

Adasheva T.V., Nesterenko O.I., Zadionchenko V.S., Kharkova M.S., Samorukova E.I. Clinical case of Churg–Strauss syndrome: diagnostic challenges, therapeutic approach. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2016; 5 (31): 63–9. (In Russ.).

- Исайкин А.И., Черненко О.А., Пожидяев К.А., Смирнова Д.С., Ильина К.А. Поражение периферической и центральной нервной системы при синдроме Черджа – Стросса (эозинофильном гранулематозе с полиангиитом). *Неврологический журнал*. 2017; 22 (5): 267–74. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-5-267-274>
- Isaikin A.I., Chernenko O.A., Pozhidayev K.A., Smirnova D.S., Ilina K.A. Peripheral and central nervous system involvement in Churg–Strauss syndrome (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis). *Neurological Journal*. 2017; 22 (5): 267–74. (In Russ.).
- Михайлова З.Д., Починка И.Г., Востокова А.А., Черепанова В.В. Гиперэозинофилия в практике кардиолога: путь к диагнозу. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (2): 71–8. <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-12008>
- Mikhailova Z.D., Pochinka I.G., Vostokova A.A., Cherepanova V.V. Hypereosinophilia in a cardiologist's practice: the path to diagnosis. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019; 7 (2): 71–8. (In Russ.).
- Кириченко М.В., Шутемова Е.А., Манохин В.Ю., Афанасьева И.П. Трудности диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2018; 23 (3): 44–8. Kirichenko M.V., Shutemova E.A., Manokhin V. Yu., Afanasyeva I.P. Difficulties in the diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2018; 23 (3): 44–8. (In Russ.).
- Grayson PC, Monach PA, Pagnoux C, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, Langford CA, Maksimowicz-McKinnon K, Seo P, Specks U, Ytterberg SR, Merkel PA; Vasculitis Clinical Research Consortium. Value of commonly measured laboratory tests

as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Aug; 54 (8): 1351–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu427>

- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar; 74 (3): 386–392. <https://doi.org/10.1002/art.41982>
- Байрашевская А.В., Дегтярева Н.Д., Раденская-Лоповок С.Г. ANCA-ассоциированные васкулиты мелких сосудов. *Архив Патологии*. 2022; 84 (1): 50–58. <https://doi.org/10.17116/ptol20228401150>
- Bayrashevskaya A.V., Degtyareva N.D., Radenska-Lopovok S.G. ANCA-associated small-vessel vasculitides. *Arkh Patol*. 2022; 84 (1): 50–58. (In Russ.).
- Багисшева Н.В., Трухан Д.И., Викторова И.А., Алексеенко В.А., Кононенко А.Ю., Николаева Н.Ю. Сложности в диагностике эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа – Стросса). *Consilium Medicum*. 2018; 20 (11): 55–60. <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.11.180092>
- Bagisheva N.V., Trukhan D.I., Viktorova I.A., Alekseenko V.A., Kononenko A. Yu., Nikolaeva N. Yu. Difficulties in the diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). *Consilium Medicum*. 2018; 20 (11): 55–60. (In Russ.).

Статья поступила / Received 07.10.2025

Получена после рецензирования / Revised 20.10.2025

Принята к публикации / Accepted 21.10.2025

Сведения об авторах

Бурсиков Александр Валерьевич, д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней¹. E-mail: a.v.bursikov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9971-6468

Овдин Дмитрий Николаевич, врач участковый терапевт². E-mail: ovdindima1999@gmail.ru

Андреева Дина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹. E-mail: andina@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7086-6086

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, эндокринологии и диетологии¹. E-mail: msemee@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9500-1011

Назарова Ольга Анатольевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии, кардиологии и общей врачебной практики¹. E-mail: oanazarova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6920-0874

About authors

Bursikov Alexander V., Dr Med Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Internal Medicine Propaedeutics¹. E-mail: a.v.bursikov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9971-6468

Ovdin Dmitry N., district physician². E-mail: ovdindima1999@gmail.ru

Andreeva Dina V., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Medicine Propaedeutics¹. E-mail: andina@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7086-6086

