24]. Atluri і співавт. (2007) показали збільшення APJ протеіну в міокарді щурів з СН [25].Інфузія апеліну-13 [10] і апеліну-12 [12], підсилює функцію міокарда у моделі щурів із СН, що викликана перев'язаною лівою передньою низхідною артерією.

Рівень апеліну значно знижується у пацієнтів з ХСН [9, 22]. Згідно даних дослідження Foldes G., у хворих із СН циркулюючий рівень апеліну достовірно нижчий у порівнянні із групою контролю, та не залежить від функціонального класу, віку, гендерної належності та фракції викиду лівого шлуночка (0,85 у порівнянні із 3,76 нг/мл; Р<0,001) [16]. Розглядається можливість застосування апеліну як маркеру дисфункції міокарду різної етіології.

Кілька досліджень показали високий рівень експресії apelin / APJ в серці і судинної системи у гризунів і людини з СН [27, 30].

Так, встановлено, що концентрація апеліну в тканинах передсердя в 200 раз перевищувала показники в тканинах лівого шлуночка у хворих із СН. Плазмові рівні апеліну корелювали із показниками пептиду в передсерді, тож, дослідники припускають, що апелін, який синтезується в передсерді є важливим істочником апеліну в плазмі [29]. Інше дослідження встановилопідвищенняекспресіїAPLNRmRNA в ЛШ хворих на СН, але в той же час зафіксовані достовірно нижчі показники в тканинах предсердя в порівнянні із контролем [32].

Можливо, що зміни концентрації адипокіну залежать від стадії СН. Так, групи дослідників на чолі із Chen М. та Foldes G. продемонстрували, що рівень циркулюючого апеліну підвищується на ранніх стадіях ХСН, а на більш пізніших – знижується. ChenM. показав, що плазмовий рівень апеліну фактично вищий у хворих із нижчими классами СН (NYHA) у порівнянні із групою контролю, але пригнічення активості виявлено при подальшому прогресуванні СН згідно класифікації [37]. В експерименті із соль-чутливими щурами Dahl з АГ показано, що експресія APLNRmRNA не змінювалась у фазі компенсованої гіпертрофії міокарду ЛШ, але знижувалась при манифестації СН [39].

Gao та ін. встановили значну активацію апеліну як показника поліпшення функції серця в період від 3 до 21 днів після трансплантації мононуклеарних клітин кісткового мозку у хворих з СН через аутокрінні і паракрінні механізми [22].

Japp і співавт. (2010) 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) призводять до підвищення серцевого викиду, зниження середнього артеріального тиску та периферичного судинного опору у хворих на СН і в групі контролю. Внутрішньокоронарний болюс апеліну-36 призводить до збільшення коронарного кровотоку та зменшення пікового і кінцевого діастолічного тиску ЛШ. [24]. Тканьова гіпоксія при СН може виступати в ролі регулятора експресії апеліну, що призводить до пригнічення гіпоксії й поліпшення функціїї лівого шлуночка [32, 44].

Введення апеліну щурам із ішемічною СН значно послаблює діастолічну дисфункцію [6].

Дослідження ролі апеліну при формуванні зони ІМ показало, що експресія APJ-рецепторів та тканьовий вміст апеліну суттєво зростають, досягають максимуму у перші 48 годин після виникнення захворювання [7]. В подальшому, раптове або фармакологічне/механічне відкриття інфарктзалежної артерії сприяє швидкій редукції надмірного рівня апеліну в плазмі крові. Але протягом 12 тижнів після ІМ циркулюючий рівень апеліну перевищував показники здорових осіб. [39].

Вивчення апеліну на моделях тварин із ішемічною хворобою серця встановило підвищення загального рівню апеліну в клітинах міокарду протягом 6 тижнів після індукованого інфаркту міокарду. Дослідження експресії апеліну-36 у хворих із групи низького ризику з вперше діагностованим інфарктом міокарду проводилось в 1, 5 день та через 1 рік потому. 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 в перший день ніж на 5 день. 1 рік потому встановлено, що у 23% хворих із повторними судинними подіями активність адипокіну суттєво не відрізнялась від групи порівняння. [6 ]

Іншими дослідниками встановлено зниження рівня апеліну-36 протягом 5 днів після ІМ [29].

Weir і співавт. (2009) також підтвердив, зниження рівню апеліну в ранні сроки після ІМ. Вони показали значне збільшення апеліну у порівнянні із базовими показниками протягом 24 тижнів після ІМ [45]. Жодне з цих досліджень не встановило зв'язку між рівнями апеліну і функцією лівого шлуночка [6, 289, 45].

Kadoglou і співавт. (2010) показали значно нижчий рівень апеліну в групах хворих з нестабільною стенокардією і гострим інфарктом міокарда у порівнянні з пацієнтами з безсимптомною ІХС [18].

Терапевтичний ефект апеліну в лікуванні ГКС в наведених дослідженнях не розглядався. Оцінка ролі апеліну до і після гострих кардіальних подій і його роль в стабілізації бляшки, здається складним на моделі в тварин, тож немає моделі нестабільності атеросклеротичної бляшки, й змодульованої ситуації ГКС.

