

## РОЛЬ СИСТЕМЫ АПЕЛИН/APJ В РЕГУЛЯЦИИ ВОДНОГО ОБМЕНА



© Х.Р. Фаргиева\*, Р.М. Гусейнова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, РФ

Водный баланс в организме достигается путем уравнивания почечных и непочечных потерь воды с соответствующим ее потреблением. Он находится под контролем как центральной нервной системы, которая интегрирует множество параметров водно-электролитного баланса в организме, в том числе индуцирует важные приспособительные поведенческие реакции, так и трех гормональных систем: вазопрессинергической, ренин-ангиотензин-альдостероновой и апинергической. Множество исследований посвящено регуляции водно-электролитного обмена. Однако до сих пор этот процесс остается достаточно сложным для понимания, тем более что со временем открывается все больше его регуляторов. Одним из них является гормон апин — эндогенный лиганд к рецептору APJ. Как известно, рецептор интенсивно экспрессируется во многих органах, таких как головной мозг, сердце, печень и почки, легкие и оказывает разнонаправленные эффекты.

В данном обзоре литературы подробно обсуждаются основные характеристики и особенности регуляции вышеобозначенных систем применительно к водно-электролитному обмену, а также вопросы межсистемного взаимодействия и модулирования эффектов апина.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** АДГ; вазопрессин; РААС; апин; APJ; апинергическая система; диурез.

### THE ROLE OF THE APELIN/APJ SYSTEM IN WATER HOMEOSTASIS REGULATION

© Khava R. Fargieva\*, Raisat M. Guseinova, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Water balance in the body is achieved by balancing renal and non-renal water losses with corresponding water intake. It is under the control of both the central nervous system, which integrates many parameters of water and electrolyte balance in the body, including inducing important adaptive behavioral responses, and three hormonal systems: vasopressinergic, renin-angiotensin-aldosterone and apelinergic. A lot of research is devoted to the regulation of water-electrolyte metabolism. However, this process is still quite difficult to understand, especially since more and more of its regulators are being discovered over time. One of them is the hormone apelin, an endogenous ligand for the APJ receptor. As is known, the receptor is highly expressed in many organs, such as the brain, heart, liver and kidneys, lungs, and has multidirectional effects. This literature review discusses the main characteristics and features of the regulation of these systems in relation to water-electrolyte metabolism, as well as issues of intersystem interaction and modulation of the effects of apelin.

**KEYWORDS:** ADH; vasopressin; RAAS; apelin; APJ; apelinergic system; diuresis.

#### ВВЕДЕНИЕ

Вода — начальный и конечный продукт множества биохимических реакций. Она служит растворителем, транспортным средством, теплоизолятором и охладителем. Вода присутствует в клетках в виде внутриклеточной жидкости и окружает клетки внеклеточно, через лимфатическую систему и поток крови способствует движению питательных веществ, гормонов, кислорода и антител. Водный баланс в организме достигается путем уравнивания почечных и непочечных потерь воды с соответствующим ее потреблением. Центральная нервная система (ЦНС) интегрирует множество параметров водно-электролитного баланса в организме, в том числе индуцирует важные приспособительные поведенческие реакции. Так, при увеличении концентрации электролитов и гиповолемии появляется чувство жажды, а при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК) оно уменьшается [1]. Мно-

жество исследований посвящено регуляции водно-электролитного обмена. Однако до сих пор этот процесс остается достаточно сложным для понимания, тем более что со временем открывается все больше его регуляторов. Одним из них является гормон апин, эндокринное действие которого, как показывают исследования, на различных уровнях противоположно хорошо известным факторам поддержания этого обмена.

#### РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНОГО ОБМЕНА

##### Вазопрессинергическая система

Вазопрессин (*син.* — антидиуретический гормон, АДГ) и окситоцин — это нонапептиды, состоящие из 6-аминокислотного кольца с цистеин-цистеиновым мостиком и 3-аминокислотного хвоста. У всех млекопитающих имеются аргинин-вазопрессин и окситоцин, за исключением свиней и некоторых других животных, у которых лизин

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



замещает аргинин в положении 8 вазопрессина. Именно поэтому в литературе часто встречается уточненное название у человека — аргинин-вазопрессин [2, 3]. Гены, отвечающие за выработку этих гормонов, находятся на 20-й хромосоме, но их транскрипция происходит в противоположных направлениях. Гормоны синтезируются как часть молекулы-предшественника, состоящей из нонапептида (АДГ или окситоцина) и гормонспецифичного нейрофизина, а также гликопептида [4]. Основным регулятором экскреции воды в почках и поддержания водно-электролитного баланса у человека является АДГ. Окситоцин выполняет эту функцию у различных видов живых организмов, а у человека ввиду структурной схожести также способен в больших концентрациях воздействовать на рецепторы к АДГ [5]. АДГ синтезируется в нейросекреторных клетках, крупноклеточных нейронах, расположенных в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и транспортируется по аксонам к задней доле гипофиза, где накапливается и поступает в системный кровоток. Секреция АДГ находится под влиянием широкого спектра раздражителей, которые могут иметь стимулирующие и тормозящие эффекты (табл. 1).

Физиологическая регуляция синтеза и секреции АДГ включает две системы: осмотическую и давление/ОЦК. Исторически считалось, что существует два гормона — АДГ и еще один вазопрессорный гормон. Можно утверждать, что это отдельные регуляторные системы на уровне рецепторов и конечных органов, ответственных за биологический ответ, так как рецепторы к вазопрессину 1 типа ( $V_{1a}$ ) на кровеносных сосудах отличаются от  $V_2$ -рецепторов на эпителии собирательной трубки почки [4].