Myasoedova Svetlana E., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Therapy, Endocrinology and Dietetics¹. E-mail: msemee@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9500-1011

Nazarova Olga A., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Hospital Therapy, Cardiology and General Medical Practice¹. E-mail: oanazarova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6920-0874

¹ Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

² Clinical hospital «RZD-Medicine» of Ivanovo, Ivanovo, Russia

Автор для переписки: Назарова Ольга Анатольевна. E-mail: oanazarova@mail.ru

Corresponding author: Nazarova Olga A. E-mail: oanazarova@mail.ru

Для цитирования: Бурсиков А.В., Овдин Д.Н., Андреева Д.В., Мясоедова С.Е., Назарова О.А. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа – Стросса) как полиорганная патология в практике участкового терапевта и врачей смежных специальностей. *Медицинский алфавит*. 2025; (28): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-42-46>

For citation: Bursikov A. V., Ovdin D. N., Andreeva D. V., Myasoedova S. E., Nazarova O. A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) as a multi-organ pathology in the practice of a district therapist and related specialists. *Medical alphabet*. 2025; (28): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-42-46>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-28-46-53

Биологические функции апелинергической системы и ее участие в воспалительных процессах при ревматических заболеваниях

С. С. Спицина^{1,2}, А. С. Трофименко¹, С. А. Бедина¹, Е. Э. Мозговая¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена комплексному анализу современных представлений о роли апелинергической системы в патогенезе ревматических заболеваний. Рассмотрены молекулярные механизмы функционирования системы апелин/APJ и ее участие в ключевых патологических процессах. Особое внимание уделено дисрегуляции данного сигнального пути при различных нозологических формах ревматической патологии, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, системную склеродермию и спондилоартриты. Систематизированы современные данные, устанавливающие взаимосвязь между нарушениями в апелинергической системе и развитием системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброзного ремоделирования тканей. Однако некоторые аспекты функционирования системы апелин/APJ остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего исследования. Особую научную значимость представляет уточнение молекулярных основ взаимодействия апелин/APJ с провоспалительными сигнальными путями. На основании последних достижений молекулярной медицины обсуждаются перспективы инновационных подходов к модуляции системы апелин/APJ с применением биотехнологических методов, открывающих возможность создания новых патогенетических стратегий лечения ревматических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: апелинергическая система, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, спондилоартриты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biological functions of the apelinergic system and its participation in inflammatory processes in rheumatic diseases

S. S. Spitsina^{1,2}, A. S. Trofimenko¹, S. A. Bedina¹, E. E. Mozgovaya¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovsky, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

This article provides a comprehensive analysis of current understanding of the role of the apelinergic system in the pathogenesis of rheumatic diseases. The molecular mechanisms of the apelin/APJ system functioning and its involvement in key pathological processes are examined. Particular attention is paid to the dysregulation of this signaling pathway in various nosological forms of rheumatic pathology, including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and spondyloarthritis. Contemporary data establishing the relationship between disorders of the apelinergic system and the development of systemic inflammation, endothelial dysfunction and fibrotic tissue remodeling are systematized. However, certain aspects of the apelin/APJ system functioning remain insufficiently studied and require further investigation. Of particular scientific importance is the clarification of the molecular basis of apelin/APJ interaction with pro-inflammatory signaling pathways. Based on recent advances in molecular medicine, the prospects of innovative approaches to modulating the apelin/APJ system using biotechnological methods are discussed, opening possibilities for developing new pathogenetic treatment strategies for rheumatic diseases. The review specifically addresses the potential of selective agonists and antagonists of this signaling pathway, as well as opportunities for targeted correction of its activity at different regulatory levels. Special consideration is given to the dual nature of apelin/APJ system effects in different tissue environments and pathological contexts. The analysis of potential diagnostic applications of apelinergic system components as biomarkers for disease activity monitoring and prognosis evaluation is also presented.

