

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.3.1

Роль апелина в функционировании репродуктивной системы

Шпаков А.О., Деркач К.В.

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44)

Автор, ответственный за переписку: Шпаков Александр Олегович (e-mail: alex_shpakov@list.ru)

Резюме

Адипокин апелин посредством апелиновых рецепторов активирует широкий спектр сигнальных каскадов в клетках-мишенях и контролирует их рост, дифференцировку, апоптоз, энергетический обмен. В последние годы получены доказательства того, что мишенями апелина являются все компоненты гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, на что указывает экспрессия в них апелина и его рецептора. В гипоталамусе апелин модулирует активность меланокортиновой и грелиновой систем и опосредованно влияет на продукцию гонадолиберина. В яичниках он контролирует рост и созревание фолликулов, стимулирует ангиогенез, влияет на базальную и стимулированную другими факторами стероидогенную активность фолликулярных клеток. Изменения в апелиновой сигнальной системе тесно связаны с такими дисфункциями женской репродуктивной системы, как синдром поликистозных яичников, эндометриоз, рак. Информация о регуляции мужской репродуктивной системы апелином ограничивается исследованиями на животных, свидетельствующими о влиянии апелина на гипоталамические звенья гонадной оси. Участие апелина в регуляции репродуктивной системы открывает широкие возможности для разработки на его основе новых подходов для коррекции нарушений в этой системе и лечения бесплодия.

Ключевые слова: апелин, апелиновый рецептор, стероидогенез, яичники, эндометриоз

Для цитирования: Шпаков А.О., Деркач К.В. Роль апелина в функционировании репродуктивной системы. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 7-17. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.1

The Role of Apelin in the Functioning of the Reproductive System

Shpakov A.O., Derkach K.V.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences (pr. Toreza 44, Saint Petersburg 194223, Russian Federation)

Corresponding author: Aleksandr O. Shpakov, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Abstract

Adipokine apelin through the apelin receptors activates a wide range of signaling cascades in the target cells and controls their growth, differentiation, apoptosis, and energy metabolism. In the recent years, the evidence has been obtained that all components of the hypothalamic-pituitary-gonad axis, in which apelin and its receptor are expressed, are targets of apelin. In the hypothalamus, apelin modulates the activity of the melanocortin and ghrelin systems and indirectly affects the production of gonadoliberin. In the ovaries, it controls the growth and maturation of the follicles, stimulates the angiogenesis, and affects the basal and stimulated by the other factors steroidogenic activity in follicular cells. The changes in the apelin signaling system are closely associated with dysfunctions of the female reproductive system, such as polycystic ovary syndrome, endometriosis, and cancer. Information on the regulation of the male reproductive system by apelin is limited to animal studies showing the effect of apelin on the hypothalamic components of the gonad axis. The participation of apelin in the regulation of the reproductive system opens up the broad opportunities for the development of new approaches for the correction of abnormalities in this system and for the treatment of infertility.

Key words: apelin, apelin receptor, steroidogenesis, ovaries, endometriosis

For citation: Shpakov A.O., Derkach K.V. The Role of Apelin in the Functioning of the Reproductive System. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 7-17. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.1

ВВЕДЕНИЕ

Функциональное состояние репродуктивной системы определяется активностью гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси, которая включает три основных компонента: 1) гипоталамические нейроны, продуцирующие гонадолиберин (ГнРГ), рилизинг-фактор лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ)

гормонов; 2) гонадотрофы гипофиза, продуцирующие гонадотропины – ЛГ и ФСГ; 3) яичники у женщин и семенники у мужчин, ответственные за развитие и созревание генеративных клеток и стероидогенез [1]. Общепринято, что основными регуляторами ГГГ оси являются ГнРГ и гонадотропины. При этом в последние годы получены доказательства того, что продукция ГнРГ и гонадотропинов,

а следовательно, и активность ГГГ оси контролируются большим числом других факторов, среди которых экспрессируемые гипоталамическими нейронами ксипептин, меланокортиновые пептиды и гонадотропин-ингибирующий гормон, а также синтезируемые на периферии активины, ингибины и фоллистатин. Наибольший интерес среди таких факторов представляют адипокины, которые продуцируются преимущественно жировой тканью и воздействуют на все основные компоненты ГГГ оси, включая гипоталамические нейроны, к которым они поступают, преодолевая гематоэнцефалический барьер. Если регуляторные эффекты таких наиболее изученных адипокинов, как лептин и его функциональный антагонист адипонектин, на функционирование репродуктивной системы изучены достаточно подробно [2, 3, 4], то данные в отношении роли апелина в регуляции репродуктивных функций и механизмов его действия на ГГГ ось не столь многочисленны и во многом противоречивы. В то же время уже на основе имеющихся сведений можно отнести апелин к важнейшим регуляторам мужской и женской репродуктивных систем. Настоящий обзор посвящён рассмотрению современного состояния проблемы взаимосвязи апелина и его сигнальных механизмов с одной стороны и функциональной активности ГГГ оси – с другой.

РАЗДЕЛ 1. АПЕЛИН И ЕГО ИЗОФОРМЫ

В 1998 году японские учёные выделили апелин из экстрактов желудка быка и идентифицировали ген *APLN*, кодирующий прекурсор апелина – препроапелин, содержащий 77 аминокислотных остатков [5]. В процессе сайт-специфичного гидролиза препроапелин сначала расщепляется до проапелина (55 аминокислотных остатков), из которого впоследствии генерируется несколько биологически активных форм апелина – апелин-36 (включает последовательность 42–77 препроапелина), апелин-17 (61–77), апелин-13 (Gln-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe, 65–77) и его производное – пироглутаминил-апелин-13 [5, 6]. Апелин-13 и пироглутаминил-апелин-13 имеют более высокую активность в сравнении с апелином-36, вследствие чего их рассматривают, как основные формы апелина. В пользу этого свидетельствует то, что доминирующей формой апелина в крови является пироглутаминил-апелин-13 [7]. У человека его уровень меняется в диапазоне от 7,7 до 23,3 пг/мл. Апелин-13, пироглутаминил-апелин-13 и апелин-17 взаимодействуют с каталитическим сайтом ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа, что ведёт к их расщеплению по амидной связи между С-концевыми остатками пролина и фенилаланина и вызывает их инактивацию [8]. Необходимо отметить, что для полноценного взаимодействия с рецептором необходима целостность С-концевого участка проапелина, включающего 13 аминокислотных остатков, который структурно соответствует апелину-13 [9].

Прекурсоры апелина человека, быка, крысы и мыши характеризуются высокой гомологией первичной структуры (76–95 % идентичности). В процессе хранения в везикулах и последующей секреции молекулы прекурсоров апелина соединены между собой дисульфидными связями и образуют димерные структуры [7]. При попадании в кровотоки дисульфидные связи разрушаются, димерные комплексы диссоциируют, и это обеспечивает генерацию активных форм апелина, способных эффективно взаимодействовать с рецепторами [10].

Высокий уровень экспрессии гена *APLN*, кодирующего препроапелин, отмечен в адипоцитах, причём экспрессия препроапелина возрастает в процессе их дифференцировки [11]. Важную роль в усилении экспрессии гена *APLN* играют инсулин, гормон роста и фактор- α некроза опухолей [11]. Помимо жировой ткани, экспрессия гена *APLN* выявлена в миокарде, желудке, мозге, лёгких, матке, яичниках, плаценте [9, 12, 13]. Транскрипты мРНК для препроапелина обнаружены в эндотелии мелких сосудов, пронизывающих лёгкие, селезёнку, печень, поджелудочную железу, жировую ткань [6, 14]. Все это свидетельствует об обширной «географии» синтеза апелина в организме и указывает на широкий спектр его регуляторных эффектов на физиологические и биохимические процессы. Таким образом, апелин не только гормоноподобное вещество, циркулирующее в крови, но и ауто- и паракринный фактор в целом ряде тканей-мишеней.