У человека артериальное давление (АД) и ОЦК в значительной степени регулируются содержанием натрия в организме, которое находится под контролем ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Следовательно, патология нейрогипофиза в первую очередь выражается в отклонениях осмоляльности, вызванных потерей воды или избытком натрия, а в большинстве случаев их сочета-

нием с сравнительно большим вкладом недостатка воды. При небольшом снижении осмоляльности крови происходит параллельное снижение секреции АДГ, а при увеличении — соответствующая стимуляция секреции этого гормона. Регуляция же ОЦК и АД значительно сложнее. Она включает влияние на секрецию АДГ афферентных влияний от барорецепторов высокого давления дуги аорты и сонных артерий, барорецепторов низкого давления в предсердиях и легочной венозной системе, ингибирование и/или модификацию от других сопутствующих симпатических афферентаций в систему [6].

Предполагается, что барорецепторы и рецепторы объема подавляют секрецию АДГ в крупноклеточных нейронах и уменьшение этого тонического ингибирования приводит к высвобождению АДГ. Сосудосуживающее действие гормона, опосредованное  $V_{1a}$  на гладкомышечных клетках стенок сосудов, приводит к их сокращению. В результате повышается объемное давление и восстанавливается ослабление секреции АДГ. Сосудосуживающий эффект АДГ проявляется при высоких концентрациях гормона, поскольку сродство АДГ к  $V_2$ -рецептору выше, чем к  $V_{1a}$ , при физиологической концентрации гормона в основном проявляется его антидиуретическое действие [7].

$V_2$ -рецепторы, демонстрирующие главный физиологический (антидиуретический) эффект гормона, находятся на базолатеральной мембране клеток собирательной трубки и дистальных канальцев почек и являются наиболее важными для АДГ. В отсутствие АДГ моча не концентрируется и может выделяться в количествах, превышающих 20 л в сутки. Стимуляция АДГ  $V_2$ -рецепторов мембран клеток почечных канальцев приводит к аккумуляции в клетке циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и встраиванию в люминальную мембрану аквапорина-2 (AQP-2), который перемещается к апикальной мембране собирательных канальцев и встраивается в нее, образуя водные каналы и обеспечивая избирательную проницаемость мембран клеток для воды [4].

**Таблица 1.** Стимулирующие и тормозящие влияния на секрецию АДГ (ОЦК — объем циркулирующей крови, АД — артериальное давление) [60]

**Table 1.** Stimulating and inhibitory effects on ADH secretion (BCC — circulating blood volume, BP — blood pressure) [60]

Стимулирующие	Тормозящие
Жажда	Алкоголь
Тошнота	Норадреналин
Физические нагрузки	Холод
Гипогликемия	Глюкокортикоиды
Уменьшение ОЦК	Увеличение ОЦК
Снижение АД	Повышение АД
Стресс	Предсердный натрийуретический гормон
Гиперосмоляльность	Гипоосмоляльность
Инсулин	Флуфеназин
Гистамин	Галоперидол
Брадикинин	Дипразин
Ангиотензин	
Адреналин	

Так, вазопрессин нейрогипофиза способствует реабсорбции из первичной мочи воды, уменьшая выделение последней из организма.

### Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РААС представляет собой комплекс тканеспецифичных и циркулирующих компонентов, регулирующих гемодинамические параметры и водно-электролитный обмен организма [8]. Активация РААС начинается с биосинтеза препроенина в юктагломерулярных клетках почек при снижении АД, внеклеточной жидкости и объема крови, натрия в сыворотке крови и повышении симпатической активности [9]. Препроенин превращается в ренин путем отщепления 23 аминокислот. В эндоплазматическом ретикулуле он подвергается гликозилированию и приобретает 3-D структуру ренина, характерную для аспартатных протеаз [10]. Ренин запускает преобразование ангиотензиногена в неактивный ангиотензин I (Анг-I), далее ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) преобразовывает Анг-I в активный ангиотензин II (Анг-II), который оказывает свое воздействие через связь с двумя подтипами рецепторов:  $AT_1$  и  $AT_2$ . Преимущественно Анг-II связывается с  $AT_1$ -рецепторами, что приводит к вазоконстрикторному, пролиферативному, провоспалительному эффектам. Именно через активацию  $AT_1$ -рецепторов Анг-II способствует секреции альдостерона надпочечниками, повышает скорость канальцевой реабсорбции натрия, усиливает чувство жажды и активность симпатических нервов. Стимуляция  $AT_2$ -рецепторов приводит к прямо противоположному эффекту. Однако экспрессия  $AT_2$ -рецепторов у взрослого человека выражена меньше, чем экспрессия  $AT_1$ -рецепторов [11].

Помимо классической, осуществляющей свое действие через активацию Анг-II и его рецепторов, обнаружена альтернативная РААС, включающая образование Анг-(1-7) при участии АПФ-2. Анг-(1-7), соединяясь с *mas*-рецепторами, оказывает сосудорасширяющее, антипролиферативное и антиатерогенное действия [12].

Кроме того, АПФ-2 гидролизует АТ-I в Анг-(1-9) — мало изученный пептид, который тоже может быть преобразован в Анг-(1-7). Предполагается, что Анг-(1-9) стимулирует высвобождение брадикинина в эндотелии и обладает антигипертрофическим действием в сердце и сосудах [13].