KEYWORDS: apelinergic system, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, spondyloarthritis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Широкий спектр ревматических заболеваний, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, системную склеродермию и спондилоартриты, объединен наличием системного аутоиммунного воспаления, которое выходит за рамки орган-специфичных проявлений и затрагивает различные физиологические системы организма. Мультисистемный характер поражения при ревматической патологии определяет целесообразность исследования регуляторных систем, демонстрирующих плейотропные эффекты в отношении различных компонентов патологического процесса. Одной из таких систем является сигнальный путь «апелин/рецептор апелина» (апелин/APJ), представляющий собой регуляторный комплекс, перспективный как с патогенетической, так и с терапевтической точки зрения.

Плейотропный характер апелина как адипокина проявляется в его способности участвовать в разнообразных физиологических процессах, включая контроль сосудистого тонуса, регуляцию сердечной деятельности, иммунного ответа, ангиогенеза и поддержание метаболического гомеостаза. Благодаря своей многофункциональности данная система может выполнять роль связующего звена между иммунной, сердечно-сосудистой и эндокринной системами. Дисбаланс в работе системы апелин/APJ в условиях хронического воспаления вносит существенный вклад в поддержание иммунопатологических изменений и возникновение ассоциированных коморбидных патологий.

Несмотря на накопленные данные экспериментальных и клинических исследований, роль апелин/APJ при ревматических заболеваниях остается недостаточно изученной и характеризуется наличием противоречивых данных. В научной литературе представлены сведения как о повышении, так и о снижении уровня апелина при различных нозологиях, что подчеркивает сложный характер участия в патогенезе. Следовательно, требуется системный анализ,

позволяющий оценить участие апелин/APJ как в развитии основного патологического процесса, так и в формировании осложнений заболевания.

Целью данной статьи является систематизация современных данных о роли апелинергической системы в патогенезе основных ревматических заболеваний.

Апелин/APJ-система

В 1993 г. O'Dowd и соавт. впервые выделили ранее неизвестный рецептор, связанный с G-белками, который получил обозначение APJ [1]. Данный рецептор, состоящий из 380 аминокислотных остатков, демонстрирует значительную гомологию в трансмембранных доменах с рецептором ангиотензина II 1-го типа (AT1R), что указывает на их возможную эволюционную связь. Несмотря на значительное структурное сходство с AT1R, ключевым отличием APJ является его неспособность связывать ангиотензин II [2].

В 1998 г. Tatemoto и соавт. удалось выделить пептид из экстрактов бычьего желудка, специфически активирующий APJ, который был назван апелином [3]. Это открытие положило начало интенсивному изучению физиологической роли системы апелин/APJ.

Ген апелина расположен на X-хромосоме и кодирует предшественник апелина (апелин-77, препроапелин), который содержит 77 аминокислот и подвергается ферментативному расщеплению эндопептидазами с образованием фармакологически активных изоформ, включая апелин-36, 17, 13, 12 и [Pyr¹]-апелин-13. Каждая из изоформ имеет C-концевую область, необходимую для связывания с APJ [4].

Биодоступность и функциональная активность апелина в значительной степени определяются процессами его посттрансляционной модификации. В частности, превращение N-концевого глутаминового остатка апелина-13

с образованием пироглутамата ([Pyr¹]-апелин-13) существенно повышает стабильность молекулы. Такая структурная модификация препятствует ферментативному протеолизу, что значительно увеличивает период полувыведения пептида *in vivo* и пролонгирует его биологические эффекты [5].

Апелин и APJ широко экспрессируются во многих тканях и органах, включая мозг, сердце, легкие, печень, почки, желудочно-кишечный тракт, эндотелий и жировую ткань.

В 2013 г. Chng и соавт. обнаружили еще один эндогенный пептид, активирующий рецептор APJ и кодируемый геном APELA – Elabela (ELA, Apela, Toddler) [6].

Пептид-предшественник Elabela состоит из 54 аминокислот и гомологичен для класса млекопитающих. Его биологически активные формы образуются в результате нескольких протеолитических реакций. Первично Elabela-54 подвергается расщеплению с образованием основной циркулирующей изоформы Elabela-32, а дальнейший протеолиз приводит к генерации более коротких форм – Elabela-11 и Elabela-21. Изоформы Elabela могут иметь разные функции. В настоящее время наиболее изученной формой является Elabela-32, а физиологическая роль ее производных требует дальнейшего изучения [7].

Биологическая роль системы апелин/APJ

Сравнительный анализ изоформ апелина выявил существенные различия в их биологических эффектах.

