

© В.Н. Минеев\*, А.А. Кузьмина, Т.М. Лалаева, 2020  
УДК 616.248 : 616.612-001] :577.112

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-55-60

*В.Н. Минеев\**, *А.А. Кузьмина*, *Т.М. Лалаева*

## АПЕЛИН/APJ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого, Научно-исследовательский институт ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Ранее нами постулирована общность молекулярных патогенетических механизмов при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП). Понимание этих механизмов при подобной сочетанной патологии представляет интерес для клиницистов. В последние годы внимание исследователей патогенеза БА привлек малоисследованный адипокин – апелин. С другой стороны – апелин рассматривают в качестве ренопротективного адипокина, который может сдерживать прогрессирование ХБП. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – выявить взаимосвязь между экспрессией сигнальной системы апелин/APJ и скоростью клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 12 практически здоровых лиц, 36 больных бронхиальной астмой. Определяли уровни апелина-12, апелина-36 и APJ-рецептора апелинов на лимфоцитах периферической крови, а также уровни TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4 иммуноферментным методом по стандартному протоколу. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по СКД-EPI. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** С помощью факторного анализа выявлено, что скорость клубочковой фильтрации при бронхиальной астме ассоциирована с уровнем апелина-36. При этом высокому уровню скорости клубочковой фильтрации соответствует высокий уровень апелина-36. Выявлена при бронхиальной астме негативная связь провоспалительных адипокинов TNF- $\alpha$  и IL-6 со скоростью клубочковой фильтрации. С другой стороны – компонента IL-4 при проведении факторного анализа выявлено, что эта компонента имеет прямую связь со скоростью клубочковой фильтрации. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют высказать предположение о возможном ренопротективном эффекте апелина-36 при бронхиальной астме.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, апелин-36, апелин-12, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, скорость клубочковой фильтрации, ренопротекция

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

## APELIN/APJ SIGNAL SYSTEM AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN VARIOUS VARIANTS OF BRONCHIAL ASTHMA

Department of hospital therapy named after academician M.V.Chernorutskii, Research Institute of rheumatology and allergology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** We have previously postulated the similarity of molecular pathogenetic mechanisms in bronchial asthma (BA) and chronic kidney disease (CKD). Understanding these mechanisms in such a comorbidity pathology is of interest to the clinicians. In recent years, the attention of BA pathogenesis researchers has attracted low-investigated adipokine – apelin. On the other hand, apelin is considered as a renoprotective adipokine that can prevent the progression of CKD. **THE AIM** of the study is to identify the relationship between apelin/APJ signaling system and glomerular filtration rate in different BA variants. **PATIENTS AND METHODS.** The 12 of practically healthy persons and 36 bronchial asthma patients were examined. Levels of apelin-12, apelin-36, and APJ receptor of apelines on peripheral blood lymphocytes were determined, as well as levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-4 by immunoenzyme method according to standard protocol. Glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI was calculated. **RESULTS.** With the help of factor analysis, it was revealed that the glomerular filtration rate in bronchial asthma is associated with the level of apelin-36. A high level of glomerular filtration rate corresponds to a high level of apelin-36. In bronchial asthma, the negative association of pro-inflammatory adipokines TNF- $\alpha$  and IL-6 with the glomerular filtration rate was revealed. On the other hand, the IL-4 was found to be directly related to the glomerular filtration rate according to the factorial analysis. **CONCLUSION.** The obtained data suggest a possible renoprotective effect of apelin-36 in bronchial asthma.