Другие ангиотензиновые пептиды — АТ-III (Анг-(2-8)), АТ-IV (Анг-(3-8)), Анг-(1-4), Анг-(1-5), Анг-(5-8) и Анг-(1-12)] образуются под действием аминопептидаз, карбокси-пептидаз, эндопептидаз и химазы [14]. Их роль до конца не установлена.

Имеются убедительные доказательства влияния различных компонентов РААС на регуляцию баланса жидкости. Ренин, Анг-II и Анг-III — мощные дипсогены, и стимуляция чувства жажды — наиболее яркий эффект этих пептидов. Согласно нескольким исследованиям, дипсогенное действие Анг-II реализуется через  $AT_1$  в медиальном преоптическом ядре и латеральной септальной области [15–18]. Дипсогенный эффект зависит от фактического объема крови и гемодинамических условий и может частично снижаться вследствие параллельного подавления чувства жажды путем увеличения поступления сигналов от баро- и сердечно-легочных рецепторов.

Эти механизмы частично устраняются при гипертонии и сердечной недостаточности [17, 19, 20].

$AT_1$  широко распространены в почках, и стимуляция РААС вызывает задержку натрия и воды вследствие как прямого почечного действия Анг-II, так и стимуляции секреции альдостерона. Действуя непосредственно в почках через  $AT_1$ , Анг-II сокращает гладкомышечные клетки афферентных и эфферентных артериол и увеличивает абсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Это связано с уменьшением почечного кровотока, нарушением чувствительности тубуло-гломерулярной обратной связи и сбросом зависимости выведения натрия от давления [21, 22]. Удаление одного или нескольких генов РААС приводит к значительным нарушениям функций почек, проявляющимся полиурией и недостаточной концентрацией мочи, а также к аномалиям структуры почек [23, 24]. Напротив, гиперактивация РААС, связанная с повышенной активностью альдостерона, вазопрессина и TGF- $\beta$ , является ключевым патогенным фактором хронических заболеваний почек [25, 26].

### Апелинергическая система

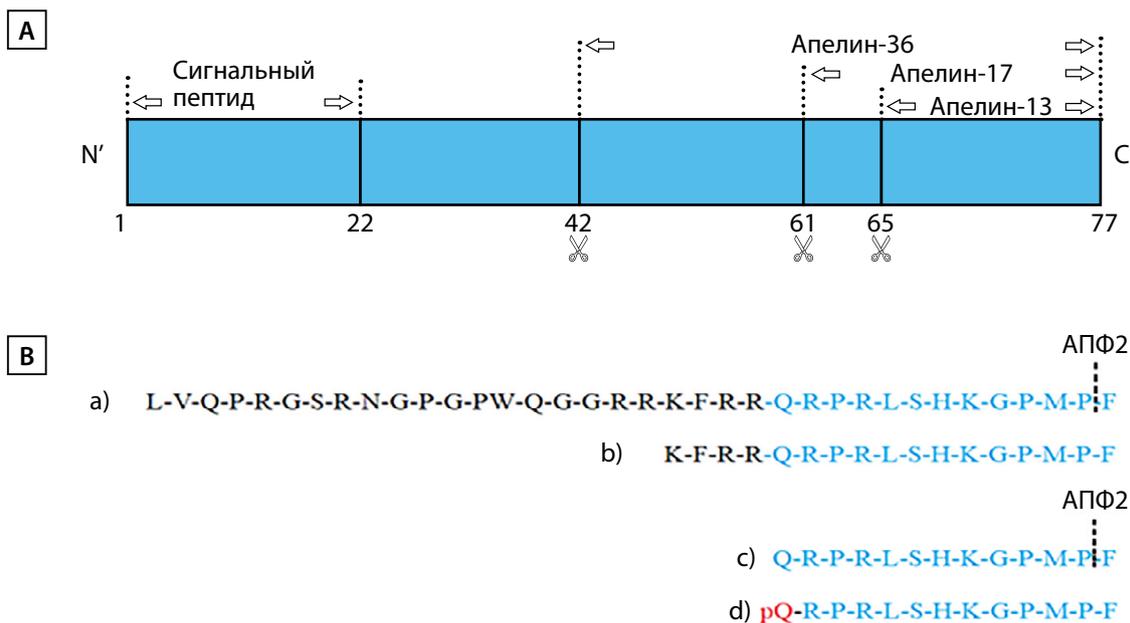
Еще до открытия апелина в 1993 г. В. О'Dowd и соавт. обнаружили новый рецептор, который сначала был назван орфаным, т.е. «сиротским» (так называют все рецепторы без известного лиганда), впоследствии он был переименован в APJ [27]. До 1998 г. лиганд к рецептору оставался неизвестен, пока команда К. Tatamoto и соавт. в ходе своего исследования не выделили из желудка крупного рогатого скота новый пептид, названный апелином. Он и оказался искомым лигандом к APJ [29]. Дальнейшие исследования показали, что ген, кодирующий препроапелин, расположен у человека на X хромосоме в локусе Xq25-26.1 [30]. А также была расшифрована аминокислотная последовательность этого пептида.

APJ относится к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком. Несмотря на существенное структурное сходство между Анг-II и APJ (30–40% идентичности в последовательности аминокислот), Анг-II не обладает родством с APJ [27].

Апелин/APJ-система представлена практически во всех тканях организма, включая сердце, сосудистую систему (особенно эндотелий сосудов), легкие, жировую ткань, желудочно-кишечный тракт, ЦНС, молочные железы, щитовидную железу и плаценту [28].

