

© В. Н. Минеев, А. А. Кузьмина, 2017 г.  
УДК 616.24-008.8:612.397.2

**В. Н. Минеев\***, **А. А. Кузьмина**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## АПЕЛИН-12 И АПЕЛИН-36 В МОКРОТЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

### Резюме

**Введение.** Адипокины в последние годы рассматриваются как участники патогенеза при бронхиальной астме (БА). Подавляющее большинство исследований адипокинов основано на изучении плазменных (системных) уровней адипокинов. Исследования влияния адипокинов на местном, органном (легких) уровне единичны, хотя крайне важны. При этом исследований по содержанию апелина — этого недавно открытого адипокина — в мокроте в доступной литературе не имеется.

**Цель** — выявить при БА в органе-мишени по содержанию (в мокроте) наличие двух изоформ апелина — апелина-12 и апелина-36 — и установить их возможное участие в патогенезе заболевания.

**Материал и методы.** Обследованы 13 больных бронхиальной астмой с различными вариантами заболевания. Мокроту получали естественным путем (без индукции). Уровни апелина-12, апелина-36 в мокроте определяли иммуноферментным методом наборами реактивов «Human Apelin 36 ELISA Kit» (*Cusabio*, Китай), «Human Apelin 12 ELISA Kit» (*Cusabio*, Китай).

**Результаты исследования.** В мокроте больных БА были выявлены оба исследуемых апелина — апелин-12 и апелин-36, однако не было обнаружено достоверных различий между уровнями этих апелинов при аллергической БА и неаллергической БА. Выявлены сильные отрицательные корреляционные связи уровня апелина-12 в мокроте с объемными показателями функции внешнего дыхания, в также положительные корреляции между апелином-12 и цветовым показателем, средним объемом эритроцита. Эти обе группы корреляционных связей указывают на возможное включение апелина-12 в процессы регуляции газообмена, переноса эритроцитами кислорода, формирование гипоксического состояния. Выявлены корреляционные связи разной направленности апелина-36 в мокроте с показателями функции внешнего дыхания при аллергической БА и неаллергической БА. При БА наблюдаются обратные корреляционные связи уровней апелинов: апелина-12 — с относительным количеством эозинофилов в мокроте, а апелина-36 — нейтрофилов в мокроте.

**Выводы.** Выдвигается предположение о преимущественно паракринной функции апелинов (не связанной с эндокринной) при БА. Предполагается, что изоформы апелинов, имея противоположные по направленности корреляционные зависимости при различных вариантах БА, могут, по-видимому, участвовать в качестве протективного регулятора в отношении целого ряда процессов, лежащих в основе аллергического и неаллергического воспаления.

**Ключевые слова:** терапия, бронхиальная астма, мокрота, апелин-12, апелин-36, функция внешнего дыхания

*Минеев В. Н., Кузьмина А. А.* Апелин-12 и апелин-36 в мокроте у больных бронхиальной астмой. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):35–39. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-35-39.

\* **Автор для связи:** Валерий Николаевич Минеев, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: vnmineev@mail.ru

© V. N. Mineev, A. A. Kuzmina, 2017  
UDC 616.24-008.8:612.397.2

**V. N. Mineev\***, **A. A. Kuzmina**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

## APELIN-12 AND APELIN-36 IN SPUTUM OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

### Abstract

**Relevance.** In recent years, adipokines are considered as participants of pathogenesis in bronchial asthma (BA). The vast majority of studies on adipokines is based on the study of plasma (systemic) levels of adipokines. Studies of the influence of adipokines at the local, organ (lung) level are sporadic but extremely important. However, the available literature contains no research on the content of apelin — this newly discovered adipokine — in sputum.

The **aim** is to detect the presence of two isoforms of apelin: apelin-12 and apelin-36 in BA in the target organ (in sputum) and to establish their possible participation in the pathogenesis of the disease.

**Materials and methods.** 13 patients with bronchial asthma (BA) with different variants of the disease were examined. Sputum was obtained naturally (without induction). The sputum levels of apelin-12 and apelin-36 were determined by an enzyme immunoassay kit of «Human Apelin 36 ELISA Kit» (*Cusabio*, China), «Human Apelin 12 ELISA Kit» (*Cusabio*, China).