РАЗДЕЛ 2. СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ АПЕЛИНА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КЛЕТочНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Свои регуляторные эффекты на клетку активные формы апелина оказывают через посредство рецептора апелина APJ, кодируемого геном *APLNR* [15]. Апелиновый рецептор APJ был обнаружен ещё в 1993 году, но сначала был ошибочно отнесён к семейству рецепторов ангиотензина, что было связано с его высокой гомологией (40–50 % идентичности) по отношению к ангиотензиновому рецептору 1-го типа [16]. Рецептор APJ относится к семейству G-белок-сопряжённых рецепторов, семь раз пронизывающих плазматическую мембрану, и взаимодействует со всеми активными формами апелина, содержащими С-концевой тридекапептидный фрагмент проапелина [5, 13]. В активированном состоянии рецептор APJ взаимодействует с различными регуляторными белками, в том числе с гетеротримерными $G_{i/o}$ -белками, запуская сразу несколько внутриклеточных сигнальных каскадов (рис. 1). В пользу активации $G_{i/o}$ -белков свидетельствует то, что апелин снижает стимулированную форсколином и гормонами активность фермента аденилатциклазы в клетках, где экспрессируется рецептор APJ [5, 13, 17]. Различные изоформы апелина активируют $G_{\alpha_{11}}$ - и $G_{\alpha_{12}}$ -субъединицы $G_{i/o}$ -белков, но не влияют на активность их $G_{\alpha_{13}}$ -субъединиц. Наряду с этим апелин стимулирует ERK1/2-киназы, ключевые компоненты каскада митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК), а также фермент фосфатидилинозитол-3-киназу (ФИ-3-К) и зависимые от неё 3-фосфоинозитидные пути (рис. 1). Способность активировать ФИ-3-К и нижележащую Akt-киназу играет определяющую роль в регуляции апелином роста, дифференцировки и выживаемости клеток [17, 18].

При длительном воздействии апелина на клетки-мишени отмечается снижение чувствительности к нему всех трёх эффекторных ферментов – аденилатциклазы, ERK1/2 и ФИ-3-К, что свидетельствует о десенситизации рецепторов APJ к стимулирующему влиянию апелина. При этом укороченная форма рецептора, лишённая цитоплазматического С-концевого домена, не подвергается десенситизации при длительном воздействии апелина-13, но парадоксальным образом теряет активность при длительном воздействии апелина-36 [17]. Необходимо отметить, что в С-концевом домене большинства G-белок-сопряжённых рецепторов локализованы сайты,

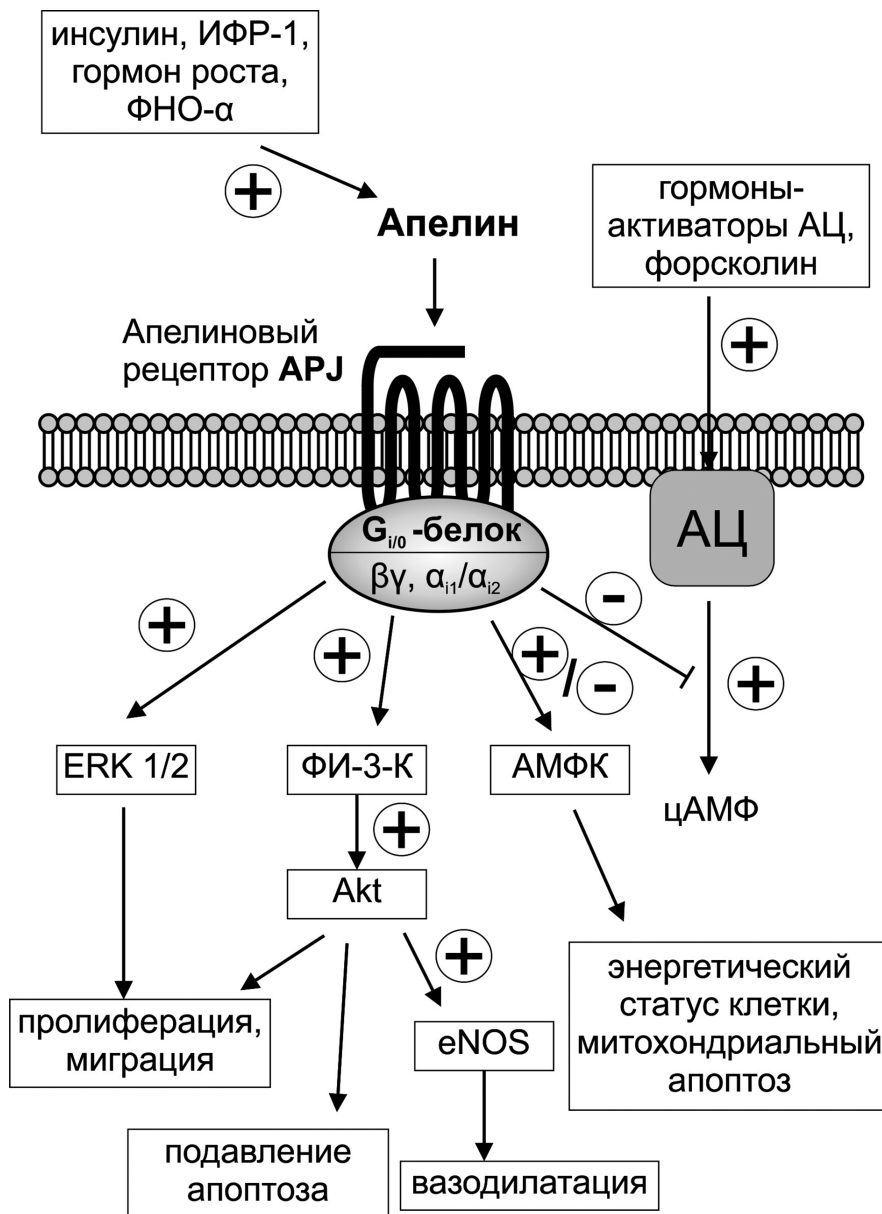


Рис. 1. Регуляция экспрессии апелина и его внутриклеточные сигнальные пути, опосредуемые через рецептор APJ, сопряжённый с G_{10} -белками: АМФК – АМФ-активируемая протеинкиназа; АЦ – гормоночувствительная аденилатциклаза; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ФИ-3-К – фосфатидилинозитол-3-киназа; ФНО-α – фактор некроза опухолей-α; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; Akt – серин/треониновая протеинкиназа Akt, активируемая 3-фосфоинозидами; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; ERK1/2 – протеинкиназа, активируемая внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase), компонент каскада митогенактивируемых протеинкиназ; G_{10} -белок, $\beta\gamma$ и α_{11}/α_{12} – гетеротримерный G_{10} -белок, состоящий из $\beta\gamma$ -димера и α_{11}/α_{12} -субъединицы.

Fig. 1. The regulation of the expression of apelin and its intracellular signaling pathways mediated through the APJ receptor coupled to G_{10} -proteins: АМФК – AMP-activated protein kinase; АЦ – hormone-sensitive adenylyl cyclase; ИФР-1 – insulin-like growth factor-1; ФИ-3-К – phosphatidylinositol-3-kinase; ФНО-α – tumor necrosis factor-α; цАМФ – cyclic adenosine monophosphate; Akt – serine/threonine protein kinase Akt, activated by 3-phosphoinositides; eNOS – endothelial NO synthase; ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinase, a component of the cascade of mitogen-activated protein kinases; G_{10} -белок, $\beta\gamma$ and α_{11}/α_{12} – heterotrimeric G_{10} -protein, consisting of the $\beta\gamma$ -dimer and α_{11}/α_{12} -subunit.

которые фосфорилируются GRK-киназами, что приводит к лиганд-опосредованному эндоцитозу рецепторов и снижению чувствительности клеток к гормонам.