Апелин синтезируется как 77-аминокислотный пропептид, который под действием эндопептидаз делится на более короткие фрагменты [28]. На сегодняшний день известны апелины, состоящие из 36, 19, 17, 15, 13 и 12 аминокислотных остатков, обладающие различным биологическим действием [29] (рис. 1).

Биологическая активность апелина обратно пропорциональна его длине. Так, наиболее стабильными считаются апелин-36, -17, -13 и пироглутамат апелин-13, поскольку они более защищены от деградации под действием экзопептидаз. Апелин-13 — наиболее активный и ответственный за связывание с рецептором APJ. Он полностью проявляет биологическую активность зрелого апелина [29]. Пироглутамат апелин-13 широко используется для изучения реакций *in vivo* и *in vitro* и считается физиологическим лигандом APJ из-за высокой устойчивости к разрушению [31, 32].



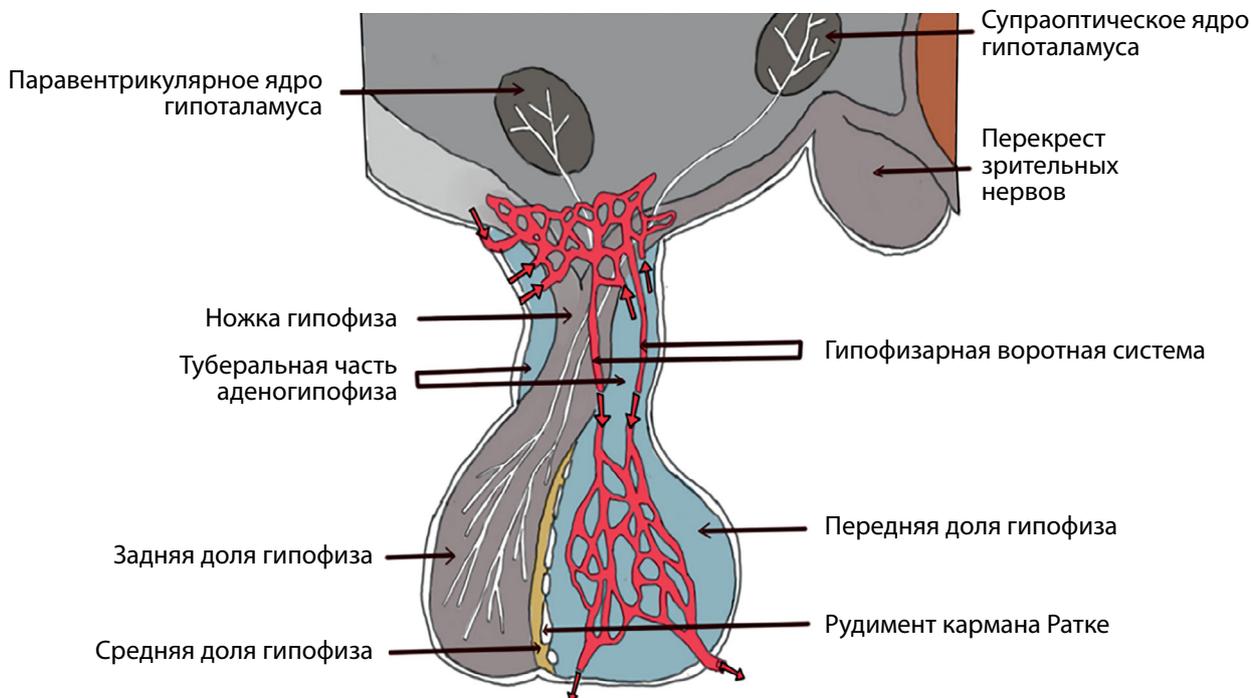
**Рисунок 1.** (A) Структура предшественника апелина — 77-аминокислотный препроапелин. (B) Аминокислотные последовательности (a) апелина-36, (b) апелина-17, (c) апелина-13 и (d) [Pyr1] апелина-13. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) может гидролизировать апелин-13 и апелин-36, удаляя С-концевой остаток.

**Figure 1.** (A) Structure of the precursor of apelin, 77-amino acid preproapelin. (B) Amino acid sequences of (a) apelin-36, (b) apelin-17, (c) apelin-13, and (d) [Pyr1]apelin-13. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2) can hydrolyze apelin-13 and apelin-36, removing the C-terminal residue.

Апелин может действовать как паракринным путем, так и эндокринным, который является наиболее важным с учетом влияния на водно-электролитный обмен [33]. Период полужизни апелина в крови у человека составляет менее 5 минут, его метаболизм тесно связан с активностью АПФ [33, 34].

АРJ и апелин высоко экспрессируются в гипоталамо-нейрогипофизарной системе, которая регулирует водный обмен и контролирует нейроэндокринную ре-

акцию на стресс, а также в переднем мозге и нижних отделах ствола мозга, участвующих в регуляции функций сердечно-сосудистой системы [35]. При этом исследования свидетельствуют о неоднородном распределении мРНК, кодирующих препроапелин (апелин) и ARJ (его рецептор) в структурах головного мозга. В частности, их высокая концентрация обнаружена в крупноклеточных нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (рис. 2), то есть в областях секреции



