

В.Н.Минеев, Т.М.Лалаева, А.А.Кузьмина

Возможная роль апелинергической сигнализации в развитии патологии бронхолегочной системы

ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

V.N.Mineev, T.M.Lalaeva, A.A.Kuzmina

Probable role of apelinergic system in occurrence of pulmonary diseases

Key words: apelin, apelinergic system, respiratory system, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

Ключевые слова: апелин, апелинергическая сигнализация, бронхолегочная система, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

Интерес аллергологов, пульмонологов, астмологов к адипокинам сформулирован в ряде статей [1–3] и заключается главным образом в том, что имеющиеся публикации и собственные данные указывают на взаимосвязь между бронхиальной астмой (БА) и ожирением, что, по-видимому, имеет ряд общих патогенетических механизмов [3].

Жировой тканью продуцируется > 50 гормонов. Апелин является одним из недавно открытых адипокинов, значение которых в патогенезе заболеваний, в т. ч. хронических бронхолегочных, не до конца изучено [4].

Внимание исследователей патогенетической роли апелинергической сигнализации было сосредоточено в основном на сердечно-сосудистой и связанной с ней патологии (артериальной гипертензии, атеросклерозе, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, ангиогенезе, ожирении, метаболическом синдроме). Несмотря на достаточное количество исследований в этой области, в понимании физиологической и патофизиологической роли этой сигнальной системы остается еще много неясного и неоднозначного.

Известная многофункциональность апелинергической сигнализации предполагает возможность участия этой системы и в патогенезе заболеваний органов дыхания. Понимание возможной патогенетической роли апелина, несомненно, будет использовано для разработки т. н. точечной лекарственной терапии, направленной на систему апелин / рецептор APJ (A / APJ) в качестве мишени.

Структурно-функциональная организация апелинергической сигнализации достаточно подробно рассмотрена ранее [4]. Возможное участие системы A / APJ в патологии бронхолегочной системы можно рассмотреть со следующих 4 позиций на основе известных, преимущественно экспериментальных данных:

1. Одним из органов с наивысшей экспрессией рецептора APJ и его лиганда (апелина) у крыс является легкое, в частности бронхиальный и альвеолярный эпителий; более низкий уровень A / APJ наблюдался в альвеолоцитах 1-го и 2-го типов, альвеолярных кровеносных сосудах [5, 6]. Также было показано участие системы A / APJ в эмбриональном развитии легких у крыс. Действие апелинергической системы на развитие легких носило ингибирующий характер и было дозозависимым [6], однако пока нет однозначного понимания роли апелина на разных стадиях гестации. Что касается легочной ткани человека, то в ней также наблюдалась экспрессия A / APJ, хотя ее уровень был более низким [4].

Некоторые данные наводят на мысль об участии апелина в контроле дыхательной деятельности со стороны центральной нервной системы. Так, имеется сравнительно высокая экспрессия рецепторов APJ в продолговатом мозге у крыс [7]. Микроинъекции апелина-13 в ядро солитарного тракта приводили к апноэ за счет воздействия на работу диафрагмы, а в ростральный вентролатеральный отдел продолговатого мозга — стимулировали работу диафрагмы [8].

2. Установлено участие апелина в развитии воспалительного процесса. Так, было показано, что фактор некроза опухоли- α (TNF- α) — наиболее значимый гуморальный медиатор воспаления — может действовать в качестве прямого регулятора экспрессии апелина в адипоцитах и у человека, и у крысы [9]. Важно, что интраперитонеальное введение TNF- α у мышей индуцирует экспрессию апелина в адипоцитах и повышает уровень апелина в плазме крови.

Имеются также данные о прямой регуляции экспрессии апелина интерлейкином-6 (IL-6) и интерфероном- γ . При этом также высказывалось предположение об участии IL-6 в регуляции повышения экспрессии апелина при воздействии TNF- α [4].

Показана отрицательная регуляция апелином уровней TNF- α , IL-6 *in vitro* [10]. Подобный выраженный противовоспалительный эффект апелина показан на макрофагальной модели, с использованием которой было выявлено также подавление экспрессии не только указанных цитокинов, но и таких провоспалительных хемокинов, как MCP-1, MIP-1 α .