**Results.** In the sputum of patients with BA, both investigated apelin were identified: apelin-12 and apelin-36, but there were no significant differences between the levels of these apelins in allergic BA and non-allergic BA. Strong negative correlations of the apelin-12 level in sputum with volumetric values of external respiratory function (ERF) were revealed, as well as positive correlations between the apelin-12 level and the color index, mean erythrocyte volume. These two groups of correlations point to possible involvement of apelin-12 in the regulation of gas exchange, transfer of oxygen by erythrocytes, formation of a hypoxic state. Correlations of different directionality of apelin-36 in sputum with indicators of external respiration function in allergic BA and non-allergic BA have been revealed. In BA, there are inverse correlations between the levels of the apelins: apelin-12 with a relative amount of sputum eosinophils, and apelin-36 with a relative amount of sputum neutrophils.

**Conclusions.** The assumption is made on the predominantly paracrine function of the apelins (not associated with the endocrine function) in BA. It is assumed that the isoforms of the apelins, having opposite in their directional correlations in different variants of BA, may apparently participate as a protective regulator in respect of a number of processes underlying allergic and non-allergic inflammation.

**Keywords:** therapy; bronchial asthma; lung; sputum; apelin-12; apelin-36; external respiratory function

Mineev V. N., Kuzmina A. A. Apelin-12 and apelin-36 in sputum of patients with bronchial asthma. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):35–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-35-39.

\* **Corresponding author:** Valery N. Mineev. FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: vnminee@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Адипокины как участники патогенеза при бронхиальной астме (БА) достаточно интенсивно изучаются в последние годы [1]. Тем не менее ответы на многие вопросы остаются либо неполными, либо противоречивыми. Подчеркнем, что подавляющее большинство исследований адипокинов основано на изучении плазменных (системных) уровней адипокинов.

Что касается их влияния на местном, органном (легких) уровне, то подобные исследования единичны, хотя именно они могут во многом прояснить проблемы патогенетического участия адипокинов в формировании и течении БА.

Ранее нами были обсуждены результаты, полученные при исследовании ключевых адипокинов в мокроте (лептина, резистина и адипонектина) [2]. Что касается исследований возможной роли апелина — этого недавно открытого адипокина, то данных о его содержании в мокроте в доступной литературе не имеется, хотя анализ возможной роли апелинергической системы в развитии патологии бронхолегочной системы и БА был нами проведен ранее [3].

**Цель** исследования — выявить при БА в органе-мишени (по содержанию в мокроте) наличие двух изоформ апелина — апелина-12 и апелина-36 — и установить их возможное участие в патогенезе заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 13 больных бронхиальной астмой с различными вариантами заболевания.

Все обследованные больные БА находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М. В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Проводили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общеклинические методы, цитологический и бактериологический анализы мокроты, а также аллергологическое исследование. Проводили исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Диагноз устанавливали и проводили лечение в

соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2014).

*Исследование апелина-12 и апелина-36 в мокроте.* Мокроту получали естественным путем (без индукции). Сбор проводили в стерильный контейнер с плотно закрывающейся крышкой. Не позднее чем через 30 мин в образцы добавляли раствор ингибитора протеаз (DPP-IV ингибиторов, *Linco, St Charles, USA*) из расчета 20 мкл на 1 мл образца мокроты. Далее образец гомогенизировали с добавлением 0,1 %-го раствора дитиотреола 1:1 с мокротой (*Sputolysin, Calbiochem, США*) путем встряхивания на водяной бане при температуре 37 °С в шейкере в течение 30 мин. Гомогенизованную мокроту центрифугировали при 3000 об./мин в течение 5–10 мин. Аликвоту смешивали с 10 мкл/мл диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТРА) и замораживали при температуре –70 °С.

Уровни апелина-12, апелина-36 определяли иммуноферментным методом наборами реактивов «Human Apelin 36 ELISA Kit» (*Cusabio, Китай*), «Human Apelin 12 ELISA Kit» (*Cusabio, Китай*).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе нами впервые исследовано содержание апелина-12 (А12) и апелина-36 (А36) в мокроте, что позволяет оценить их влияние в органе-мишени — легких — при БА. В табл. 1 приведены результаты исследования уровней А12 и А36 в мокроте у одних и тех же больных в зависимости от клиничко-патогенетического варианта бронхиальной астмы.

Как видно из данных табл. 1, не было обнаружено достоверных различий между уровнями А12 и А36 при АБА и НАБА.

Не было также обнаружено различий между уровнями апелинов в мокроте в зависимости от ИМТ, возраста, пола, тяжести течения БА (данные не представлены).

Однако нельзя не заметить отчетливой тенденции к снижению уровня А36 в мокроте (почти

в 2 раза) в группе больных БА с положительным бактериологическим посевом мокроты (преобладание условно-патогенной микрофлоры).