Имеются веские основания полагать, что стимулирующее влияние апелина на ERK1/2-киназы осуществляется посредством $G_{\alpha_{12}}$ -субъединицы, высвобождающейся при активации G_{12} -белков [19]. Ингибирование $G_{\alpha_{12}}$ -субъединицы или экспрессия её неактивной мутантной формы предотвращали стимулирующий эффект апелина на ERK1/2-киназы. Стимулирующий эффект апелина-13

был дозозависимым, выявлялся при концентрации 10 нМ и достигал максимума при концентрации 100 нМ. При этом ни одна из активных форм апелина не влияла на другой компонент MAPK-каскада – киназу p38-MAPK [19].

Активация рецептора APJ апелином меняет содержание внутри клетки активных форм кислорода [20]. Так, в кардиомиоцитах апелин снижает окислительный стресс, вызванный обработкой перекисью водорода, причём его эффект обусловлен повышением экспрессии гена, кодирующего фермент каталазу, ключевой элемент системы

антиоксидантной защиты. Обработка мышей апелином предотвращает гипертрофические изменения в левом желудочке сердца, индуцированные повышением артериального давления. При этом отмечается повышение активности миокардиальной каталазы и снижается уровень перекисных липидов в крови, что свидетельствует об ослаблении окислительного стресса [20]. Эти данные свидетельствуют о том, что апелин может использоваться для коррекции кардиомиопатий и других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Стимуляция ФИ-3-К и ERK1/2-киназ играет важную роль в нейропротекторном эффекте апелина. Экспозиция кортикальных нейронов с апелином (1–5 нМ, 24 ч) повышала их выживаемость при воздействии индукторов апоптоза [21]. Так, апелин предотвращал вызываемое обеднённой средой повышение уровня активных форм кислорода, деполяризацию митохондрий, высвобождение цитохрома с и активацию каспазного пути. Наряду с этим он ингибировал вызываемое глутаматом повышение внутриклеточного уровня кальция и предупреждал тем самым развитие эксайтотоксичности, ведущей к гибели нейронов и нейродегенерации [21].

В нейронах апелин-13 влияет на активность АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), основного энергетического сенсора клетки, ослабляя апоптоз нервных клеток в условиях ишемии головного мозга [22] (рис. 1). Установлено, что при ишемии-реперфузии, ведущей к острой гипоксии головного мозга и окислительному стрессу, отмечается гиперактивация АМФК. При интрацеребральном введении апелина-13 за 15 мин до реперфузии стимулирующий эффект ишемии-реперфузии на активность АМФК ослабляется, уменьшается число нейронов, подвергшихся апоптозу, снижается активность проапоптотических белков Вах и каспазы-3 и повышается активность антиапоптотического белка Bcl-2. При совместном введении апелина-13 и селективного ингибитора АМФК антиапоптотический эффект апелина блокируется. Эти данные указывают на то, что нейропротекторный эффект апелина в значительной степени обусловлен его влиянием на активность АМФК [22].

АМФК является мишенью для апелина не только в ЦНС, но и в адипоцитах. На это указывает способность апелина повышать активность ацетил-СоА-карбоксилазы, одной из мишеней АМФК. Для мышей, нокаутных по гену *APLN*, были характерны сильно выраженное абдоминальное ожирение, повышение уровней свободных жирных кислот, гиперлептинемия. Введение апелина частично восстанавливало показатели липидного обмена и уровень лептина у мутантных мышей [23]. Апелин также снижал индуцированную изопротеренолом продукцию свободных жирных кислот в адипоцитах, выделенных из жировой ткани контрольных мышей, но не влиял на неё в адипоцитах, выделенных из жировой ткани мышей, нокаутных по апелиновому рецептору APJ. Ингибирующий эффект апелина на продукцию свободных жирных кислот блокировался ингибиторами АМФК. На основании этого сделан вывод о том, что АМФК играет важную роль в реализации ингибирующих эффектов апелина на липолиз в адипоцитах [23].

Экспрессия рецептора APJ продемонстрирована в мозге, яичниках, семенниках, почках, поджелудочной железе, сердце, молочной железе, а его распределение характеризуется видовой и тканевой специфичностью.

У человека наиболее высокий уровень экспрессии рецептора APJ отмечен в мозге и селезёнке, более низкий – в яичниках и плаценте, в то время как у мышей и крыс наиболее высокий уровень экспрессии рецептора APJ наблюдается в сердце [10]. Экспрессия рецептора APJ регулируется инсулином, эстрогенами, глюкокортикоидами, цАМФ, некоторыми транскрипционными факторами [24]. Показано, что эстрогены и глюкокортикоиды связываются со специфичными к ним рецепторами, локализованными в клетках, интенсивно экспрессирующих рецепторы APJ. Необходимо отметить, что индуцируемые стрессовыми воздействиями факторы усиливают экспрессию рецептора APJ в ЦНС [10].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что апелин вовлечён в регуляцию функций ЦНС, сердечно-сосудистой, выделительной и других систем организма. Но в последние годы всё большее внимание уделяют роли апелина в контроле функций нейроэндокринной и репродуктивной систем, что и является предметом обсуждения в следующих разделах.

РАЗДЕЛ 3. ЭФФЕКТЫ АПЕЛИНА НА ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ И ГИПОФИЗАРНЫЕ ЗВЕНЬЯ ГОНАДНОЙ ОСИ

Структуры мозга и, в первую очередь, гипоталамус являются основными мишенями для апелина. Апелинергические нейроны были открыты в мозге крысы ещё в 2002 году [25]. Топография их распределения в ЦНС свидетельствует о том, что апелин является важнейшей функцией нейропептидом, контролирующим когнитивные функции и активность нейроэндокринной системы. У крысы экспрессия генов, кодирующих апелин и его рецептор, продемонстрирована в преоптической области, супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса и в большом количестве в аркуатных ядрах гипоталамуса. В аркуатных ядрах количество апелина в нейронах, экспрессирующих про-опиомеланокортин (ПОМК), предшественник анорексигенных меланокортиновых пептидов, было существенно выше, чем в нейронах, экспрессирующих орексигенные факторы – агути-подобный пептид (АПП) и нейропептид Y (НПУ). В ПОМК-экспрессирующих нейронах также отмечали высокий уровень экспрессии рецептора APJ [25].

При действии на ПОМК-экспрессирующие нейроны крысы апелин-17 повышал секрецию α-меланоцитстимулирующего гормона, основного регулятора меланокортиновой системы гипоталамуса, что с учётом экспрессии апелина и его рецептора в тех же нейронах указывает на функционирование апелина в аркуатных ядрах гипоталамуса как аутокринного фактора [26]. Регуляторные эффекты апелина на АПП/НПУ-экспрессирующие нейроны и продукцию ими НПУ выражены намного слабее. Даже при длительном (10 дней) внутрибрюшинном введении крысам апелина-13 в высокой дозе 300 мкг/кг отмечалось лишь незначительное снижение уровня НПУ в крови, а уровень АПП не менялся. Парадоксально, что у крыс, обработанных апелином, на фоне активации меланокортиновой системы и снижения продукции НПУ отмечали гиперфагию и повышение массы тела. Это кажущееся несоответствие обусловлено значительным по величине повышением продукции орексигенного фактора грелина у крыс при их обработке высокими дозами апелина [27]. Имеются убедительные доказательства того, что грелин является негативным ре-

гулятором активности ГнРГ-экспрессирующих нейронов и с высокой эффективностью подавляет продукцию гонадотропинов гонадотрофами [28]. Таким образом, с одной стороны, апелин стимулирует меланокортиновую систему и ослабляет продукцию NPY , что должно было бы положительно влиять на активность ГнРГ-экспрессирующих нейронов. С другой стороны, он активирует продукцию грелина, оказывая на эти нейроны противоположное действие. Это позволило сделать вывод о том, что характер влияния апелина как на энергетический обмен, так и на гипоталамические звенья ГГГ оси в значительной степени зависит от паттерна изоформ апелина, дозы, способа и продолжительности введения препаратов, а также от метаболического и гормонального статуса экспериментальных животных [29].