**Рисунок 2.** Анатомия гипоталамо-гипофизарной области.

**Figure 2.** Anatomy of the hypothalamic-pituitary region.

АДГ и окситоцина, что указывает на их непосредственное взаимодействие [36]. Нервные волокна и нервные окончания, чувствительные к асперину, особенно плотно выявляются во внутреннем слое срединного возвышения и в задней доле гипофиза [37, 38]. Безусловно, это также указывает на то, что, подобно крупноклеточным вазопрессинергическим и окситоцинергическим нейронам, отростки асперинергических нейронов распространяются в заднюю долю гипофиза. Эта гипотеза была подтверждена с использованием двойного иммунофлуоресцентного окрашивания, показавшего, что асперин локализовался в клетках совместно с АДГ и окситоцином в крупноклеточных нейронах [39]. Тела и отростки клеток, иммуноположительных на асперин, были также идентифицированы вдоль *lamina terminalis* (содержащей субфорникальный орган (SFO)), в сосудистом органе *lamina terminalis* (OVLТ) и срединном преоптическом ядре. Эти отделы, как известно, активно участвуют в регуляции питьевого поведения [40]. SFO и OVLТ, содержащие фенестрированные капилляры и не имеющие гематоэнцефалического барьера, тесно связаны друг с другом в реализации таких периферических событий, как тяжелое обезвоживание или гиповолемия, и адаптивных реакций мозга, таких как потребление воды или высвобождение АДГ [39].

APJ также широко распространены в ЦНС — мРНК APJ идентифицирована с использованием *in situ* гибридизации в энторинальной коре, гиппокампе и компактной части черной субстанции, ядре дорсального шва и голубом пятне, которые содержат тела моноаминергических нейрональных клеток. Уровень экспрессии мРНК APJ высокий в ядрах гипоталамуса, включая SON и PVN, дугообразное ядро, а также в шишковидной железе, передней и промежуточной долях гипофиза [36]. Более того, исследование с двойной меткой сочетания *in situ* гибридизации и иммуногистохимии показали, что крупноклеточными нейронами АДГ в SON и PVN коэкспрессируются мРНК, кодирующие APJ, а также рецепторы V1<sub>a,b</sub> [41]. Это дополнительно усиливает связь между АДГ и асперином и повышает вероятность эффекта асперина в ответ на осмотические или волевические стимулы.

Имеются данные о том, что асперин регулирует действие АДГ посредством стимуляции активности нейронов АДГ и его секреции [42]. В 2002 г. S. Taheri и соавт. проводили эксперимент, по результатам которого у контрольных животных наблюдалось значительное увеличение потребления воды после внутривенной инъекции асперина [43]. Однако в других исследованиях показано снижение потребления воды после внутривенной инъекции асперина [44] или отсутствие какого-либо эффекта [37].

Была выдвинута гипотеза, что, независимо от обратной отрицательной связи АДГ с его собственным высвобождением, асперин регулирует высвобождение АДГ. Эта гипотеза была проверена на двух моделях животных. В первую модель включили лактирующих крыс, у которых наблюдалось повышение активности крупноклеточных АДГ-секретирующих нейронов с увеличением синтеза и высвобождения АДГ. Интрацеребровентрикулярное введение асперина в первой модели вызывало подавление фазовой электрической активности АДГ-секретирующих нейронов, снижало высвобо-

ждение АДГ в кровотоке и повышало диурез без изменений экскреции натрия и калия [42]. Во вторую модель включили мышей, лишенных воды в течение 24/48 ч. Такие условия максимально увеличивали активность АДГ-секретирующих нейронов и системное высвобождение АДГ. Интрацеребровентрикулярное введение асперина вызывало значительное снижение системного высвобождения АДГ. Эти результаты предполагают, что асперин высвобождается из тел крупноклеточных клеток SON и PVN, секретирующих АДГ, и посредством прямого воздействия на ауторецепторы асперина, экспрессируемые АДГ/асперинсодержащими нейронами, ингибирует секрецию и высвобождение АДГ из аксонов этих нейронов. Таким образом, асперин действует как естественный ингибитор АДГ [45]. Однако у мышей, «нокаутированных» (с отсутствием рецептора) по APJ (APJ<sup>-/-</sup>), выявлено нарушение гомеостаза жидкости, проявляющееся в снижении питьевого поведения и неспособности концентрировать мочу до уровней, наблюдаемых в контроле во время водной депривации, что, по мнению авторов, указывает на роль APJ в потреблении воды и задержке жидкости, а также на возможное наличие антидиуретического эффекта асперина *in vivo* [46]. Наличие такого эффекта, вероятно, не связано с неспособностью этих мышей повышать уровни АДГ в плазме, поскольку аналогичное повышение уровней АДГ в плазме наблюдается у мышей дикого типа и мышей APJ<sup>-/-</sup> после водной депривации. Эти данные позволяют предположить наличие интактного центрального вазопрессинергического действия. Поскольку дефект водного обмена, наблюдаемый у мышей с APJ<sup>-/-</sup>, не связан с измененной нейросекреторной функцией АДГ, он может быть следствием дефекта концентрации мочи на уровне почек. Также результаты данного исследования контрастируют с другими работами, показывающими акваретическую роль асперина у грызунов. Возможное объяснение этого несоответствия заключается в том, что в моделях нокаута полное отсутствие APJ во внутриутробном и взрослом периоде могло вызвать компенсаторные механизмы, приводящие к противоположным эффектам на диурез, наблюдаемым после интрацеребровентрикулярного и внутривенного введения асперина [47]. Кроме того, экспрессия APJ в головном мозге также описывалась как экспрессия, зависящая от степени гидратации [48].

Помимо исследований на грызунах, эксперимент проведен и на 10 соматически здоровых добровольцах. Внутривенное введение гипертонического раствора вызвало у них повышение осмотического давления плазмы с увеличением концентрации АДГ и снижением уровней асперина в крови. Напротив, водная нагрузка снижала концентрацию АДГ и быстро повышала уровни асперина в циркуляции [49]. Таким образом, осмотическое давление плазмы — важный фактор для определения уровня асперина в крови.