Ефекти апеліну-12 вивчались 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. [5].

В іншому дослідженні ГКС моделювали за допомогою 40 хв. окклюзії передньої низхідної коронарної аретріїї із послідуючою 60 хв. репефузією. Апелін-12 вводили в різних дозах в момент реперфузії. Також в експерименті був застосований інгібітор NO-синтази (L-NAME). В процесі проведення експеріменту у відповідь на введення апеліну спостерігалось зниження систолічного артеріального тиску на 56-85%, із послідуючим відновленням в кінці реперфузії, а також статистично достовірним зменшенням розміру ІМ на 20-40% у порівнянні із контролем. Під впливом апеліну-12 в дозі 35 мкмоль/кг активність фракції МВ креатинкінази та лактатдегідрогенази в плазмі в кінці реперфузії знижувалась відповідно на 56 та 47% у порівнянні із контролем. Введення антагоністу оксиду азоту сприяло підвищенну САТ, але не впливало на розмір зони ІМ. При введенні апеліну разом із антагоністом оксиду азоту спостерігалось статистично достовірне менше зниження САТ, більший розмір зони ІМ, вищі показники МВ-креатинкінази та лактатдегідрогенази. Автори дослідження вважають, що NO є одним із ключових медіаторів захисної дії апеліну в умовах ГКС. [5].

В 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. [5].

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 передсердя нижчі у порівнянні з контролем. [26]. Falcone і співавт. (2010) досліджували активність апеліну у 93 хворих з постійною формою фібриляції передсердь, до кардіоверсії. Пацієнти з рівнями апеліну нижче середнього показали мали ризик рецидивів аритмії на 3,1 більше, в порівнянні з хворими з високим рівнем апеліну [20]. Низький рівень апеліну є незалежним прогностичним фактором рецидиву аритмій у пацієнтів з фібриляцією передсердь протягом проведення антиаритмічного лікування [20].

Апелін, завдяки впливу на поширення потенціалу дії і скоротливості кардіоміоцитів, як вважають, може впливати на патофізіологію фібриляції передсердь. Пептид збільшує скорочення саркомеру в нормальних та ушкоджених кардіоміоцитах. Крім того, апелін збільшує швидкість проведення імпульсу в моношарі культивованих неонатальних кардіоміоцитів щурів [21].

Вважається, що **кардіопротективні властивості апеліну** в умовах ішемії пов'язані із модулюванням низького парціального тиску кисню та залежать від експресії фактора гіпоксії 1α. Передішемічне введення апеліну у серце достовірно покращувало відновлення скорочувальної та насосної функцій серця у порівнянні з контролем [21]

Simpkin і співавт. продемонстрували 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.[35]. Апелін попереджує відкриття мітохондріальних пор та зберігає таким чином структуру мітохондрій в період ішемії/репефузії [46].

Підтвердженням даної гіпотези був експеримент, який проведено Langendorff. Показано, що апелін-13 може збільшувати фосфорилювання важливих компонентів кіназного шляху RISK - протеінкінази В та екстрацелюлярної кінази ERK1/2 (extracellularsignal-regulatedkinase 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. [38].

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 вазо дилатації як незалежно, так і завдяки активації внутріклітинних кіназних систем PI3K/Akt та P70S6. [46]

В нашому дослідженні[3, 13, 14], ожиріння супроводжується підвищенням рівню апеліну, але більшою мірою, експресія пептида залежить від супутньої дисглікемії та ІР. Дисфункція ендотелію у обстежених хворих встановлена в 89% випадків, щосупроводжувалось зниженням активності eNOS, підвищенням iNOS. Значне підвищення S-нітрозотіолу свідчить про високий ступінь депонування та зниження біодоступності оксиду азоту. У хворих на ГХ, значна дисглікемія, гіперінсулінемія, гіперцитокинемія супроводжувалась зниженням активності апеліну в порівнянні з пацієнтами з ГХ без коморбідних порушень вуглеводного обміну. Гіперекспресія апеліну у хворих на ГХ з помірними порушеннями вуглеводного обміну пов’язана із компенсаторною реакцією. В нашому дослідженні спостерігалось зниження рівню апеліну у хворих на ГХ з гіпертрофією міокарда лівого шлуночка к порівнянні із пацієнтами з ГХ та нормальною геометрією лівого шлуночка [15].

Враховуючи важливі ефекти апеліну на периферичні і коронарні судини, вплив на серцевий викид, а також протективні властивості в умовах ішемії серця, можливо вважати апелін ключовим фактором розвитку СН. Pitkin і співавт. (2010) запропонував [Glp65, Nle75, Tyr77] [125I]-апелін-13 як потужний засіб з високою спорідненістю, оборотним ефектом, що могли б відображати його терапевтичної ефективності у майбутньому [35]. Тож подальші дослідження повинні бути спрямовані на поєднання лікування апеліном з агоністами рецепторів апеліну.