Интересны данные о влиянии апелина на развитие воспаления у новорожденных крыс с индуцированной бронхолегочной дисплазией [5]. Положительный эффект апелина на течение воспалительного процесса в легких заключался в снижении миграции нейтрофилов и макрофагов, уменьшении толщины альвеолярной перегородки, восстановлении капиллярно-альвеолярной проницаемости и уменьшении внесосудистого отложения фибрина [5]. Полученные данные рассматриваются с позиции возможного применения апелина у взрослых пациентов при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и БА [5].

Изложенное дает возможность предположить активное участие апелина в ходе воспалительного процесса в бронхолегочной системе в качестве противовоспалительного медиатора.

3. В литературе обсуждаются некоторые эффекты апелина, опосредованные NO-зависимым механизмом, главным образом, посредством активации конститутивной NO-синтазы (NOS). К таким эффектам относится и упомянутое влияние апелина на развитие воспаления у новорожденных крыс с индуцированной бронхолегочной дисплазией [5].

С точки зрения эффектов апелина, опосредованных NO, представляют интерес данные о его протективном эффекте в отношении гиперреактивности бронхов при воздействии ацетилхолином у сенситизированных овальбумином крыс [11]. При этом активация апелином синтеза NO была связана также в основном с активацией конститутивной NOS. Согласно данным, изложенным в работе [11], активация апелинергической системы в легких может служить важной целью для разработки соответствующего терапевтического подхода.

Известно, что имеется двойственный эффект действия NO-зависимого механизма апелинергической системы в сосудах. Так, при интактном слое эндотелия апелин вызывает генерацию NO, приводя к активации NOS и последующей релаксации гладкомышечного слоя. В случае повреждения эндотелия апелин связывается непосредственно с AP1 на гладкомышечных клетках, вызывая констрикцию гладкомышечных клеток посредством повышения внутриклеточного Ca⁺⁺ [4]. В литературе данные о наличии аналогичного механизма в стенках бронхов пока отсутствуют, однако не исключено, что при выраженном повреждении эпителия бронхов NO-зависимый механизм действия апелина может нарушаться, что, в свою очередь, может приводить к бронхоконстрикции.

4. Имеются данные о влиянии на продукцию апелина гипоксии. При исследованиях *in vitro* на культу-

ральных эндотелиальных и гладкомышечных клетках легочных артерий человека наблюдалось повышение экспрессии апелина при воздействии гипоксии; аналогичные результаты при исследовании *in vitro* получены в легочной ткани у мышей [12]. Предполагается, что повышение экспрессии апелина происходит за счет транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией — HIF-1 α (*hypoxia-inducible factor-1 α*) [12]. Данное повышение апелина, индуцированное гипоксией, рассматривается в качестве адаптивного физиологического или патофизиологического ответа сосудистых клеток на снижение уровня кислорода [12].

В других работах также представлены данные о влиянии гипоксии на экспрессию апелина в жировой и легочной ткани: повышение секреции апелина адипоцитами человека под воздействием гипоксии, опосредованное HIF-1 α [13]. Возможно, данный феномен связан как с ангиогенной ролью апелина, так и с его протективным эффектом при ишемии, что позволило сделать предположение о вовлечении апелинергической системы в ранний адаптационный физиологический / патофизиологический ответ на снижение как локального, так и общего уровня кислорода [13].

Выявленная взаимосвязь гипоксии и экспрессии апелина указывает на необходимость изучения патогенетической (саногенетической) роли этого адипокина при ряде заболеваний бронхолегочной системы, сопровождающихся хронической или острой гипоксией. Получены данные о повышении апелина в плазме крови у пациентов с обструктивным апноэ сна и снижении уровней апелина на фоне создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) [14]. При этом снижение уровня апелина наблюдалось преимущественно в ночные часы, что могло быть связано с коррекцией ночной гипоксемии на фоне CPAP-терапии.