Ранее нами также были исследованы уровни А12 и А36 в плазме крови у этих же больных [4].

Рассмотрим корреляционные связи между уровнями апелинов в мокроте с некоторыми лабораторными и инструментальными данными при различных клинико-патогенетических вариантах БА (табл. 2; 3).

Из данных табл. 2 видно, что имеются сильные отрицательные корреляционные связи уровня А12 в мокроте с объемными показателями ФВД – ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОЕЛ.

Также наблюдаются положительные корреляции между А12 и цветовым показателем, средним объемом эритроцита. Эти обе группы корреляционных связей указывают на возможное включение А12 в процессы регуляции газообмена, переноса эритроцитами кислорода, формирование гипоксического состояния. При этом нами не было обнаружено корреляционных связей А12 и А36 с количеством эритроцитов; медиана, 25-й и 75-й проценты количества эритроцитов у обследованных больных составили 4,9; 4,1; 5,1 соответственно, т. е. среди обследованных мы не наблюдали анемических состояний.

Так, известно, что гипоксическое состояние стимулирует синтез апелина посредством гипоксия-индуцибельного фактора (HIF), в частности, HIF-1 $\alpha$ . Предполагают [5], что повышение уровня апелина вовлечено в адаптивный физиологический или патофизиологический ответ при гипоксии. Одним из механизмов адаптации рассматривается также его ангиогенная активность. Авторами отмечалось, что некоторые воздействия апелина наблюдались только при гипоксическом состоянии и отсутствовали при нормоксии.

Нельзя также обойти вниманием и такой эффект этой изоформы апелинов (А12), как защитный антиоксидантный, ограничивающий перекисидацию липидов, как это было показано при изучении экспериментального повреждения миокарда [6].

Таблица 1

**Уровни апелина-12 и апелина-36 в мокроте в зависимости от клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы (медиана и проценты (25; 75)), пг/мл**

Table 1

**Levels of apelin-12 and apelin-36 in sputum, depending on the clinical pathogenetic variants of bronchial asthma (median and percentiles (25; 75)), pg/ml**

Группа обследования	Апелин-12	Апелин-36
АБА (1)	8,93 (3,44; 3,46) (n=7)	60,48 (13,64; 74,34) (n=7)
НАБА (2)	7,36 (2,84; 13,78) (n=6), p <sub>1-3</sub> >0,05	58,80 (14,53; 71,83) (n=6), p <sub>1-3</sub> >0,05
Больные БА с положительным бактериологическим посевом мокроты (3)	6,93 (3,2; 12,25) (n=8)	32,64 (14,00; 71,65) (n=8)
Больные БА с отрицательным бактериологическим посевом мокроты (4)	5,75 (1,63; 15,65) (n=4), p <sub>3-4</sub> >0,05	64,66 (23,38; 69,20) (n=4), p <sub>3-4</sub> >0,05

Примечание: для определения уровня значимости использован критерий Манна–Уитни для независимых выборок (непараметрическая статистика).

Весьма важной и интересной является выявленная при НАБА отрицательная корреляция А12 с количеством эозинофилов в мокроте.

Отметим, что достоверных корреляционных связей уровня А12 с уровнем А36 в мокроте не наблюдалось.

При анализе данных табл. 3 видно, что наблюдаются корреляционные связи разной направленности А36 в мокроте с показателями ФВД при АБА и НАБА. Так, при АБА – сильные положи-

Таблица 2

**Корреляционные связи уровней апелина-12 в мокроте с показателями лабораторного и инструментального обследования при различных клинико-патогенетических вариантах БА**

Table 2

**Correlation coefficient values between the levels of apelin-12 in sputum and values of laboratory and instrumental examination for different clinical pathogenetic variants of bronchial asthma**