**Keywords:** bronchial asthma, chronic kidney disease, apelin-36, apelin-12, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, glomerular filtration rate

Для цитирования: Минеев В.Н., Кузьмина А.А., Лалаева Т.М. Апелин/APJ-сигнальная система и скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Нефрология* 2020;24(4):55-60. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-55-60

For citation: Mineev V.N., Kuzmina A.A., Lalaeva T.M. Apelin/APJ signal system and glomerular filtration rate in various variants of bronchial asthma. *Nephrology* 2020;24(4):55-60 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-55-60

\* Минеев В.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной теарпии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: (812) 359-62-95; E-mail: vnminee@mail.ru ORCID: 0000-0003-0352-8137

\* Mineev V.N. 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone: (812) 359-62-95; E-mail: vnminee@mail.ru ORCID: 0000-0003-0352-8137

## ВВЕДЕНИЕ

Нами ранее постулирована общность молекулярных патогенетических механизмов при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП) [1]. Понимание этих механизмов при подобной сочетанной патологии представляет несомненный интерес для клинициста. В последние годы внимание исследователей патогенеза бронхиальной астмы привлек малоисследованный адипокин – апелин [2]. С другой стороны – апелин рассматривают в качестве ренопротективного адипокина, который может сдерживать прогрессирование ХБП [3]. Нами решено в качестве цели исследования выявить взаимосвязь между экспрессией компонентов сигнальной системы апелин/APJ и скоростью клубочковой фильтрации при различных вариантах заболевания.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 12 практически здоровых лиц, 36 больных БА, среди них с аллергической БА (АБА) – 19 больных, с неаллергической (НАБА) – 17 больных. Средний возраст практически здоровых лиц составил  $36,1 \pm 2,7$  года, у пациентов –  $40,1 \pm 2,0$ ;  $p > 0,05$ . Распределение обследованных лиц по полу в группах не различалось, преобладали лица женского пола (66,6% – среди практически здоровых лиц и 62,5% – среди больных БА). Длительность заболевания в среднем составляла:  $10,1 \pm 1,7$  года. Структура обследованных больных по тяжести течения бронхиальной астмы: легкое течение – 12 больных, средней тяжести – 23 больных, тяжелое – 1 больной. Показатель ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% (индекс Тиффно) составлял для аллергического варианта БА:  $66,3 \pm 2,8\%$ ,  $n=19$ , для неаллергического варианта:  $66,1 \pm 3,3\%$ ,  $n=17$ ,  $p > 0,05$ , что, в целом, характеризовал умеренные отклонения от соответствующих нормальных показателей. Практически все больные БА получали глюкокортикостероидные гормоны, причем применяли комбинированную наиболее безопасную и эффективную к настоящему времени ингаляционную терапию: будесонид и формотерол. У некоторых больных БА (у 2 больных с неаллергическим вариантом заболевания) были применены антибактериальные препараты.

Больным проводили стандартное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование, аллергологическое тестирование с проведением кожных проб с различными аллергенами, а также цитологическое исследование мокроты на базе клиники госпитальной терапии им. акад. М.В. Чернуцкого Первого СПбГМУ им. акад.

И.П. Павлова. Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями глобальной инициативы в диагностике, лечении и профилактике БА (GINA, 2019). Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по СКД-ЕРІ. Определение уровня апелина-12, апелина-36 и APJ-рецептора апелинов на мембранах лимфоцитов периферической крови (выделяли лимфоциты на градиенте плотности с осаждением моноцитов на пластике) проводили иммуноферментным методом по стандартному протоколу с использованием наборов реактивов «Human Apelin 36 ELISA Kit» («Cusabio», Китай), «Human Apelin 12 ELISA Kit» («MyBioSource», США), «Human Apelin Receptor ELISA Kit» («MyBioSource», США).

Уровни TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4 определяли иммуноферментным методом наборами реактивов «альфа-ФНО – ИФА – Бест», «Интерлейкин-4 – ИФА – Бест», «Интерлейкин-6 – ИФА – Бест».