Хроническое интрацеребровентрикулярное введение апелина мышам в высоких дозах стимулирует продукцию факторов воспаления в гипоталамусе, повышает уровень провоспалительного цитокина – интерлейкина- 1β – в крови и снижает расход энергии, подавляя термогенез в бурой жировой ткани, что негативно влияет на функции всех звеньев ГГГ оси [30]. Одним из эффектов при воздействии апелина на гипоталамические структуры является активация кортиколиберин-экспрессирующих нейронов, что приводит к повышению уровней АКТГ и кортикостероидов в крови [31, 32]. Активация надпочечниковой системы ослабляет активность ГнРГ-экспрессирующих нейронов и снижает продукцию ЛГ и ФСГ, как это показано при интрацеребровентрикулярном введении крысам пироглутаминил-апелина-13 [32].

Установлено также, что апелин воздействует на магноцеллюлярные и парвоцеллюлярные нейроны гипоталамуса, вырабатывающие нейропептид окситоцин. На это указывают присутствие в этих нейронах апелиновых рецепторов и совместная локализация апелина и окситоцина в 20% окситоцин-экспрессирующих нейронов [33]. Поскольку окситоцин контролирует сократительную активность матки, психоэмоциональное и сексуальное поведение, то ингибирующее влияние апелина на его продукцию является ещё одним механизмом регуляции апелином репродуктивной системы. Подавление апелином активности окситоцин-экспрессирующих нейронов у лактирующих самок крыс снижает количество производимого молочными железами молока, что указывает на роль апелина как регулятора молочного вскармливания.

Экспрессия апелина и его рецептора выявлена в переднем и заднем гипофизе, а также в промежуточных долях гипофиза крысы [24]. При этом в аденогипофизе апелин экспрессируется в гонадотрофах, кортикотрофах и соматотрофах, что указывает на тесную взаимосвязь между активностью апелиновых сигнальных путей в аденогипофизе и функционированием гонадной, соматотропной и надпочечниковой осей [25, 34]. Однако механизмы действия апелина на гонадотрофы и продукцию ими ЛГ и ФСГ в настоящее время не изучены. При этом по аналогии с лептином и адипонектином, можно предположить, что апелин, функционируя в аденогипофизе как ауто- и паракринный фактор, регулирует функциональную активность гонадотрофов и их ответ на ГнРГ.

РАЗДЕЛ 4. АПЕЛИНОВАЯ СИСТЕМА В ЯИЧНИКАХ

Апелин и рецепторы APJ обнаружены в кумулюсных и тека-клетках яичников человека, причём они представ-

лены там на различных стадиях развития фолликулов [35]. Компоненты апелиновой системы обнаружены в яичниках большинства млекопитающих. При изучении экспрессии апелина в яичниках коровы показано, что в ходе эстрального цикла он выше, чем при беременности. Наряду с этим в ходе эстрального цикла после регрессии жёлтого тела отмечается снижение экспрессии гена *APLN*. Экспрессия гена, кодирующего рецептор APJ, в яичниках коровы существенно повышалась в период с 5-го по 7-й и с 8-го по 12-й дни цикла, далее снижалась в период с 13-го по 16-й дни и в ещё большей степени – к 18-му дню цикла. Экспрессия генов, кодирующих апелин и его рецептор, в фолликулах усиливалась при повышении уровня эстрадиола выше 5 нг/мл, и это сопровождалось интенсификацией роста и созревания фолликулов. Имеются основания полагать, что апелин стимулирует ангиогенез при созревании фолликулов и в процессе формирования жёлтого тела [36]. При повышении размера фолликулов экспрессия генов *APLN* и *APLNR* в клетках гранулезы и в ооцитах повышалась, причём наибольших значений она достигала в клетках гранулезы наиболее крупных фолликулов, как это показано при изучении яичников свиньи [37, 38].

Основным регулятором экспрессии генов *APLN* и *APLNR* в клетках яичников человека является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), который характеризуется мощным пролиферативным и антиапоптотическим действием [35, 38]. При обработке культуры гранулезных клеток человека с помощью ИФР-1 значительно повышалась экспрессия гена *APLNR*. В свою очередь обработка тех же клеток апелином усиливала стимулирующий эффект ИФР-1 на синтез стероидных гормонов, и это потенцирующее действие апелина предотвращалось антагонистами рецептора APJ [35]. Потенцирующее действие апелина на ИФР-1-индуцированную стимуляцию стероидогенеза обусловлено повышением экспрессии стероидогенного фермента – 3β -гидростероиддегидрогеназы, а также активацией Akt-киназы, эффекторного компонента 3-фосфоинозитидного пути, и MAPK-каскада. В клетках яичников, полученных от женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), отмечали ослабление потенцирующего действия апелина на эффекты ИФР-1, что проливает свет на возможную роль апелиновой системы в патогенезе СПКЯ [35, 38]. Апелин не только усиливает стероидогенный эффект ИФР-1, но и сам при обработке им первичной культуры клеток яичников активирует стероидогенные ферменты и усиливает продукцию стероидных гормонов – прогестерона и эстрадиола [35]. Апелин также стимулирует пролиферацию клеток яичников, что обусловлено его активирующим эффектом на Akt- и ERK1/2-киназы, и нормализует энергетический статус фолликулярных клеток, повышая фосфорилирование в них АМФК [37].

Установлено, что апелин контролирует апоптотические процессы в гранулезных клетках яичников. Выключение гена апелинового рецептора с помощью микро-РНК повышало экспрессию факторов, стимулирующих апоптоз и воспаление, таких как Bad, Bax и Foxo3a, и снижало экспрессию антиапоптотического фактора Bcl-2 [39]. К сходному результату приводила и обработка гранулезных клеток ингибитором ФИ-3-К – соединением LY294002, что указывает на вовлечение в антиапоптотический эффект апелина 3-фосфоинозитидного пути [39]. Через посредство 3-фосфоинозитидного пути апелин

стимулирует активность эндотелиальной NO-синтазы – фермента, катализирующего синтез оксида азота (рис. 1). При формировании жёлтого тела приводит к NO-индуцированному расширению кровеносных сосудов и усилению в них кровотока и, как следствие, вызывает лютеинизацию жёлтого тела [6].

РАЗДЕЛ 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АПЕЛИНОВОЙ СИСТЕМОЙ И НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИЙ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН

СПКЯ – наиболее распространённое заболевание женской репродуктивной системы, важнейшей причиной которого является инсулиновая резистентность. Это обуславливает высокую встречаемость СПКЯ у женщин с сахарным диабетом 2-го типа, метаболическим синдромом и тяжёлыми формами абдоминального ожирения. Экспрессии генов, кодирующих апелин и его рецептор, в гранулезных клетках яичников у женщин с СПКЯ, а также уровень апелина в их фолликулярной жидкости существенно повышены в сравнении со здоровыми женщинами, что свидетельствует о вовлечении апелина и его сигнальных путей в этиологию и патогенез СПКЯ [35]. Это предполагает существование ассоциации между уровнем апелина в крови и СПКЯ. Однако данные в отношении концентрации апелина в крови женщин с СПКЯ противоречивы и указывают как на возможность её повышения, так и снижения при этой патологии [40, 41, 42, 43, 44].

Так, китайские эндокринологи показали, что женщины с СПКЯ в сочетании с ожирением имеют сильно повышенные уровни апелина, что сопровождается гиперинсулинемией, повышением уровней тестостерона и ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ [44]. Лечение метформином приводило к нормализации этих показателей, в том числе снижало уровень апелина. Польские медики обнаружили, что уровни апелина в крови женщин с СПКЯ и ожирением существенно ниже, чем у женщин с СПКЯ без ожирения, а уровень апелина отрицательно коррелирует с концентрацией ЛГ и соотношением ЛГ/ФСГ [43]. Интересно отметить, что две разных группы турецких эндокринологов получили совершенно противоположные результаты – одни показали, что женщины с СПКЯ имеют статистически значимо более высокие уровни апелина в крови [42], в то время как другие обнаружили их значительное снижение [40]. Эти расхождения, возможно, связаны с гетерогенностью выбранных для анализа групп пациентов, а также с существенными различиями в индексе массы тела и степени выраженности инсулиновой резистентности, оказывающих большое влияние на уровень циркулирующего в крови апелина и паттерн его изоформ.