Еще один аспект апелинергической сигнализации касается ее участия в патогенезе легочной гипертензии. Так, в работе S.M.Chandra *et al.* [15] приведены данные о снижении экспрессии апелина в эндотелии легочных артерий на экспериментальной модели легочной гипертензии, индуцированной хронической гипоксией у мышей и уровня апелина в сыворотке крови у больных легочной гипертензией. Предполагается, что снижение экспрессии апелина приводит к отмене его вазодилатирующего эффекта, опосредованного NOS [15]. К настоящему времени накапливаются данные, позволяющие рассматривать введение экзогенного апелина как потенциально эффективного агента при лечении легочной гипертензии у людей, рефрактерных к терапии.

Благодаря клиническим исследованиям роли апелина при бронхолегочных заболеваниях можно выразить уверенность в том, что понятие о патогенезе этих заболеваний изменится, что, в свою очередь, даст основание для разработки новых лечебных подходов.

Представляет значительный интерес проведенное недавно исследование содержания апелина в сы-

воротке крови у детей, страдающих БА в сочетании с ожирением [16]. Отмечалось повышение уровня апелина как в группе детей, страдающих БА, так и в группе с сочетанием БА и ожирения по сравнению со здоровыми детьми, причем в большей степени — у девочек. Различий в уровнях апелина у больных БА с ожирением и без такового не получено. Следует отметить, что в исследование были включены больные БА с атопическим вариантом. Повышение уровня апелина было также отмечено и при атопическом дерматите у девочек [17].

Данные о причинах повышения уровня апелина и роли апелинергической системы в патогенезе БА пока отсутствуют, хотя можно предположить протективную роль этого адипокина при течении заболевания за счет его бронходилатирующего, противовоспалительного и, возможно, антигипоксического эффектов.

В литературе пока не найдено данных о возможной связи апелинергической системы и БА у взрослых пациентов.

Не до конца понятным остается и вклад ожирения в уровень апелина крови при заболеваниях дыхательной системы. Несмотря на данные, подтверждающие взаимосвязь между экспрессией апелина в жировой ткани и его уровнем в плазме крови [9], наличие положительной корреляции между уровнем апелина и индексом массы тела (ИМТ) [14], вопрос об источнике поступления апелина в кровоток также пока остается без ответа. Дополнительные трудности в интерпретации данных вносят работы, не показавшие достоверной взаимосвязи между уровнем апелина и ИМТ как у взрослых [14], так и у детей [16, 18].

Вероятность развития апелинрезистентности при патологии дыхательной системы (наподобие известной лептинрезистентности) и ее возможный вклад в развитие заболеваний также остается неясной.

Учитывая распространенность при заболеваниях дыхательной системы, таких как БА и ХОБЛ, гормональной терапии, в т. ч. ингаляционными глюкокортикоидами, а также повышенную продукцию кортизола пациентами с абдоминальным ожирением [19], представляют интерес данные о негативной регуляции глюкокортикоидами экспрессии апелина в адипоцитах у крыс [20] и APJ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [21]. Этот факт необходимо учитывать при анализе эффектов апелина у больных с ожирением, получающих глюкокортикоидную терапию.

Недавно был выявлен выраженный антитромботический эффект апелина [22], опосредованный его APJ-рецептором. Было показано, что апелин обладает мощным ингибирующим эффектом в отношении агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином или коллагеном [22]. Учитывая известный факт, что глюкокортикоидная терапия при БА оказывает отрицательное влияние на показатели системы гемостаза, этот новый эффект апелина, несомненно, привлечет внимание исследователей в области респираторной патологии. Также хорошо известно о весьма частом осложнении ХОБЛ тромбозом мелких ветвей легочной артерии.



Рисунок. Основные возможные пути участия системы апелин / рецептор APJ в патогенезе бронхолегочной патологии

С этой точки зрения особенно интересными представляются исследования в области антитромботического эффекта апелина при сочетании бронхолегочной патологии с такими метаболическими состояниями, как сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, ожирение и ассоциированными с ними заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Основные возможные пути участия системы А / APJ в патогенезе бронхолегочной патологии представлены на рисунке.