Встановлено, що апелін залучений до процесів неоваскуляризації та неоангіогенезу. [8, 10, 16]. 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 внутріклітинними сигнальними системами, такими як кінази ERK та Akt, p70S6 [27, 28].

**Апелін як один із ключових факторів ангіогенезу**, регулює апоптоз й проліферацію ендотеліальних клітин та гладеньком’язових клітин. Деякі дослідження показали, що апелін інгібірує апоптоз гладенькомязових клітин умбілікальних вен, та стимулює проліферацію гладенькомязових клітин в торакальних артеріях щурів, викликаних активацією PI3-K/AKT шляху [12, 33]. Дозозалежне культивування ендотеліальних клітин умбілікальної вени людини з апеліном призводить до посилення ангіогенезу судин [28]. Tiani і співавт. (2009) вивчали вплив апеліну на розвиток портосистемних колатералей і чревної неоваскуляризації у щурів з портальною гіпертензією [44]. Продемонстрована роль апеліна як ангіогенного фактору у ретинальних судинах. [27]

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 [18, 28].

Активація специфічних APJ-рецепторів на поверхні ендотеліоцитів апеліном, призводить не тільки до модуляції вазодилатуючої функції ендотелію, але й сприяє реверсії гіпертрофії медії. [27]. K. Rittig в своєму дослідженні оцінювали значення апеліну, як раннього індикатору розвитку атеросклерозу і діабету 2 типу. Вивчались кореляційні взаємозв’язки апеліну із показниками вуглеводного обміну, чутливості до інсуліну, розподілу жиру, які є визнаними факторами 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 впливає на сироваткові рівні апеліну-36. Не встановлено істотної кореляції між рівнем апеліну та товщиною КІМ, значенням потокзалежної вазодилатації на ранніх стадіях атеросклерозу. Артеріальний тиск, ІМТ не впливали на рівень апеліну. Крім того, ні параметри чутливості до інсуліну, тип розподілу жиру, ступінь ожиріння, не були пов'язані з активністю адипокіну [37].

Систематичне введення апеліну в експерименті призводить до зменшення апоптозу, спричиненого інфарктом міокарду. В подальшому, лікування апеліном сприяє міокардіальному ангіогенезу (виявлено підвищення VEGF), більш швидкій регенерації тканин (пригнічення розвитку фіброзу й гіпертрофії міокарду) [31].

Враховуючи наявну кореляцію апеліну та VEGF, можливо, що обидва пептиди діють як інгібітори апоптозу ендотеліальних клітин. Kidoya і співавт. (2010) показали на моделі ішемії задніх кінцівок мишей, що апелін разом з ендотеліальним фактором росту (VEGF) суттєво індукує збільшення судин, ніж VEGF без апеліну [28].

В той же час показано, що апелін протидіє підвищеній проникнивості судин, що викликана VEGF [30].

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 фактору, що стимулює екпресію VEGF-A. Більш того, VEGF та апелін разом призводять 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, що можуть послаблювати формування аневризми черевної частини аорти, що була змодульована у мишей. [30]. Введення апеліну зменшувало рівні прозапальних маркерів (MCP-1, макрофагального запального протеїн-1α, ІЛ-6 та фактора некрозу пухлини-α) в експерименті [30].

Плазмові рівні апеліну у хворих із кардіоваскулярною патологією та нирковою недостатністю негативно корелюють з маркерами запалення (С-реактивним протеіном та ІЛ-6) та позитивно корелюють із кінцевим діастолічним та –систолічним розмірами ЛШ, товщиною міжшлуночковою перетинки, розмірами правого шлуночка [16]. Апелін послаблював набряк та запалення, що індуковано ультрафіолетовим випроміненням B у мишей та відігравав важливу роль в стабілізації тканини [38]. 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. Pitkin і співавт. (2010) показали збільшення експресії апеліну в атеросклеротичних коронарних артерій, з додатковою локалізацією пептиду в атеросклеротичній бляшці [35]. Також встановлено, що рецептор апеліну присутній в атеросклеротичній бляшці та має сходність із його лігандом [35]. Підвищений вміст апеліну та його рецептору може бути показником підвищеної протизапальної активації макрофагів, тим самим обмежуючи нестабільність бляшки. У зв'язку з недостатком 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 напрямок досліджень. Результати досліджень апеліну як медіатору контролю та зросту тканин, інотропні властивості адипокіну, антагонізм ефектів ангіотензину ІІ, кардіопротективні властивості, участь пептида у ангіогенезі доводять важливу роль пептиду та можливість розглядати адипокін як потенційну мішень для терапевтичного впливу. Неоднозначні дані щодо рівня апеліну у хворих на серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію, гострий коронарний синдром потребують подальшого ретельного вивчення.

Демиденко Г.В. – к.мед.н., доцент, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету

Харків, 61022, пр. Леніна, 4

095-842-20-46, 057-732-33-44

аnnademid@rambler.ru