Имеется тесная взаимосвязь между апелиновой системой и эндометриозом, широко распространённым гинекологическим заболеванием [45]. С помощью иммуногистохимических методов апелин был обнаружен как в эндометрии, локализованном в матке, так и в эндометрии, имеющем эктопическую внематочную локализацию. На различных стадиях развития эндометрия отмечали специфические изменения экспрессии в нём апелина, что указывает на функционирование апелина в этой ткани, как ауто- и паракринного фактора. Свои эффекты на эндометрий апелин осуществляет через посредство активации эндотелиальной NO-синтазы и NO-зависимых каскадов, влияя тем самым на пролиферацию и миграцию клеток эндотелия [45].

Повышенная экспрессия генов, кодирующих апелин и апелиновый рецептор, обнаружена в опухолях яичников. При этом экспрессия гена *APLNR* в опухолевых эпителиальных клетках яичников была выше, чем таковая в опухолевых гранулезных клетках, в то время как для гена *APLN* закономерность была обратной. Бисфенол А и его галогенпроизводные, усиливающие рост опухолей яичников, повышали экспрессию гена *APLN* и секрецию апелина клетками карциномы яичников OVCAR-3, причём секретируемый во внеклеточную среду апелин в значительной степени стимулировал рост этих клеток [46]. Необходимо отметить, что апелин стимулирует миграцию опухолевых клеток и их рост при других формах рака [47], вследствие чего антагонисты апелина могут рассматриваться как прототипы лекарственных препаратов для лечения опухолей различной природы и локализации, в том числе рака яичников. С другой стороны, при использовании агонистов апелина необходимо учитывать их стимулирующее влияние на онкогенез и метастазирование.

РАЗДЕЛ 6. АПЕЛИН И МУЖСКАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

В отношении участия апелина в регуляции функций семенников и мужской репродуктивной системы сведения ограничены. В 2015 г. группой турецких учёных было изучено влияние интрацеребрально вводимого самцам крыс апелина на функциональное состояние их ГГГ оси [48]. Показано, что введение апелина-13 в желудочки мозга в дозах 1 и 10 нмоль снижало уровень ЛГ в крови животных, но не влияло на уровень у них ФСГ. При введении 1 нмоль апелина уровень тестостерона в крови менялся слабо, в то время как в более высокой дозе апелин его заметно снижал. При этом существенного влияния на морфологию семявыносящих канальцев и ультраструктуру клеток Лейдига, а также на качество спермограмм обе дозы апелина не оказывали. Основываясь на этих результатах, авторы сделали вывод о негативной регуляции апелином-13 ГГГ оси у самцов крыс, но без существенного влияния на гистологическую структуру семенников и процесс сперматогенеза [48]. В дальнейшем той же группой было изучено внутрибрюшинное введение самцам крыс Wistar-Albino апелина-13 в суточных дозах 1, 5 и 50 мкг/кг в течение 14 дней [49]. Такая обработка статистически значимо снижала уровни тестостерона и ЛГ, приводила к повышению массы тела, гиперфагии, повышала уровни атерогенного холестерина и индекс атерогенности. Эти данные свидетельствуют о том, что длительное внутрибрюшинное введение апелина-13 самцам крыс, индуцируя ожирение и дислипидемию, снижает продукцию основных гормонов ГГГ оси – ЛГ и тестостерона [49].

Вопрос о непосредственном воздействии апелина на тестикулярную ткань не решён, поскольку в ряде работ показано, что экспрессия рецептора апелина в семенниках человека и грызунов либо отсутствует, либо находится на относительно низком уровне [50, 51]. В то же время сам апелин экспрессируется в семенниках, как это показано для клеток Лейдига человека и крысы [13, 50]. Остаётся открытым вопрос о соотношении в семенниках пула апелина, поступающего из кровотока через гематотестикулярный барьер, и пула этого адипокина, синтезируемого в тестикулярных клетках *de novo*.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные указывают на вовлечение апелина в регуляцию мужской ГГГ оси на гипоталамическом уровне, в то время как способность апелина непосредственно влиять на семенники требует дальнейших исследований. В этой связи необходимо отметить, что ещё сравнительно недавно ставилось под сомнение регуляторное воздействие лептина и адипонектина на пролиферацию и дифференцировку тестикулярных клеток, синтез ими стероидных гормонов и процесс сперматогенеза, но в настоящее время такая регуляция считается доказанной и функционально важной [2, 3, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из важнейших представителей семейства адипокинов у человека и других млекопитающих является апелин, значительная часть пула которого продуцируется жировой тканью. В процессе синтеза из предшественника проапелина генерируется несколько изоформ апелина, которые различаются по длине полипептидной цепи и специфической биологической активности. Все они активируют апелиновый рецептор, функционально сопряжённый с гетеротримерными $G_{i/o}$ -белками, через которые осуществляется регуляция внутриклеточных сигнальных каскадов, вовлечённых в контроль пролиферации, энергетического обмена, апоптоза и других клеточных процессов. В последние годы получены убедительные доказательства того, что апелин способен регулировать репродуктивную систему, причём его действие реализуется на всех уровнях ГГГ оси. Молекулярной основой этого является экспрессия апелина и его рецептора в гипоталамусе, гипофизе, гонадах. Действуя на уровне гипоталамуса, апелин меняет активность меланокортиновой и грелиновой систем и тем самым влияет на активность ГнРГ-экспрессирующих нейронов и секрецию ими ГнРГ. В яичниках апелин контролирует процессы роста и созревания фолликулов, стимулирует ангиогенез, влияет на стероидогенную активность фолликулярных клеток, модулирует стероидогенные эффекты других гормональных агентов, в первую очередь ИФР-1. Различные изоформы апелина вовлечены в развитие таких широко распространённых заболеваний женской репродуктивной системы, как СПКЯ, эндометриоз, карцинома яичников. Данные в отношении регуляции апелином мужской репродуктивной системы немногочисленны и ограничиваются, в основном, экспериментальными исследованиями, демонстрирующими участие апелина в регуляции мужской ГГГ оси на гипоталамическом уровне.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и ДНТ (грант № 18-515-45004 ИНД_а) и частично госзадания АААА-А18-118012290427-7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шпаков А.О. *Регуляция и молекулярные механизмы функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси*. СПб: Изд-во Политехнического университета; 2017.
2. Roa J. Role of GnRH neurons and their neuronal afferents as key integrators between food intake regulatory

signals and the control of reproduction. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 518046. doi: 10.1155/2013/518046

3. Roumaud P, Martin L. Roles of leptin, adiponectin and resistin in the transcriptional regulation of steroidogenic genes contributing to decreased Leydig cells function in obesity. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015; 24(1): 25-45. doi: 10.1515/hmbci-2015-0046

4. Shpakov AO, Ryzhov JuR, Bakhtuykov AA, Derkach KV. The regulation of the male hypothalamic-pituitary-gonadal axis and testosterone production by adipokines. In: Estrada M. (ed.). *Advances in Testosterone Action*. Rijeka, Croatia: IntechOpen; 2018: 25-57. doi: 10.5772/intechopen.76321

5. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1998; 251 (2): 471-476. doi: 10.1006/bbrc.1998.9489

6. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*. 2001; 99(2-3): 87-92. doi: 10.1016/s0167-0115(01)00236-1

7. Zhen EY, Higgs RE, Gutierrez JA. Pyroglutamyl apelin-13 identified as the major apelin isoform in human plasma. *Anal Biochem*. 2013; 442(1): 1-9. doi: 10.1016/j.ab.2013.07.006.