Показатель	Все больные БА	АБА	НАБА
ООЛ_0_относ	0,154 (n=12), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042	-0,429 (n=6), p>0,05
ОЕЛ_1_относ	-0,287 (n=12), p>0,05	0,314 (n=6), p>0,05	-0,829* (n=6), p=0,042
ЖЕЛ_0_относ	-0,681* (n=13), p=0,01	-0,643 (n=7), p>0,05	-0,829* (n=6), p=0,042
ЖЕЛ_1_относ	-0,456 (n=13), p>0,05	-0,036 (n=7), p>0,05	-0,943* (n=6), p=0,005
ФЖЕЛ_0_относ	-0,665* (n=13), p=0,013	-0,679 (n=7), p>0,05	-0,714 (n=6), p>0,05
ФЖЕЛ_1_относ	-0,313 (n=13), p>0,05	0,250 (n=7), p>0,05	0,886* (n=8), p=0,019
РаО <sub>2</sub> _0	0,050 (n=10), p>0,05	0,900* (n=5), p=0,037	-0,435 (n=6), p>0,05
Средний объем эритроцита	0,727* (n=13), p=0,005	0,491 (n=7), p>0,05	0,943* (n=6), p=0,005
Цветовой показатель	0,493 (n=13), p>0,05	-0,216 (n=7), p>0,05	0,841* (n=6), p=0,036
Относительное количество эозинофилов в мокроте	-0,762* (n=13), p=0,002	-0,607 (n=7), p>0,05	-0,943* (n=6), p=0,005

Примечание: \* – статистически значимые корреляции; для выборок указаны значения коэффициента корреляции Спирмена (непараметрическая статистика); 0 – проба до ингаляции  $\beta_2$ -адреномиметика; 1 – проба после ингаляции  $\beta_2$ -адреномиметика.

**Корреляционные связи уровней апелина-36 в мокроте с показателями лабораторного и инструментального обследования при различных клинико-патогенетических вариантах БА**

Таблица 3

Table 3

**Correlation coefficient values between the levels of apelin-36 in sputum and values of laboratory and instrumental examination for different clinical pathogenetic variants of bronchial asthma**

Показатель	АБА	НАБА
ФЖЕЛ <sub>0</sub> фак	0,107 (n=7), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042
ОФВ1/ФЖЕЛ <sub>0</sub> фак	-0,821* (n=7), p=0,023	0,429 (n=6), p>0,05
ОФВ1/ФЖЕЛ <sub>1</sub> фак	-0,786* (n=7), p=0,036	0,829* (n=6), p=0,042
ОВФ1 <sub>0</sub> фак	-0,393 (n=7), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042
ОВФ1 <sub>1</sub> фак	-0,143 (n=7), p>0,05	0,943* (n=6), p=0,005
СОСвыд <sub>0</sub> фак	-0,714 (n=7), p>0,05	0,886* (n=6), p=0,019
ПОСвд <sub>0</sub> фак	-0,143 (n=7), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042
МОС50вд <sub>0</sub> фак	-0,143 (n=7), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042
Rawвыд <sub>0</sub> фак	0,657 (n=6), p>0,05	-0,829* (n=6), p=0,042
SGaw <sub>1</sub> фак	-0,886* (n=6), p=0,019	0,116 (n=6), p>0,05
РаО <sub>2</sub> <sub>1</sub>	0,400 (n=4), p>0,05	-0,829* (n=6), p=0,042
ОЕЛ <sub>1</sub> относ	0,829* (n=6), p=0,042	0,086 (n=6), p>0,05
ЖЕЛ <sub>1</sub> относ	-0,821* (n=7), p=0,023	0,486 (n=6), p>0,05
ФЖЕЛ <sub>0</sub> относ	-0,679 (n=7), p>0,05	0,886* (n=6), p=0,019
ОВФ1 <sub>0</sub> относ	-0,893* (n=7), p=0,007	0,771 (n=6), p=0,072
ОВФ1 <sub>1</sub> относ	-0,821* (n=7), p=0,023	0,657 (n=6), p>0,05
СОС <sub>0</sub> относ	-0,857* (n=7), p=0,014	0,486 (n=6), p>0,05
СОС <sub>1</sub> относ	-0,857* (n=7), p=0,014	0,714 (n=6), p>0,05
ОФВ1/ФЖЕЛ <sub>0</sub> относ	-0,821* (n=7), p=0,023	0,371 (n=6), p>0,05
МОС50 <sub>0</sub> относ	-0,821* (n=7), p=0,023	0,486 (n=6), p>0,05
МОС50 <sub>1</sub> относ	-0,857* (n=7), p=0,014	0,600 (n=6), p>0,05
ПОСвыд <sub>1</sub> относ	0,429 (n=7), p>0,05	0,829* (n=6), p=0,042
SGaw <sub>1</sub> относ	-0,886* (n=6), p=0,019	0,116 (n=6), p>0,05
Прирост ОФВ1	0,857* (n=7), p=0,014	-0,200 (n=6), p>0,05
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	0,847* (n=7), p=0,016	-0,580 (n=6), p>0,05
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	0,775* (n=7), p=0,041	-0,725 (n=6), p>0,05
Цветовой показатель	0,847* (n=7), p=0,016	-0,609 (n=6), p>0,05
Относительное количество нейтрофилов в мокроте	-0,429 (n=7), p>0,05	-0,829* (n=6), p=0,042

Примечание: \* – статистически значимые корреляции; для выборок указаны значения коэффициента корреляции Спирмена (непараметрическая статистика); 0 – проба до ингаляции β<sub>2</sub>-адреномиметика; 1 – проба после ингаляции β<sub>2</sub>-адреномиметика.