Апелин-12 проявляет выраженную кардиопротективную активность, механизм которой включает усиление сократительной способности миокарда и влияние на гемодинамику за счет снижения артериального давления, т.е. инотропный и вазодилататорный компоненты.

Наибольшей активностью и физиологической значимостью в регуляции работы сердца и сосудов обладают апелин-13 и [Pyr¹]-апелин-13 как основные эндогенные активаторы APJ в сердечно-сосудистой системе [8]. Апелин-13, доминирующая по концентрации в плазме изоформа, участвует в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, способствуя их ремоделированию, а также в нарушениях энергетического обмена и гуморальной регуляции [9].

Есть данные, свидетельствующие о роли апелин/APJ в процессах старения, характеризующихся снижением уровня апелина-13. На моделях животных показано, что ингибирование данной системы усугубляет возраст-ассоциированные нарушения, а ее активация демонстрирует anti-age эффект, включая улучшение моторных функций и когнитивных показателей [10].

Апелин-17, обладающий максимальной аффинностью к рецептору APJ, превосходит другие изоформы по способности активировать внутриклеточные сигнальные пути. Его рассматривают как перспективный биомаркер идиопатической легочной артериальной гипертензии [11]. Установлено его благоприятное воздействие на ключевые механизмы кардиального ремоделирования: через активацию APJ он улучшает сократимость миокарда, подавляет интерстициальный фиброз и усиливает перфузию миокарда за счет стимуляции эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [12].

Апелин-36 отличается пролонгированным периодом полувыведения, но уступает в эффективности активации APJ. В отличие от апелина-13 данный пептид проявляет умеренную сердечно-сосудистую активность, но способен улучшать метаболические процессы, включая снижение инсулинорезистентности и массы тела [13].

Кроме того, апелин-17 и -36 проявляют нейропротективное действие, регулируя окислительный стресс через активацию антиоксидантных систем, ингибируя митохондриально-опосредованный апоптоз, а также улучшая церебральную гемодинамику [14].

Elabela участвует в регуляции гомеостаза, энергетического обмена и процессов старения. Изменения его сывороточной концентрации ассоциированы с развитием метаболических и сердечно-сосудистых патологий, включая сахарный диабет, инфаркт миокарда, артериальную гипертензию. Пептид демонстрирует выраженные нефропротективные свойства, опосредованные подавлением апоптоза и ограничением ренального повреждения [15, 16]. Однако полный спектр биологических эффектов Elabela остается до конца неизученным.

Данная статья посвящена характеристике сигнального пути, активируемого связыванием апелина с рецептором APJ. Альтернативный лиганд Elabela был исключен из рассмотрения в связи с недостаточностью экспериментальных данных, подтверждающих его участие в патогенетических механизмах ревматических заболеваний.

Система апелин/APJ и воспаление

Согласно современным представлениям, система апелин/APJ вовлечена в регуляцию множества физиологических и патологических процессов и ассоциирована с метаболическими нарушениями, заболеваниями сердечно-сосудистой и неврологической систем, легких, печени, поджелудочной железы, почек, воспалительными заболеваниями кишечника, развитием ожирения, а также старением. Примечательно, что возникновение и развитие большинства из данных патологий тесно связаны с воспалительной реакцией.

В настоящее время продолжают изучаться механизмы, посредством которых апелин регулирует патологические изменения, связанные с воспалением. При этом сигнальные пути, активируемые системой апелин/APJ, являются ключевыми для понимания ее возможных эффектов при воспалении.

Masgi и соавт. описали способность апелина регулировать внутриклеточные процессы на примере мышечного APJ. В частности, авторы экспериментально доказали, что активация APJ апелин-13 и -36 приводит к подавлению активности фермента аденилатциклазы, снижению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), усилению фосфорилирования киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK1/2), одних из ключевых и наиболее хорошо изученных сигнальных путей митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) [17].

Следует подчеркнуть, что стимуляция МАРК/ERK может способствовать клеточной пролиферации, что играет двойственную роль: как в репаративных процессах, так и в патологическом ремоделировании тканей и ангиогенезе [17, 18].