8. Wang W, McKinnie SMK, Farhan M, Paul M, McDonald T, McLean B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 metabolizes and partially inactivates pyr-apelin-13 and apelin-17: physiological effects in the cardiovascular system. *Hypertension*. 2016; 68(2): 365-377. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06892

9. Gerbier R, Leroux V, Couvineau P, Alvear-Perez R, Maigret B, Llorens-Cortes C, et al. New structural insights into the apelin receptor: identification of key residues for apelin binding. *FASEB J*. 2015; 29(1): 314-322. doi: 10.1096/fj.14-256339

10. O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol*. 2013; 219(1): R13-R35. doi: 10.1530/JOE-13-0227

11. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005; 146(4): 1764-1771. doi: 10.1210/en.2004-1427

12. De Falco M, De Luca L, Onori N, Cavallotti I, Artigiano F, Esposito V, et al. Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo*. 2002; 16(5): 333-336.

13. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrums. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1452(1): 25-35. doi: 10.1016/S0167-4889(99)00114-7

14. De Falco M, Fedele V, Russo T, Virgilio F, Sciarillo R, Leone S, et al. Distribution of apelin, the endogenous ligand of the APJ receptor, in the lizard *Podarcis sicula*. *J Mol Histol*. 2004; 35(5): 521-527. doi: 10.1007/s10735-004-1247-1

15. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. *Pharmacol Rev*. 2010; 62: 331-342. doi: 10.1124/pr.110.002949

16. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL, et al. A human gene that shows identity with

the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*. 1993; 136(1-2): 355-360. doi: 10.1016/0378-1119(93)90495-O

17. Masri B, Morin N, Pedeberrade L, Knibiehler B, Audigier Y. The apelin receptor is coupled to G₁₁ or G₁₂ protein and is differentially desensitized by apelin fragments. *J Biol Chem*. 2006; 281(27): 18317-18326. doi: 10.1074/jbc.M600606200

18. Kurowska P, Barbe A, Różycka M, Chmielińska J, Dupont J, Rak A. Apelin in reproductive physiology and pathology of different species: a critical review. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 9170480. doi: 10.1155/2018/9170480

19. Bai B, Tang J, Liu H, Chen J, Li Y, Song W. Apelin-13 induces ERK1/2 but not p38 MAPK activation through coupling of the human apelin receptor to the G₁₂ pathway. *Acta Biochim Biophys Sinica*. 2008; 40(4): 311-318. doi: 10.1111/j.1745-7270.2008.00403.x

20. Foussal C, Lairez O, Calise D, Pathak A, Guilbeau-Frugier C, Valet P, et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Lett*. 2010; 584(11): 2363-2370. doi: 10.1016/j.febslet.2010.04.025

21. Zeng XJ, Yu SP, Zhang L, Wei L. Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons. *Exp Cell Res*. 2010; 316(11): 1773-1783. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.02.005

22. Yang Y, Zhang XJ, Li LT, Cui HY, Zhang C, Zhu CH, et al. Apelin-13 protects against apoptosis by activating AMP-activated protein kinase pathway in ischemia stroke. *Peptides*. 2016; 75: 96-100. doi: 10.1016/j.peptides.2015.11.002

23. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. Apelin decreases lipolysis via G_q, G_r, and AMPK-dependent mechanisms. *Endocrinology*. 2011; 152(1): 59-68. doi: 10.1210/en.2010-0576

24. O'Carroll AM, Lolait SJ, Howell GM. Transcriptional regulation of the rat apelin receptor gene: promoter cloning and identification of an Sp1 site necessary for promoter activity. *J Mol Endocrinol*. 2006; 36(1): 221-235. doi: 10.1677/jme.1.01927

25. Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. *Neuroscience*. 2002; 113(3): 653-662. doi: 10.1016/S0306-4522(02)00192-6

26. Reaux-Le Goazigo A, Bodineau L, De Mota N, Jean-del L, Chartrel N, Knauf C, et al. Apelin and the proopiomelanocortin system: a new regulatory pathway of hypothalamic α-MSH release. *Am J Physiol*. 2011; 301(5): E955-E966. doi: 10.1152/ajpendo.00090.2011

27. Saral S, Alkanat M, Sumer A, Canpolat S. Apelin-13 increased food intake with serum ghrelin and leptin levels in male rats. *Bratisl Lek Listy*. 2018; 119(1): 47-53. doi: 10.4149/BLL_2018_010

28. Celik O, Celik N, Aydin S, Aygun BK, Haberal ET, Kuloğlu T, et al. Ghrelin action on GnRH neurons and pituitary gonadotropes might be mediated by GnIH-GPR147 system. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016; 25(2): 121-128. doi: 10.1515/hmbci-2015-0050

29. Ferrante C, Orlando G, Recinella L, Leone S, Chiavaroli A, Di Nisio C, et al. Central apelin 13 administration modulates hypothalamic control of feeding. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016; 30(3): 883-888.

30. Drougard A, Fournel A, Marlin A, Meunier E, Abot A, Bautzova T, et al. Central chronic apelin infusion decreases energy expenditure and thermogenesis in mice. *Sci Rep*. 2016; 6: 31849. doi: 10.1038/srep31849

31. Newson MJF, Pope GR, Roberts EM, Lolait SJ, O'Carroll AM. Stress-dependent and gender-specific neuroregulatory roles of the apelin receptor in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute stress. *J Endocrinol*. 2013; 216(1): 99-109. doi: 10.1530/JOE-12-0375

32. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 291(5): 1208-1212. doi: 10.1006/bbrc.2002.6575

33. Bodineau L, Taveau C, Lê Quan Sang HH, Osterstock G, Queguiner I, Moos F, et al. Data supporting a new physiological role for brain apelin in the regulation of hypothalamic oxytocin neurons in lactating rats. *Endocrinology*. 2011; 152(9): 3492-3503. doi: 10.1210/en.2011-0206

34. Newson MJF, Roberts EM, Pope GR, Lolait SJ, O'Carroll AM. The effects of apelin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis neuroendocrine function are mediated through corticotrophin-releasing factor- and vasopressin-dependent mechanisms. *J Endocrinol*. 2009; 202(1): 123-129. doi: 10.1677/JOE-09-0093

35. Roche J, Ramé C, Reverchon M, Mellouk N, Cornuau M, Guerif F, et al. Apelin (APLN) and apelin receptor (APLNR) in human ovary: expression, signaling, and regulation of steroidogenesis in primary human luteinized granulosa cells. *Biol Reprod*. 2016; 95(5): 104. doi: 10.1095/biolreprod.116.141754

36. Schilffarth S, Antoni B, Schams D, Meyer HH, Berisha B. The expression of apelin and its receptor APJ during different physiological stages in the bovine ovary. *Int J Biol Sci*. 2009; 5(4): 344-350. doi: 10.7150/ijbs.5.344

37. Rak A, Drwal E, Rame C, Knapczyk-Stwora K, Słomczyńska M, Dupont J, et al. Expression of apelin and apelin receptor (APJ) in porcine ovarian follicles and in vitro effect of apelin on steroidogenesis and proliferation through APJ activation and different signaling pathways. *Theriogenology*. 2017; 96: 126-135. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.04.014

38. Roche J, Ramé C, Reverchon M, Mellouk N, Rak A, Froment P, et al. Apelin (APLN) regulates progesterone secretion and oocyte maturation in bovine ovarian cells. *Reproduction*. 2017; 153(5): 589-603. doi: 10.1530/REP-16-0677

39. Shuang L, Jidong W, Hongjuan P, Zhenwei Y. Effects of apelin on proliferation and apoptosis in rat ovarian granulosa cells. *Clin Exp Obst Gynecol*. 2016; 43(3): 409-413.