Заключение

Роль апелинергической системы как в патогенезе бронхолегочной патологии, так и при патологии в целом [4] во многом остается неясной. Дальнейшие исследования в этой области будут нацелены на многочисленные известные и вновь открытые аспекты функционирования системы А / APJ, что обусловит создание новых, патогенетически обоснованных эффективных лечебных подходов при столь распространенной в популяции бронхолегочной патологии.

Литература

1. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Берестовская В.С. и др. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме. Клин. мед. 2009; 7: 33–37.
2. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением. Пульмонология 2012; 2: 102–107.
3. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Трофимов В.И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы. Клин. мед. 2012; 89 (4): 4–10.
4. Минеев В.Н., Кузьмина А.А., Лалаева Т.М. Апелин — новый адипокин, много неясного. Совр. мед. наука 2012; 3: 142–157.

5. De Visser Y.P., Walther F.J., Laghmani E.H. et al. Apelin attenuates hyperoxic lung and heart injury in neonatal rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 1239–1250.
6. Piai P., Moura R.S., Nogueira-Silva C. et al. The apelinergic system in the developing lung: expression and signaling. *Peptides* 2011; 32: 2474–2483.
7. Hosoya M., Kawamata Y., Fukusumi S. et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 21061–21067.
8. Seyedabadi M., Goodchild A.K., Pilowsky P.M. Site-specific effects of apelin-13 in the rat medulla oblongata on arterial pressure and respiration. *Auton. Neurosci.* 2002; 101: 32–38.
9. Daviaud D., Boucher J., Gesta S. et al. TNF- α up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEB J.* 2006; 20: 1528–1530.
10. 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: 1329–1335.
11. Gurzu B., Dumitriu I.L., Petrescu B.C. et al. Putative roles of apelin on airways hyperreactivity. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (Suppl. 51): 134s.
12. Eyries M., Siegfried G., Ciumas M. et al. Hypoxia-induced apelin expression regulates endothelial cell proliferation and regenerative angiogenesis. *Circ. Res.* 2008; 103: 432–440.
13. Geiger K., Muendlein A., Stark N. et al. Hypoxia induces apelin expression in human adipocytes. *Horm. Metab. Res.* 2011; 43: 380–385.
14. Henley D.E., Buchanan F., Gibson R. et al. Plasma apelin levels in obstructive sleep apnea and the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J. Endocrinol.* 2009; 203: 181–188.
15. Chandra S.M., Razavi H., Kim J. et al. Disruption of the apelin-APJ system worsens hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31: 814–820.
16. Machura E., Ziara K., Ziara D. et al. Serum apelin-12 level is elevated in schoolchildren with atopic asthma. *Respir. Med.* 2013; 107: 196–201.
17. Machura E., Szczepanska M., Ziara K. et al. Evaluation of adipokines: apelin, visfatin, and resistin in children with atopic dermatitis. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 760691.
18. Reinehr T., Woelfle J., Roth C.L. Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: a longitudinal analysis. *Metabolism* 2011; 60: 1349–1354.
19. Bjorntorp P. Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism* 1995; 44: 21–23.
20. Wei L., Hou X., Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul. Pept.* 2005; 132: 27–32.
21. O'Carroll A.M., Don A.L., Lolait S.J. APJ receptor mRNA expression in the rat hypothalamic paraventricular nucleus: regulation by stress and glucocorticoids. *J. Neuroendocrinol.* 2003; 15: 1095–1101.
22. Adam F., Lopez J., Vatier C. et al. Antithrombotic effects of apelin: implication during metabolic disorders. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: A518.

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии им. М.В. Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел. (812) 450-71-63; e-mail: vnminee@mail.ru
 Лалаева Татьяна Михайловна – к. м. н., очный докторант кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 368-28-30; e-mail: t. Lalaeva@yandex.ru
 Кузьмина Анна Александровна – очный аспирант кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел. (812) 783-37-69; e-mail: anna_in_black@mail.ru

Поступила 05.06.13
 © Коллектив авторов
 УДК 616.233/24-092