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью  $\chi^2$ -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $R_s$ ). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования компонентов апелинергической системы и клубочковой фильтрации (pСКФ) с помощью формулы СКД-ЕРІ при различных вариантах БА представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, уровень апелина-12 существенно снижен (в 2,5 раза) при неаллергическом варианте бронхиальной астмы по сравнению как с практически здоровыми лицами, так и с пациентами с аллергическим вариантом заболевания. При этом скорость клубочковой фильтрации также существенно ниже при неаллергическом вари-

анте БА по сравнению с аллергическим вариантом заболевания. Что касается апелина-36, то его уровень снижается при обоих вариантах БА по сравнению с практически здоровыми лицами, но различия между вариантами заболевания и практически здоровыми лицами статистически недостоверны. Тем не менее, примененный нами для анализа индекс отношения уровней апелина-12 к уровню апелина-36 (индекс апелин-12/апелин-36) оказался более высоким при бронхиальной астме по сравнению с таковым у практически здоровых лиц, причем при аллергическом варианте этот индекс статистически достоверно отличается от значений индекса у практически здоровых лиц. Таким образом, аллергический вариант бронхиальной астмы характеризуется смещением изоформ апелинов в сторону изоформы апелинов – апелина-12. Отметим также, что уровень экспрессии рецептора апелинов APJ на лимфоцитах периферической крови статистически достоверно не отличался при бронхиальной астме по сравнению со здоровыми лицами.

Чтобы оценить, насколько выявленные изменения в системе апелинов связаны со скоростью клубочковой фильтрации при бронхиальной астме, нами было решено провести факторный анализ, который, как известно, позволяет при изучении взаимосвязей переменных выявлять «скрытые», но объективно существующие закономерности исследуемого процесса, а также измерять их. В факторный анализ включены (табл. 2) как скорость клубочковой фильтрации (характеристика ХБП), две изоформы апелина, провоспалительные адипокины (IL-6, TNF- $\alpha$ ), уровень артериаль-

ного давления (фактор риска прогрессирования ХБП, детерминанта повреждения почек и сердца [4]), так и показатель, отражающий ключевую характеристику бронхиальной астмы (тяжесть течения заболевания), и IL-4 (противовоспалительный цитокин).

Как видно из табл. 2, факторный анализ позволил выделить 3 фактора. Фактор 1 отражает взаимоотношения при бронхиальной астме главной компоненты этого фактора – показателя скорости клубочковой фильтрации – с уровнями апелинов и ключевыми факторами патогенеза заболевания. Так, уровни апелина-36 (как при поступлении, так и при повторном обследовании при выписке из клиники) имеют прямую зависимость от уровня скорости клубочковой фильтрации. При этом, подчеркнем, уровень апелина-12, равно как и значения индекса апелин-12 /апелин-36, имеют негативную связь со скоростью клубочковой фильтрации. Негативную связь со скоростью клубочковой фильтрации имеют также компоненты артериального давления [компонента диастолического (!) давления имеет бóльшую факторную нагрузку, чем компонента систолического], а также компонента, отражающая уровень провоспалительного адипокина TNF- $\alpha$ . Как хорошо известно, экспрессия TNF- $\alpha$  при бронхиальной астме через целый ряд механизмов способствует ремоделированию бронхов, а также определяет формирование ХБП [5]. Думается, что включение показателей артериального давления в факторный анализ, оценивающий взаимоотношения скорости клубочковой фильтрации и апелинов, является далеко не случайным, учитывая, что система апелин/APJ и

Таблица 1 / Table 1

### Оценка компонентов апелинергической системы и клубочковой фильтрации при различных вариантах БА

#### Assessment of the components of the apelinergic system and glomerular filtration rate in various bronchial asthma variants