Влияние асперина на водный диурез не только носит центральный характер, но и оказывает периферический и/или внутривисочечный гемодинамический эффекты за счет связывания с внутривисочечными рецепторами, поскольку экспрессия мРНК APJ обнаружена в почках крыс [34] и иммунореактивность асперина выявлена в собирательной трубке почек человека [50].

Исследования методом полимеразной цепной реакции в реальном времени показали, что мРНК, кодирующая препроапелин и APJ, экспрессируется в почках крысы и человека [51]. Исследования, проведенные A. Hus-Citharel и соавт. с использованием *in situ* гибридизации на почках крыс, показали, что мРНК APJ была обнаружена в гломерулах, гломерулярных артериолах и внутреннем тонком слое мозгового вещества почки, в зонах высокого кровоснабжения. Внутривенное введение апелина кормящим крысам вызывало значительный диурез, расслабление эфферентных и афферентных артериол, предварительно суженных Анг-II. Активация эндотелиальных рецепторов апелина приводила к высвобождению оксида азота (NO), который ингибировал индуцированное Анг-II повышение внутриклеточного кальция. Кроме того, продемонстрировано, что апелин оказывает прямое рецептор-опосредованное сосудосуживающее действие на гладкие мышцы сосудов. Эти результаты показывают, что апелин действует комплексно на пре- и постгломерулярное микрососудистое русло, регулируя почечную гемодинамику [52]. Кроме того, высокая экспрессия мРНК APJ была обнаружена в клубочках и умеренная — во всех сегментах нефрона, включая собирательную трубку, где также экспрессируются рецепторы  $V_2$  [53].

АДГ, стимулируя  $V_2$  в собирательной трубке, вызывает встраивание AQP-2 в апикальную мембрану клеток через увеличение продукции цАМФ и активацию фосфокиназы А (PKA), что приводит к реабсорбции воды. Экспрессия же мРНК APJ в собирательных трубках предполагает, что апелин может действовать как акваретик посредством прямого действия на этот сегмент нефрона. В соответствии с данной гипотезой применение апелина на уровне медуллярной части собирательной трубки ингибирует продукцию цАМФ, индуцированную десмопрессинном [54]. Внутривенная инъекция апелина в возрастающих дозах кормящим крысам увеличивает диурез дозозависимым образом одновременно со значительным снижением осмоляльности мочи и уменьшением встраивания AQP-2 в апикальную мембрану собирательной трубки почки, что указывает на то, что апелин-индуцированный диурез связан с прямым действием апелина на клетки этого отдела нефрона [47]. Аналогичным образом, в других исследованиях внутривенное введение апелина значимо увеличивало диурез у самцов крыс линии *Sprague-Dawley* [54].

Таким образом, акваретический эффект апелина обусловлен не только центральным действием с подавлением высвобождения АДГ, но также и прямым действием апелина на уровне почек за счет увеличения почечного кровотока и противодействия антидиуретическому эффекту АДГ, возникающему через  $V_2$ -рецепторы собирательной трубки. Это показывает противоположные эффекты апелина и АДГ по контролю осмоляльности плазмы и регуляции реабсорбции воды почками.

Апелинергическая система также тесно взаимодействует с РААС. Несмотря на то что APJ и  $AT_1$ -рецепторы очень похожи между собой по структуре и аминокислотной последовательности, ангиотензин II не является лигандом для APJ, что доказано в опытах на культуре фибробластов и клеток яичника китайского хомячка [29].

По современным представлениям, системы апелин APJ и РААС являются антагонистическими. Их действие на АД, венозный тонус и гомеостаз жидкости разнонаправлено [55]. В исследованиях *in vitro* доказана димеризация APJ и  $AT_1$ -рецепторов, которые, по-видимому, расположены недалеко друг от друга и могут тесно взаимодействовать. В этом процессе апелин играет ключевую роль, при этом действие Анг-II ослабляется [56]. Связывание апелина со своим рецептором тормозит образование Анг-II, а фармакологическая блокада  $AT_1$ -рецептора сопровождается повышенной выработкой апелина. АПФ разрушает апелин, последовательно отщепляя по одной аминокислоте от его С-конца [57].

Некоторые работы показывают, что апелин может уменьшать прессорные эффекты Анг-II, в том числе через механизмы, связанные с эндотелиальной NO-синтазой [58]. Анг-II в свою очередь оказывает прямое тормозящее действие на экспрессию генов апелина и APJ [33]. У животных, которым вводились малые прессорные дозы Анг-II, в течение суток выявлялось снижение экспрессии апелина в сердце, и этот эффект снимался блокадой  $AT_1$ -рецепторов. У «нокаутных» по APJ-рецепторам мышей вазоконстрикторная реакция на Анг-II была более выражена, чем у мышей дикого типа [59].

Вышеупомянутые исследования продемонстрировали важную роль апелинергической системы в модификации эффектов РААС, что в основном проявляется их антагонистическими влияниями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Водный обмен в организме достигается путем уравновешивания почечных и непочечных потерь воды с соответствующим ее потреблением. Он, в том числе, находится под контролем трех гормональных систем: вазопрессинергической, ренин-ангиотензин-альдостероновой и апелинергической. Между системами существуют важные взаимодействия, что расширяет возможности интеграции и предотвращает негативные эффекты гиперактивации одной из них.