тельные корреляции уровня А36 в мокроте с ОЕЛ и величиной прироста ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции β<sub>2</sub>-адреномиметика, а отрицательные – со скоростными показателями спирометрии и плетизмографии.

Корреляционная связь с Raw положительная, хотя и не достигает уровня достоверности.

При НАБА, наоборот, выявлены положительные корреляции со скоростными показателями спирометрии и отрицательная корреляционная связь с Raw.

С величиной прироста ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции β<sub>2</sub>-адреномиметика наблюдается отрицательная корреляционная связь, не достигающая уровня достоверности. В группе больных НАБА также наблюдается отрицательная корреляционная связь с парциальным давлением кислорода в капиллярной крови.

Также в табл. 3 можно наблюдать положительные корреляционные связи насыщенности гемоглобином эритроцитов и уровнем А36 в мокроте в группе больных АБА. Отрицательная корреляционная связь количества нейтрофилов в мокроте с уровнем А36 в мокроте в группе НАБА, тенденция сохраняется и в группе АБА.

Не было обнаружено корреляционных связей, достигавших уровня достоверности, между А12 и А36 в мокроте, а также между уровнями этих изоформ апелинов в плазме крови и мокроте (данные не представлены).

Корреляционных связей уровней апелинов в мокроте и дозой ИКС и в/в ГКС, достигающих уровня достоверности, не обнаружено (данные не представлены).

Однако у больных БА с положительным бактериологическим посевом мокроты наблюдается положительная корреляционная связь уровня А36 в мокроте с фактом применения антибактериальной терапии (p=0,756; n=8, p=0,03).

Отметим, что в доступной литературе отсутствуют данные об уровнях апелинов в мокроте или биоптатах легких у людей, страдающих бронхиальной астмой, или практически здоровых лиц. В целом, исходя из наших собственных и известных данных о системных противовоспалительных эффектах апелинов (подавление клеточного звена воспалительного процесса, уменьшение отека за счет снижения сосудистой проницаемости, снижение оксидативного стресса),

мы предполагаем, что апелины оказывают положительное влияние на воспалительный процесс при бронхиальной астме.

При обсуждении роли апелинов в органе-мишени необходимо учитывать ряд обстоятельств. Во-первых, обсуждается мнение о преимущественно паракринной функции апелинов, не связанной с эндокринной, что в настоящее время рассматривается для многих тканей [7]. С другой стороны, не исключается, что паракринный уровень апелинов в легких находится в некоторой зависимости от их плазматических уровней.

Во-вторых, высказывается предположение [8], что легкие могут все же вносить вклад в системный уровень А36.

В-третьих, появляются данные о возможной органозависимой роли различных изоформ апелинов [9].

Подытоживая, следует подчеркнуть, что нами впервые выявлено содержание двух изоформ апелинов в мокроте при БА. Полученные данные позволяют предположить, что эти изоформы, имея противоположные по направленности корреляционные зависимости при различных вариантах БА, могут, по-видимому, участвовать в качестве протективного регулятора в отношении целого ряда процессов, лежащих в основе аллергического и неаллергического воспаления.

Особенно ярко это положение проявляется при БА в различных обратных корреляционных связях уровней апелинов: апелина-12 — с относительным количеством эозинофилов в мокроте, а апелина-36 — нейтрофилов в мокроте.

Результаты проведенного исследования создают научный базис не только для анализа роли апелинов в молекулярно-клеточных событиях в органе-мишени, но и в перспективе для разработки таргетных лекарственных подходов, регулирующих активность этой системы, как это плодотворно решается в кардиологии [10].