Обследованные группы	Апелин-12 (пг/л)	Апелин-36 (пг/мл)	Индекс апелин-12 / апелин-36	APJ (пг/100×10 <sup>6</sup> лимфоцитов)	Индекс апелин-12/ APJ	Индекс апелин-36/ APJ	рСКФ
Практически здоровые лица (1)	197,2±39,1 n=12	352,5±93,4 n=12	1,33±0,24 n=12	78,7±21,1 n=12	6,8±1,6 n=12	9,3±3,4 n=12	–
БА (группа целиком) (2)	144,3±30,6 n=36	198,2±24,4 n=36	2,11±0,15 p <sub>1-2</sub> = 0,012	59,7±13,8 n=11	10,2±2,5 n=11	8,7±2,7 n=11	103,4±2,2 n=36
Аллергический вариант БА (3)	203,6±47,8 n=19 p <sub>1-3</sub> > 0,05	200,9±36,7 n=19 p <sub>1-3</sub> > 0,05	2,2±0,2 n=19 p <sub>1-3</sub> = 0,009	80,5±30,4 n=4 p <sub>1-2</sub> > 0,05	7,8±3,1 n=4 p <sub>1-2</sub> > 0,05	8,6±4,0 n=4 p <sub>1-2</sub> > 0,05	108,6±3,0 n=19
Неаллергический вариант БА (4)	78,1±30,9 n=17 p <sub>1-3</sub> = 0,023 p <sub>2-3</sub> = 0,035	195,2±32,7 n=17 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	1,94±0,21 n=17 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	47,8±13,1 n=7 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	11,5±3,6 n=7 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05	8,8±3,8 n=7 p <sub>1-4</sub> > 0,05 p <sub>3-4</sub> > 0,05	97,5±2,7 n=17 p <sub>3-4</sub> = 0,011

Таблица 2 / Table 2

**Результаты факторного анализа при бронхиальной астме****Factor analysis results for asthma**

Фактор 1, дисперсия 54,3%		Фактор 2, дисперсия 25,6%		Фактор 3, дисперсия 20,0%	
рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	-0,993	IL-6 (пг/мл)	0,987	Течение БА (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	-0,977
Апелин-36 (пг/мл) (повторное исследование в динамике при выписке)	-0,990	Апелин-12 (пг/л)	-0,857	TNF-α (пг/мл)	0,694
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	0,984	СОЭ (мм/ч)	-0,854	IL-4 (пг/мл)	-0,558
Апелин-36 (пг/мл)	-0,969	IL-4 (пг/мл)	0,677	СОЭ (мм/ч)	0,498
Индекс апелин-12 /апелин-36	0,893	TNF-α (пг/мл)	0,361	Систолическое АД (мм рт. ст.)	0,456
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	0,873	Индекс апелин-12 /апелин-36	-0,190	Индекс апелин-12 /апелин-36	0,409
TNF-α (пг/мл)	0,623	Систолическое АД (мм рт. ст.)	0,175	Апелин-12 (пг/л)	-0,282
IL-4 (пг/мл)	-0,480	Апелин-36 (пг/мл)	0,096	Апелин-36 (пг/мл)	0,228
Апелин-12 (пг/л)	0,430	Диастолическое АД (мм рт. ст.)	-0,093	Диастолическое АД (мм рт. ст.)	-0,149
Течение БА (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,198	Течение БА (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,082	Апелин-36 (пг/мл) (повторное исследование в динамике при выписке)	0,133
СОЭ (мм/ч)	-0,154	Апелин-36 (пг/мл) (повторное исследование в динамике при выписке)	0,047	рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	-0,115
IL-6 (пг/мл)	0,117	рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	0,020	IL-6 (пг/мл)	0,113

ренин-ангиотензиновая система взаимодействуют по механизму «crosstalk» [6]. Любопытно, что IL-6 имеет значительно меньшую факторную нагрузку по сравнению с TNF-α по отношению к скорости клубочковой фильтрации. Обсуждая связь таких провоспалительных адипокинов, как TNF-α и IL-6, с клубочковой фильтрацией при ХБП, трудно удержаться и еще раз процитировать (ранее цитировали в работе [7]) яркое и точное название одной из статей P. Stenvinkel et al. (2005) [8], посвященной балансу в цитокиновой сети при уремии: «IL-10, IL-6, and TNF-α: Central factors in the altered cytokine network of uremia – The good, the bad, and the ugly». Внутри этой цитокиновой сети IL-10 рассматривается как «хороший» цитокин, IL-6 – как «плохой», а TNF-α – как «ужасный, угрожающий». Что касается компоненты IL-4 фактора 1, то факторный анализ выявил, что эта компонента имеет прямую связь со скоростью клубочковой фильтрации. Подобная связь была установлена в эксперименте на модели ХБП у крыс [9], в котором была выявлена ассоциация экспрессии мРНК IL-4 в ткани почек с уменьшением воспаления и замедлением развития фиброза. Важная особенность этого эксперимента заключалась в том, что крысы, на которых моделировали ХБП, подвергались