Как показывают многочисленные исследования, система апелин/APJ играет непосредственную роль в водном обмене, выступая как эндогенный физиологический регулятор, что делает ее потенциальной терапевтической мишенью для возможного предотвращения водно-электролитных нарушений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в соавторстве с ведущей редакцией журнала «Ожирение и метаболизм» Дзерановой Л.К., членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Пигаровой Е.А.

**Участие авторов.** Все авторы внесли равный вклад в работу: анализ данных и их интерпретацию, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pigarova EA, Dzeranova LK. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — Т. 11. — №4. — С. 48-55. [Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. *Obesity and metabolism*. 2014;11(4):48-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2014448-55>
- Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):54. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0103-2>
- Wallis M. Molecular evolution of the neurohypophysial hormone precursors in mammals: Comparative genomics reveals novel mammalian oxytocin and vasopressin analogues. *Gen Comp Endocrinol*. 2012;179(2):313-318. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.07.030>
- Sparapani S, Millet-Boureima C, Oliver J, et al. The biology of vasopressin. *Biomedicines*. 2021;9(1):89. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010089>
- Baskett TF. The development of oxytocic drugs in the management of postpartum haemorrhage. *Ulster Med J*. 2004;5(5):2-6.
- Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med*. 2017;282(4):284-297. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12645>
- Lozić M, Šarenac O, Murphy D, Jurandžić-Žigon N. Vasopressin, Central Autonomic Control and Blood Pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):11. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0811-0>
- Navar LG. Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(7):519-524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.05.014>
- Persson PB. Renin: origin, secretion and synthesis. *J Physiol*. 2003;552(3):667-671. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049890>
- Szczepanska-Sadowska E, Czarzasta K, Cudnoch-Jedrzejewska A. Dysregulation of the renin-angiotensin system and the vasopressinergic system interactions in cardiovascular disorders. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):19. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0823-9>
- Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI, Fabiani ME. Angiotensin receptors: distribution, signalling and function. *Clin Sci*. 2001;100(5):481-492. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20000263>
- Santos RA, Ferreira AJ, Simões e Silva AC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas axis. *Exp Physiol*. 2008;93(5):519-527. doi: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042002>
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-E9. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>
- Yugandhar VG, Clark MA. Angiotensin III: A physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides*. 2013;46:26-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.04.014>
- Abrao Saad W, Antonio De Arruda Camargo L, et al. Influence of arginine vasopressin receptors and angiotensin receptor subtypes on the water intake and arterial blood pressure induced by vasopressin injected into the lateral septal area of the rat. *Auton Neurosci*. 2004;111(1):66-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2003.08.013>
- de Arruda Camargo LA, Saad WA, Cerri PS. Effects of V1 and angiotensin receptor subtypes of the paraventricular nucleus on the water intake induced by vasopressin injected into the lateral septal area. *Brain Res Bull*. 2003;61(5):481-487. doi: [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(03\)00184-9](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(03)00184-9)
- McKinley M, Cairns M, Denton D, et al. Physiological and pathophysiological influences on thirst. *Physiol Behav*. 2004;81(5):795-803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.04.055>
- Szczepanska-Sadowska E. *Hormonal inputs to thirst*. In: Ramsay DJ, Booth D, editors. *Thirst: physiological and psychological aspects*. London: Springer London; 1991. P. 110-130.
- Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol Rev*. 1998;78(3):583-686. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.3.583>
- Wright JW, Sullivan MJ, Quirk WS, et al. Heightened blood pressure and drinking responsiveness to intracerebroventricularly applied angiotensins in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res*. 1987;420(2):289-294. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91249-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91249-2)
- Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 1993;45(2):205-251.
- Casare FAM, Thieme K, Costa-Pessoa JM, et al. Renovascular remodeling and renal injury after extended angiotensin II infusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(11):F1295-F1307. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00471.2015>
- Kihara M, Umemura S, Sumida Y, et al. Genetic deficiency of angiotensinogen produces an impaired urine concentrating ability in mice. *Kidney Int*. 1998;53(3):548-555. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00801.x>
- Li XC, Shao Y, Zhuo JL. AT1a receptor knockout in mice impairs urine concentration by reducing basal vasopressin levels and its receptor signaling proteins in the inner medulla. *Kidney Int*. 2009;76(2):169-177. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.134>
- Navar LG, Kobori H, Prieto-Carrasquero M. Intrarenal angiotensin II and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(2):135-143. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-003-0070-5>
- Szczepanska-Sadowska E, Zera T, Sosnowski P, et al. Vasopressin and related peptides; potential value in diagnosis, prognosis and treatment of clinical disorders. *Curr Drug Metab*. 2017;18(4):306-345. doi: <https://doi.org/10.2174/1389200218666170119145900>
- O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, 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: [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(93\)90495-o](https://doi.org/10.1016/0378-1119(93)90495-o)
- Liu W, Yan J, Pan W, Tang M. Apelin/Elabela-APJ: a novel therapeutic target in the cardiovascular system. *Ann Transl Med*. 2020;8(5):243. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.07>
- Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, 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: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9489>
- Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*. 2001;74(1):34-41. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0740034.x>
- Habata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 1999;1452(1):25-35. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(99\)00114-7](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(99)00114-7)
- Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr 1] Apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart. *Hypertension*. 2009;54(3):598-604. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134619>
- Barnes G, Japp AG, Newby DE. Translational promise of the apelin-APJ system. *Heart*. 2010;96(13):1011-1016. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.191122>
- Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. *J Biol Chem*. 2000;275(28):21061-21067. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M908417199>
- O'Carroll A-M, 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: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0227>
- De Mota N, Lenkei Z, Llorens-Cortès C. Cloning, Pharmacological Characterization and Brain Distribution of the Rat Apelin Receptor. *Neuroendocrinology*. 2000;72(6):400-407. doi: <https://doi.org/10.1159/000054609>
- Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem*. 2001;77(4):1085-1096. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00320.x>
- Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, et al. Apelin-immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci Lett*. 2002;327(3):193-197. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00411-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00411-1)
- Goazigo AR-L, Morinville A, Burlet A, et al. Dehydration-induced cross-regulation of apelin and vasopressin immunoreactivity levels in magnocellular hypothalamic neurons. *Endocrinology*. 2004;145(9):4392-4400. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0384>