40. Altinkaya SÖ, Nergiz S, Küçük M, Yüksel H. Apelin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*. 2014; 176: 168-172. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.022

41. Chang CY, Tsai YC, Lee CH, Chan TF, Wang SH, Su JH. Lower serum apelin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fert Steril*. 2011; 95(8): 2520-2523. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.044

42. Gören K, Sağsöz N, Noyan V, Yücel A, Cağlayan O, Bostancı MS. Plasma apelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Turk Germ Gynecol Assoc*. 2012; 13(1): 27-31. doi: 10.5152/jtgga.2011.74

43. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Nylec M, Owczarek A, Szanecki W, Skałba P, et al. Circulating apelin level in relation to nutritional status in polycystic ovary syndrome and its association with metabolic and hormonal disturbances. *Clin Endocrinol*. 2013; 79(2): 238-242. doi: 10.1111/cen.12120

44. Sun X, Wu X, Zhou Y, Yu X, Zhang W. Evaluation of apelin and insulin resistance in patients with PCOS and therapeutic effect of drospirenone-ethinylestradiol plus metformin. *Med Sci Monitor*. 2015; 21: 2547-2552. doi: 10.12659/MSM.894926

45. Ozkan ZS, Cilgin H, Simsek M, Cobanoglu B, Ilhan N. Investigation of apelin expression in endometriosis. *J Reprod Infert*. 2013; 14(2): 50-55.

46. Hoffmann M, Fiedor E, Ptak A. Bisphenol A and its derivatives tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A induce apelin expression and secretion in ovarian cancer cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. *Toxicol Lett*. 2017; 269: 15-22. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.01.006

47. Picault FX, Chaves-Almagro C, Progetti F, Prats H, Masri B, Audigier Y. Tumour co-expression of apelin and its receptor is the basis of an autocrine loop involved in the growth of colon adenocarcinomas. *Eur J Cancer*. 2014; 50(3): 663-674. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.017

48. Sandal S, Tekin S, Seker FB, Beytur A, Vardi N, Colak C, et al. The effects of intracerebroventricular infusion of apelin-13 on reproductive function in male rats. *Neurosci Lett*. 2015; 602: 133-138. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.059

49. Tekin S, Erden Y, Sandal S, Etem Onalan E, Ozyalin F, Ozen H, et al. Effects of apelin on reproductive functions: relationship with feeding behavior and energy metabolism. *Arch Physiol Biochem*. 2017; 123(1): 9-15. doi: 10.1080/13813455.2016.1211709

50. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem*. 2003; 84(5): 1162-1172. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01587.x

51. Pope GR, Roberts EM, Lolait SJ, O'Carroll AM. Central and peripheral apelin receptor distribution in the mouse: species differences with rat. *Peptides*. 2012; 33(1): 139-148. doi: 10.1016/j.peptides.2011.12.005

REFERENCES

1. Shpakov AO. The regulation and molecular mechanisms of functioning of the hypothalamo-pituitary-gonad axis. Sankt-Peterburg; 2017: 284. (In Russ.)

2. Roa J. Role of GnRH neurons and their neuronal afferents as key integrators between food intake regulatory signals and the control of reproduction. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 518046. doi: 10.1155/2013/518046

3. Roumaud P, Martin L. Roles of leptin, adiponectin and resistin in the transcriptional regulation of steroidogenic genes contributing to decreased Leydig cells function in obesity. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015; 24(1): 25-45. doi: 10.1515/hmbci-2015-0046

4. Shpakov AO, Ryzhov JuR, Bakhtyukov AA, Derkach KV. The regulation of the male hypothalamic-pituitary-gonadal axis and testosterone production by adipokines. In: Estrada M. (ed.). *Advances in Testosterone Action*. Rijeka, Croatia: IntechOpen; 2018: 25-57. doi: 10.5772/intechopen.76321

5. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 251 (2): 471-476. doi: 10.1006/bbrc.1998.9489

6. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pres-

sure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*. 2001; 99(2-3): 87-92. doi: 10.1016/s0167-0115(01)00236-1

7. Zhen EY, Higgs RE, Gutierrez JA. Pyroglutamyl apelin-13 identified as the major apelin isoform in human plasma. *Anal Biochem*. 2013; 442(1): 1-9. doi: 10.1016/j.ab.2013.07.006.

8. Wang W, McKinnie SMK, Farhan M, Paul M, McDonald T, McLean B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 metabolizes and partially inactivates pyr-apelin-13 and apelin-17: physiological effects in the cardiovascular system. *Hypertension*. 2016; 68(2): 365-377. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06892

9. Gerbier R, Leroux V, Couvineau P, Alvear-Perez R, Maigret B, Llorens-Cortes C, et al. New structural insights into the apelin receptor: identification of key residues for apelin binding. *FASEB J*. 2015; 29(1): 314-322. doi: 10.1096/fj.14-256339

10. O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol*. 2013; 219(1): R13-R35. doi: 10.1530/JOE-13-0227

11. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005; 146(4): 1764-1771. doi: 10.1210/en.2004-1427

12. De Falco M, De Luca L, Onori N, Cavallotti I, Artigiano F, Esposito V, et al. Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo*. 2002; 16(5): 333-336.

13. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrums. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1452(1): 25-35. doi: 10.1016/S0167-4889(99)00114-7

14. De Falco M, Fedele V, Russo T, Virgilio F, Sciarillo R, Leone S, et al. Distribution of apelin, the endogenous ligand of the APJ receptor, in the lizard *Podarcis sicula*. *J Mol Histol*. 2004; 35(5): 521-527. doi: 10.1007/s10735-004-1247-1

15. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. *Pharmacol Rev*. 2010; 62: 331-342. doi: 10.1124/pr.110.002949

16. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*. 1993; 136(1-2): 355-360. doi: 10.1016/0378-1119(93)90495-O

17. Masri B, Morin N, Pedebnarde L, Knibiehler B, Audigier Y. The apelin receptor is coupled to G₁₁ or G₁₂ protein and is differentially desensitized by apelin fragments. *J Biol Chem*. 2006; 281(27): 18317-18326. doi: 10.1074/jbc.M600606200

18. Kurowska P, Barbe A, Różycka M, Chmielińska J, Dupont J, Rak A. Apelin in reproductive physiology and pathology of different species: a critical review. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 9170480. doi: 10.1155/2018/9170480

19. Bai B, Tang J, Liu H, Chen J, Li Y, Song W. Apelin-13 induces ERK1/2 but not p38 MAPK activation through coupling of the human apelin receptor to the G₁₂ pathway. *Acta Biochim Biophys Sinica*. 2008; 40(4): 311-318. doi: 10.1111/j.1745-7270.2008.00403.x

20. Foussal C, Lairez O, Calise D, Pathak A, Guilbeau-Frugier C, Valet P, et al. Activation of catalase by apelin prevents

oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Lett.* 2010; 584(11): 2363-2370. doi: 10.1016/j.febslet.2010.04.025

21. Zeng XJ, Yu SP, Zhang L, Wei L. Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons. *Exp Cell Res.* 2010; 316(11): 1773-1783. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.02.005

22. Yang Y, Zhang XJ, Li LT, Cui HY, Zhang C, Zhu CH, et al. Apelin-13 protects against apoptosis by activating AMP-activated protein kinase pathway in ischemia stroke. *Peptides.* 2016; 75: 96-100. doi: 10.1016/j.peptides.2015.11.002

23. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. Apelin decreases lipolysis via G_q , G_i , and AMPK-dependent mechanisms. *Endocrinology.* 2011; 152(1): 59-68. doi: 10.1210/en.2010-0576

24. O'Carroll AM, Lolait SJ, Howell GM. Transcriptional regulation of the rat apelin receptor gene: promoter cloning and identification of an Sp1 site necessary for promoter activity. *J Mol Endocrinol.* 2006; 36(1): 221-235. doi: 10.1677/jme.1.01927

25. Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. *Neuroscience.* 2002; 113(3): 653-662. doi: 10.1016/S0306-4522(02)00192-6

26. Reaux-Le Goazigo A, Bodineau L, De Mota N, Jean-del L, Chartrel N, Knauf C, et al. Apelin and the proopiomelanocortin system: a new regulatory pathway of hypothalamic α -MSH release. *Am J Physiol.* 2011; 301(5): E955-E966. doi: 10.1152/ajpendo.00090.2011

27. Saral S, Alkanat M, Sumer A, Canpolat S. Apelin-13 increased food intake with serum ghrelin and leptin levels in male rats. *Bratisl Lek Listy.* 2018; 119(1): 47-53. doi: 10.4149/BLL_2018_010

28. Celik O, Celik N, Aydin S, Aygun BK, Haberal ET, Kuloğlu T, et al. Ghrelin action on GnRH neurons and pituitary gonadotropes might be mediated by GnIH-GPR147 system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016; 25(2): 121-128. doi: 10.1515/hmbci-2015-0050

29. Ferrante C, Orlando G, Recinella L, Leone S, Chiavaroli A, Di Nisio C, et al. Central apelin 13 administration modulates hypothalamic control of feeding. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016; 30(3): 883-888.