физическим тренировкам. В этом контексте необходимо упомянуть обзорное исследование [10], в котором проанализирован опыт применения с положительным эффектом аэробной физической нагрузки, а также электромиостимуляции в различных областях медицины, в том числе и при ХБП (у больных, находящихся на гемодиализе).

Фактор 2 отражает ту микросеть про- и противовоспалительных цитокинов, которые ответственны за реализацию иммунного ответа собственно при бронхиальной астме. При этом именно апелин-12, судя по большой негативной факторной нагрузке по отношению к провоспалительным цитокинам, может, по-видимому, рассматриваться в этой микросети в качестве противовоспалительного адипокина. Отдельного рассмотрения требует включение в фактор 2 с большой факторной нагрузкой такой компоненты, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Обращает внимание, что эта компонента имеет обратную связь с компонентами, характеризующими провоспалительные цитокины. Думается, что подобная неожиданная связь вполне объяснима. Применение при бронхиальной астме в качестве базисной терапии глюкокортикоидов как топических, так и системных, может становиться, как

хорошо известно, причиной возникновения нарушений со стороны системы гемостаза с нарастанием агрегации эритроцитов, что лежит в основе процесса оседания эритроцитов. Действительно, при проведении дополнительно корреляционного анализа нами была выявлена положительная корреляционная зависимость значений СОЭ от суточной дозы ингаляционных глюкокортикоидов, эквивалентной будесониду (мкг) ( $\rho=0,487$ ;  $p=0,002$ ;  $n=39$ ), а также положительная корреляционная связь с фактом применения пероральных глюкокортикоидов ( $r=0,629$ ;  $p<0,0001$ ;  $n=37$ ).

Подтверждением влияния глюкокортикоидной терапии при бронхиальной астме на взаимоотношения компонент при проведении факторного анализа являются компоненты фактора 3. Так, фактор 3, отражающий тяжесть течения бронхиальной астмы и, по-видимому, что более точно, бронхиальной астмы, частично контролируемой или неконтролируемой (все больные обследованы в стационаре в фазе обострения), включает те взаимоотношения компонент, которые обусловлены применением глюкокортикоидов при данном заболевании. При проведении дополнительно корреляционного анализа было выявлено негативная корреляционная зависимость TNF- $\alpha$  (пг/мл) от дозы (курсовая доза) внутривенно вводимого глюкокортикоидного препарата в пересчете на преднизолон (мг) ( $\rho=-0,433$ ;  $p=0,015$ ;  $n=31$ ). Что касается корреляционной зависимости собственно тяжести течения бронхиальной астмы, то нами также была выявлена корреляционная зависимость (позитивная) от дозы (курсовой дозы) внутривенно вводимого глюкокортикоидного препарата в пересчете на преднизолон (мг) ( $\rho=-0,597$ ;  $p=0,0003$ ;  $n=32$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

При обобщении полученных данных необходимо выделить следующие положения. Во-первых, с помощью факторного анализа удалось выявить, что СКФ связана с большой факторной нагрузкой с уровнем апелина-36, причем высокому уровню скорости клубочковой фильтрации соответствует высокий уровень апелина-36. При этом следует отметить, что выявлена негативная связь провоспалительных адипокинов со скоростью клубочковой фильтрации, что позволяет высказать предположение о возможном ренопротективном эффекте апелина-36 при бронхиальной астме. В этом отношении представляют интерес экспериментальные (на модели эпителиально-мезенхимального перехода эпителиальных клеток канальцев у крыс)

данные об антифибротическом эффекте апелина (апелина-36) в почках [11].