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Mineev V. N., Lalaeva T. M., Trofimov V. I. Адипокиновая сигнализация при бронхиальной астме. — СПб.: ВВМ, 2016. — 249 с.
2. Mineev V. N., Lalaeva T. M., Васильева Т. С., Кузьмина А. А. Мокрота как источник адипокинов при бронхиальной астме // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. — 2014. — № 21 (3). — С. 34–40.
3. Mineev V. N., Lalaeva T. M., Кузьмина А. А. Возможная роль апелинергической сигнализации в развитии патологии бронхолегочной системы // Пульмонология. — 2013. — № 2. — С. 101–104.
4. Кузьмина А. А. Особенности уровней апелина-12 и апелина-36 при бронхиальной астме // Актуальные вопросы эксперимент. и клин. мед. — 2017: Тезисы докл. LXXVIII науч.-практ. конф., СПб., 2017. — СПб., 2017. — С. 41.
5. He L., Xu J., Chen L. Li L. Apelin/APJ signaling in hypoxia-related diseases // Clin. Chim. Acta. — 2015. — № 451 (Pt B). — P. 191–198.
6. Pisarenko O. I., Lankin V. Z., Konovalova G. G. et al. Apelin-12 and its structural analog enhance antioxidant defense in experimental myocardial ischemia and reperfusion // Mol. Cell. Biochem. — 2014. — № 391 (1–2). — P. 241–250.

7. Barnes G., Japp A. G., Newby D. E. Translational promise of the apelin-APJ system // Heart. — 2010. — № 96 (13). — P. 1011–1016.

8. Goetze J. P., Rehfeld J. F., Carlsen J. et al. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease // Regul. Pept. — 2006. — № 133 (1–3). — P. 134–138.

9. Fan X. F., Xue F., Zhang Y. Q. et al. The Apelin-APJ axis is an endogenous counterinjury mechanism in experimental acute lung injury // Chest. — 2015. — № 147 (4). — P. 969–978.

10. Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Лукошкова Е. В. и др. Действие апелина-12 и его аналога на гемодинамику и сократительную функцию сердца крыс с изопроterenоловым поражением миокарда // Кардиология. — 2015. — № 55 (6). — С. 54–62.

### REFERENCES

1. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Trofimov V.I. Adipokine signaling pathways in bronchial asthma. Saint-Petersburg: VVM; 2016 (in Russ.)
2. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasiljeva T.S., Kuzmina A.A. Sputum as a source of adipokines in bronchial asthma. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2014;21(3):34-40. (In Russ.) DOI:10.24884/1607-4181-2014-21-3-34-40
3. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Kuzmina A.A. Probable role of apelinergic system in occurrence of pulmonary diseases. Russian Pulmonology. 2013; (2): 101-104. (In Russ.) DOI:10.18093/0869-0189-2013-0-2-101-104
4. He L., Xu J., Chen L. Li L. Apelin/APJ signaling in hypoxia-related diseases. Clin. Chim. Acta. 2015; 451(Pt B):191-198. DOI: 10.1016/j.cca.2015.09.029
5. Pisarenko O.I., Lankin V.Z., Konovalova G.G., Serebryakova L.I., Shulzhenko V.S., Timoshin A.A., Tskitishvili O.V., Pelogeikina Y.A., Studneva I.M. Apelin-12 and its structural analog enhance antioxidant defense in experimental myocardial ischemia and reperfusion. Mol Cell Biochem. 2014; 391(1-2):241-250. DOI: 10.1007/s11010-014-2008-4
6. Barnes G., Japp A.G., Newby D.E. Translational promise of the apelin-APJ system. Heart. 2010;96(13):1011-1016. DOI: 10.1136/hrt.2009.191122
7. Goetze J.P., Rehfeld J.F., Carlsen J., Videbaek R., Andersen C.B., Boesgaard S., Friis-Hansen L. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. Regul Pept. 2006;133(1-3):134-138. DOI: 10.1016/j.regpep.2005.09.032
8. Fan X.F., Xue F., Zhang Y.Q., Xing X.P., Liu H., Mao S.Z., Kong X.X., Gao Y.Q., Liu S.F., Gong Y.S. The Apelin-APJ axis is an endogenous counterinjury mechanism in experimental acute lung injury. Chest. 2015;147(4):969-978. DOI: 10.1378/chest.14-1426
9. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Lukoshkova E.V., Lakomkin S.V., Gramovich V.V., Vyborov O.N., Undrovinas N.A., Ermishkin V.V., Tsyplenkova V.G., Shirinsky V.P., Kapelko V.I. The action of Apelin-12 and Its Analog on hemodynamics and Cardiac Contractile Function of Rats With Isoproterenol-Induced Myocardial Lesion Kardiologija 2015; (6): 54-62. (In Russ.) DOI: 10.18565/cardio.2015.6.54-62

Дата поступления статьи 22.03.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017