30. Drougard A, Fournel A, Marlin A, Meunier E, Abot A, Bautzova T, et al. Central chronic apelin infusion decreases energy expenditure and thermogenesis in mice. *Sci Rep.* 2016; 6: 31849. doi: 10.1038/srep31849

31. Newson MJF, Pope GR, Roberts EM, Lolait SJ, O'Carroll AM. Stress-dependent and gender-specific neuroregulatory roles of the apelin receptor in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute stress. *J Endocrinol.* 2013; 216(1): 99-109. doi: 10.1530/JOE-12-0375

32. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillo W, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 291(5): 1208-1212. doi: 10.1006/bbrc.2002.6575

33. Bodineau L, Taveau C, Lê Quan Sang HH, Osterstock G, Queguiner I, Moos F, et al. Data supporting a new physiological role for brain apelin in the regulation of hypothalamic oxytocin neurons in lactating rats. *Endocrinology.* 2011; 152(9): 3492-3503. doi: 10.1210/en.2011-0206

34. Newson MJF, Roberts EM, Pope GR, Lolait SJ, O'Carroll AM. The effects of apelin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis neuroendocrine function are mediated through

corticotrophin-releasing factor- and vasopressin-dependent mechanisms. *J Endocrinol.* 2009; 202(1): 123-129. doi: 10.1677/JOE-09-0093.

35. Roche J, Ramé C, Reverchon M, Mellouk N, Cornuau M, Guerif F, et al. Apelin (APLN) and apelin receptor (APLNR) in human ovary: expression, signaling, and regulation of steroidogenesis in primary human luteinized granulosa cells. *Biol Reprod.* 2016; 95(5): 104. doi: 10.1095/biolreprod.116.141754

36. Schilffarth S, Antoni B, Schams D, Meyer HH, Berisha B. The expression of apelin and its receptor APJ during different physiological stages in the bovine ovary. *Int J Biol Sci.* 2009; 5(4): 344-350. doi: 10.7150/ijbs.5.344.

37. Rak A, Drwal E, Rame C, Knapczyk-Stwora K, Słomczyńska M, Dupont J, et al. Expression of apelin and apelin receptor (APJ) in porcine ovarian follicles and in vitro effect of apelin on steroidogenesis and proliferation through APJ activation and different signaling pathways. *Theriogenology.* 2017; 96: 126-135. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.04.014.

38. Roche J, Ramé C, Reverchon M, Mellouk N, Rak A, Froment P, et al. Apelin (APLN) regulates progesterone secretion and oocyte maturation in bovine ovarian cells. *Reproduction.* 2017; 153(5): 589-603. doi: 10.1530/REP-16-0677

39. Shuang L, Jidong W, Hongjuan P, Zhenwei Y. Effects of apelin on proliferation and apoptosis in rat ovarian granulosa cells. *Clin Exp Obst Gynecol.* 2016; 43(3): 409-413.

40. Altinkaya SÖ, Nergiz S, Küçük M, Yüksel H. Apelin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2014; 176: 168-172. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.022

41. Chang CY, Tsai YC, Lee CH, Chan TF, Wang SH, Su JH. Lower serum apelin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fert Steril.* 2011; 95(8): 2520-2523. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.044

42. Gören K, Sağsöz N, Noyan V, Yücel A, Cağlayan O, Bostancı MS. Plasma apelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Turk Germ Gynecol Assoc.* 2012; 13(1): 27-31. doi: 10.5152/jtgga.2011.74

43. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Nylec M, Owczarek A, Szanecki W, Skalba P, et al. Circulating apelin level in relation to nutritional status in polycystic ovary syndrome and its association with metabolic and hormonal disturbances. *Clin Endocrinol.* 2013; 79(2): 238-242. doi: 10.1111/cen.12120

44. Sun X, Wu X, Zhou Y, Yu X, Zhang W. Evaluation of apelin and insulin resistance in patients with PCOS and therapeutic effect of drospirenone-ethinylestradiol plus metformin. *Med Sci Monitor.* 2015; 21: 2547-2552. doi: 10.12659/MSM.894926

45. Ozkan ZS, Cilgin H, Simsek M, Cobanoglu B, Ilhan N. Investigation of apelin expression in endometriosis. *J Reprod Infert.* 2013; 14(2): 50-55.

46. Hoffmann M, Fiedor E, Ptak A. Bisphenol A and its derivatives tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A induce apelin expression and secretion in ovarian cancer cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. *Toxicol Lett.* 2017; 269: 15-22. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.01.006

47. Picault FX, Chaves-Almagro C, Progetti F, Prats H, Masri B, Audigier Y. Tumour co-expression of apelin and its

receptor is the basis of an autocrine loop involved in the growth of colon adenocarcinomas. *Eur J Cancer*. 2014; 50(3): 663-674. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.017

48. Sandal S, Tekin S, Seker FB, Beytur A, Vardi N, Colak C, et al. The effects of intracerebroventricular infusion of apelin-13 on reproductive function in male rats. *Neurosci Lett*. 2015; 602: 133-138. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.059

49. Tekin S, Erden Y, Sandal S, Etem Onalan E, Ozyalin F, Ozen H, et al. Effects of apelin on reproductive functions: relationship with feeding behavior and energy

metabolism. *Arch Physiol Biochem*. 2017; 123(1): 9-15. doi: 10.1080/13813455.2016.1211709

50. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem*. 2003; 84(5): 1162-1172. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01587.x

51. Pope GR, Roberts EM, Lolait SJ, O'Carroll AM. Central and peripheral apelin receptor distribution in the mouse: species differences with rat. *Peptides*. 2012; 33(1): 139-148. doi: 10.1016/j.peptides.2011.12.005

Сведения об авторах

Шпаков Александр Олегович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, e-mail: alex_shpakov@list.ru; http://orcid.org/0000-0002-4293-3162; SCOPUS ID: 35231150500, РИНЦ SPIN-код: 6335-8311, Author ID: 87662

Деркач Кира Викторовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, e-mail: derkach_k@list.ru; http://orcid.org/0000-0001-6555-9540; SCOPUS ID: 6603743572; РИНЦ SPIN-код: 6925-1558; Author ID: 83183

Information about the authors

Aleksandr O. Shpakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, e-mail: alex_shpakov@list.ru; http://orcid.org/0000-0002-4293-3162; SCOPUS ID: 35231150500, RSCI SPIN Code: 6335-8311, Author ID: 87662

Kira V. Derkach – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, e-mail: derkach_k@list.ru; http://orcid.org/0000-0001-6555-9540; SCOPUS ID: 6603743572; RSCI SPIN Code: 6925-1558; Author ID: 83183

Статья получена: 28.01.2019. Статья принята: 17.04.2019. Статья опубликована: 26.06.2019.
Received: 28.01.2019. Accepted: 17.04.2019. Published: 26.06.2019.