Нельзя не отметить, что ренопротективный эффект предполагается и в отношении апелина-12, но не апелина-36, в популяции больных, находящихся на гемодиализе [12], с такими заболеваниями, как диабетический нефросклероз, артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит.

Можно предположить, что при гемодиализе меняется сродство агонистов (апелинов) к соответствующим рецепторам, как это отмечено, в частности, для глюкокортикоидов при гемодиализе [13]. Это тем более важно с учетом того, что апелин-36 имеет более сильный аффинитет к рецептору APJ, чем апелин-12.

И еще, пожалуй, наиболее важно то, что, по мнению M. Hosoya et al. (2000) [14], апелин-12 и апелин-36 могут играть различные физиологические роли как *in vivo*, так и *in vitro*. Именно такое утверждение делает необходимым выяснение роли апелинов в патологии с обязательным учетом влияния их конкретных изоформ.

Что касается возможной роли апелина-12, то в обследованной нами группе больных бронхиальной астмой эта роль определяется его эффектом в отношении противовоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6, принимающих участие, как было уже отмечено, не только в ремоделировании бронхов, но и в формировании ХБП.

Добавим также, что при исследовании возможной роли апелин/APJ сигнальной системы в патологии следует учитывать появляющиеся данные об органозависимости и органоспецифичности изменений этой сигнальной системы при тканевом повреждении [15]. Можно вполне предположить, что характер изменений этой многофункциональной сигнальной системы может зависеть и от характера патологического процесса (бактериальное или иммунное воспаление, эндокринные, дистрофические процессы и т.д.)

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что при БА нами выявлена связь апелина-36 со скоростью клубочковой фильтрации, которая позволяет предположить ренопротективный эффект этой изоформы апелинов. Ограничением нашего исследования является ограниченный объем материала, однако расширение объема исследований в этой области целесообразно, прежде всего, за счет исследований дополнительных патогенетических вариантов бронхиальной астмы, учитывая многоликость этого заболевания. Главной конечной целью всех

подобных исследований является разработка новых лечебных таргетных подходов, в том числе и в нефрологической практике на основе модуляции измененной апелин/APJ сигнальной системы [3].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Минеев ВН, Трофимов ВИ, Садовникова ОМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология* 2015;19(2):27–32. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2015-19-2-84-89>

Mineev VN, Trofimov VI, Sadovnikova OM. Asthma and chronic kidney disease (general mechanisms). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):27–32 (In Russ.)

2. Минеев ВН, Лалаева ТМ, Кузьмина АА. Возможная роль апелинергической сигнализации в развитии патологии бронхолегочной системы. *Пульмонология* 2013;(2):101–104. [doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-101-104](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-101-104)

Mineev VN, Lalaeva TM, Kuzmina AA. Probable role of apelinergic system in occurrence of pulmonary diseases. *Pulmonologiya* 2013;(2):101–104. (In Russ.)

3. Huang Z, Wu L, Chen L. Apelin/APJ system: A novel potential therapy target for kidney disease. *J Cell Physiol* 2018;233(5):3892–3900. [doi: 10.1002/jcp.26144](https://doi.org/10.1002/jcp.26144)

4. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012;16(1):89–115. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>

Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):89–115 (In Russ.)

5. Pruijm M, Ponte B, Vollenweider P et al. Not all inflammatory markers are linked to kidney function: results from a population-based study. *Am J Nephrol* 2012; 35(3):288–294. [doi: 10.1159/000335934](https://doi.org/10.1159/000335934)

6. Sato T, Suzuki T, Watanabe H et al. Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts. *J Clin Invest* 2013;123(12):5203–5211. [doi: 10.1172/JCI69608](https://doi.org/10.1172/JCI69608)

7. Минеев ВН, Васильева ТС, Кузьмина АА, Лалаева ТМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек: возможная патогенетическая роль воспалительных цитокинов *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2016;(2):56–60. [doi: 10.14427/jipai.2016.2.56](https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.56)

Mineev VN, Vasil'eva TS, Kuz'mina AA, Lalaeva TM. Bronhial'naia astma i khronicheskaiia bolezn' pochek: vozmozhnaia patogeneticheskaiia rol' vospalitelnykh citokinov. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2016;(2):56–60 (In Russ.)

8. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67(4):1216–1233. [doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x)

9. Souza MK, Neves RVP, Rosa TS et al. Resistance training attenuates inflammation and the progression of renal fibrosis in chronic renal disease. *Life Sci* 2018;206:93–97. [doi: 10.1016/j.lfs.2018.05.034](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.05.034)

10. Вишнеvский КА, Румянцев АШ, Смирнов АВ, Коростелева НЮ. Возможности применения наcoжной билатеральной электрoмостимуляции: от космической медицины к реабилитации инвалидов. *Нефрология* 2015;19(1):41–53

Vishnevskii KA, Rumyantsev AS, Smirnov AV, Korosteleva NY. Applicabilities of bilateral epicutaneous electromyostimulation: from space medicine to rehabilitation of disabled persons. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):41–53 (In Russ.)

11. Wang LY, Diao ZL, Zhang DL et al. The regulatory peptide apelin: a novel inhibitor of renal interstitial fibrosis. *Amino Acids* 2014;46(12):2693–2704. [doi: 10.1007/s00726-014-1826-8](https://doi.org/10.1007/s00726-014-1826-8)

12. Leal VO, Lobo JC, Stockler-Pinto MB et al. Apelin: a peptide involved in cardiovascular risk in hemodialysis patients? *Ren*

*Fail* 2012;34(5):577–581. [doi: 10.3109/0886022X.2012.668490](https://doi.org/10.3109/0886022X.2012.668490)  
13. Frezza G, Colli LM, De Antonio SR, De Castro M. Glucocorticoid resistance in dialysis patients reduces long-term graft survival after kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2014;30(4):145–148. [doi: 10.1016/j.trim.2014.04.002](https://doi.org/10.1016/j.trim.2014.04.002)

14. 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(28):21061–21067. [doi: 10.1074/jbc.M908417199](https://doi.org/10.1074/jbc.M908417199)

15. Fan XF, Xue F, Zhang YQ et al. 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](https://doi.org/10.1378/chest.14-1426)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторах:

Проф. Минеев Валерий Николаевич, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: 8(921)359-62-95, E-mail: [vmineev@mail.ru](mailto:vmineev@mail.ru), ORCID: 0000-0003-0352-8137

Кузьмина Анна Александровна, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ассистент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: 8(953)165-98-71, E-mail: [anna\\_in\\_black@mail.ru](mailto:anna_in_black@mail.ru), ORCID: 0000-0003-4097-1234.

Доц. Лалаева Татьяна Михайловна, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: 8(911)912-80-43, E-mail: [t.lalaeva@yandex.ru](mailto:t.lalaeva@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-8990-3470.

#### About the authors:

Prof. Valerii N. Mineev, MD, PhD, DMedSci 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, professor of Department of Hospital Therapy. Phone 8(921)3596295, E-mail: [vmineev@mail.ru](mailto:vmineev@mail.ru) ORCID: 0000-0003-0352-8137.

Anna A. Kuzmina MD, PhD 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, assistant professor of Department of Hospital Therapy. Phone 8(953)165-98-71, E-mail: [anna\\_in\\_black@mail.ru](mailto:anna_in_black@mail.ru), ORCID: 0000-0003-4097-1234

Tatyana M. Lalaeva doctor of medical sciences MD, PhD, DMedSci 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, associate professor of Department of Hospital Therapy. Phone 8(911)912-80-43, E-mail: [t.lalaeva@yandex.ru](mailto:t.lalaeva@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-8990-3470

Поступила в редакцию: 27.04.2020

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 27.04.2020

Accepted for publication: 20.05.2020