40. Johnson AK, Cunningham JT, Thunhorst RL. Integrative role of the lamina terminalis in the regulation of cardiovascular and body fluid homeostasis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23(2):183-191. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1996.tb02594.x>
41. Hurbin A, Boissin-Agasse L, Orcel H, et al. The V1a and V1b, But Not V2, Vasopressin Receptor Genes Are Expressed in the Supraoptic Nucleus of the Rat Hypothalamus, and the Transcripts Are Essentially Colocalized in the Vasopressinergic Magnocellular Neurons. *Endocrinology*. 1998;139(11):4701-4707. doi: <https://doi.org/10.1210/en.139.11.4701>
42. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(28):10464-10469. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0403518101>
43. Taheri S, Murphy K, Cohen M, 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: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2002.6575>
44. Clarke KJ, Whitaker KW, Reyes TM. Diminished metabolic responses to centrally-administered apelin-13 in diet-induced obese rats fed a high-fat diet. *J Neuroendocrinol*. 2009;21(2):83-89. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01815.x>
45. Flahault A, Couvineau P, Alvear-Perez R, et al. Role of the vasopressin/apelin balance and potential use of metabolically stable apelin analogs in water metabolism disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;(8):120. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00120>
46. Roberts EM, Newson MJ, Pope GR, et al. Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *J Endocrinol*. 2009;202(3):453-462. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-09-0134>
47. Hus-Citharel A, Bodineau L, Frugière A, et al. Apelin counteracts vasopressin-induced water reabsorption via cross talk between apelin and vasopressin receptor signaling pathways in the rat collecting duct. *Endocrinology*. 2014;155(11):4483-4493. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1257>
48. Tang C, Zelenak C, Völkl J, et al. Hydration-sensitive gene expression in brain. *Cell Physiol Biochem*. 2011;27(6):757-768. doi: <https://doi.org/10.1159/000330084>
49. Azizi M, Iturriz X, Blanchard A, et al. Reciprocal regulation of plasma apelin and vasopressin by osmotic stimuli. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):1015-1024. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007070816>
50. Sekerci R, Acar N, Tepekoy F, et al. Apelin/APJ expression in the heart and kidneys of hypertensive rats. *Acta Histochem*. 2018;120(3):196-204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.01.007>
51. O'Carroll A-M, Selby TL, Palkovits M, Lolait SJ. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta - Gene Struct Expr*. 2000;1492(1):72-80. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(00\)00072-5](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(00)00072-5)
52. Hus-Citharel A, Bouby N, Frugière A, et al. Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. *Kidney Int*. 2008;74(4):486-494. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2008.199>
53. Ostrowski NL, Lolait SJ, Bradley DJ, et al. Distribution of V1a and V2 vasopressin receptor messenger ribonucleic acids in rat liver, kidney, pituitary and brain. *Endocrinology*. 1992;131(1):533-535. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.131.1.1535312>
54. Deng C, Chen H, Yang N, et al. Apela regulates fluid homeostasis by binding to the apj receptor to activate gi signaling. *J Biol Chem*. 2015;290(30):18261-18268. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.648238>
55. Ashley E, Chun HJ, Quertermous T. Opposing cardiovascular roles for the angiotensin and apelin signaling pathways. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41(5):778-781. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.08.013>
56. Siddiquee K, Hampton J, McAnally D, et al. The apelin receptor inhibits the angiotensin II type 1 receptor via allosteric trans-inhibition. *Br J Pharmacol*. 2013;168(5):1104-1117. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02192.x>
57. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(4):166-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.03.001>
58. Gurzu B, Cristian Petrescu B, Costuleanu M, Petrescu G. Interactions between apelin and angiotensin II on rat portal vein. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2006;7(4):212-216. doi: <https://doi.org/10.3317/jraas.2006.040>
59. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem*. 2004;279(25):26274-26279. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M404149200>
60. Пигарова Е.А. *Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. 186 с. [Pigarova EA. *Tsentral'nyi nesakharnyi diabet: patogeneticheskie i prognosticheskie aspekty, differentsial'naya diagnostika*. [dissertation] Moscow; 2009. 186 p. (In Russ.).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Фаргиева Хава Романовна, аспирант [Khava R. Fargieva, MD, postgraduate student];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7566-8214>; eLibrary SPIN: 3476-5134; e-mail: khavafar95@gmail.com

Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>;  
eLibrary SPIN: 9719-3850; e-mail: rasgus-9@mail.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; Scopus Author ID 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018;  
eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Фаргиева Х.Р., Гусейнова Р.М., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Роль системы апелин/APJ в регуляции водного обмена // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 340-347. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12752>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Fargieva KhR, Guseinova RM, Pigarova EA, Dzeranova LK. The role of the apelin/APJ system in water homeostasis regulation. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):340-347. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12752>