Известно, что к развитию воспалительных реакций может приводить окислительный стресс с образованием активных форм кислорода (АФК), вызывающих повреждение клеток. Избыточная продукция АФК тесно связана с воспалением в жировой ткани. В частности, провоспалительные адипоциткины, секретируемые адипоцитами, увеличивают генерацию АФК; с другой стороны, избыточная продукция АФК стимулирует адипоцитарное высвобождение провоспалительных факторов. Таким образом, окислительный стресс и воспаление в жировой ткани образуют порочный патологический круг. Снижая уровень АФК, апелин способен предотвращать окислительное повреждение клеток и дисфункцию адипоцитов [19].

В исследовании Than A. и соавт. была продемонстрирована антиоксидантная роль апелина. Обработка адипоцитов фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) или пальмитатом индуцировала значительное увеличение продукции АФК. В то же время предварительная обработка клеток апелином-13 или -36 достоверно и значительно снижала проявление окислительного стресса.

Защитный эффект апелина опосредован рецептором APJ. Тот факт, что блокада данного рецептора специфическими ингибиторами полностью нивелировала подавление окисления апелином, служит прямым доказательством ключевой роли APJ в реализации защитного механизма.

Помимо снижения продукции АФК, апелин способен активировать эндогенную антиоксидантную систему. Связываясь с APJ, данный пептид активирует транскрипционный ядерный фактор, связанный с эритроидными клетками 2 (Nrf2), который транслоцируется в ядро и усиливает транскрипцию гена гемоксигеназы-1 (HO-1) – мощного антиоксидантного фермента [20].

Таким образом, представленные данные расширяют понимание фундаментальной роли системы апелин/APJ в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза и регуляции воспалительного ответа. Нарушение функционирования данной системы инициирует порочный круг, где хроническое воспаление и оксидативный стресс взаимно усиливают друг друга, способствуя прогрессированию широкого спектра метаболических и иммунопатологических состояний.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением иммунной регуляции и прогрессирующим воспалением синовиальной оболочки суставов. Центральным звеном патогенеза является гиперплазия синовиальной ткани с образованием паннуса, неразрывно связанная с активным ангиогенезом. Неангиогенез не только обеспечивает кровоснабжение пролиферирующей ткани, но и способствует миграции провоспалительных клеток в очаг воспаления, тем самым поддерживая и усугубляя хроническое воспаление [21].

Существенный вклад в васкуляризацию синовиальной оболочки, помимо классического ангиогенеза, вносят эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), развивающиеся из эндотелиальных стволовых клеток и участвующие в постнатальном образовании сосудов. ЭПК отличаются

функциональной гетерогенностью, обладают способностью к пролиферации и направленной миграции в условиях ангиогенеза. Особый интерес представляет популяция ЭПК с фенотипом CD 133⁺/CD 34⁺/VEGFR 2⁺, которая мобилизуется из костного мозга и принимает непосредственное участие в процессах неоваскуляризации [22].

Исследования последних лет демонстрируют, что ЭПК не просто циркулируют в периферической крови пациентов с РА, но и активно вовлекаются в патологический ангиогенез в синовиальной оболочке, что делает их ключевым элементом в поддержании и прогрессировании хронического воспаления.

Функциональная активность ЭПК регулируется комплексом специфических сигнальных молекул. Баланс между проангиогенными факторами, такими как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и ангиопоэтин-1 (Ang1), и антиангиогенными, включая тромбоспондин-1, определяет ангиогенный ответ [22–24].

В ходе нескольких экспериментальных исследований доказана роль апелина в прогрессировании РА.

Ting-Kuo Chang и соавт. установили, что при РА стимуляция синовиальных фибробластов апелином *in vitro* приводит к подавлению miR-525–5p через активацию сигнального каскада фосфолипазы C γ (PLC γ) и протеинкиназы C α (PKC α), что, в свою очередь, усиливает экспрессию Ang1, индуцирующего активность ЭПК и стимулирующего ангиогенез.

Было также установлено, что ингибирование апелина *in vivo* подавляет Ang1-зависимый ангиогенез и уменьшает тяжесть течения индуцированного артрита в модели на мышах.

Таким образом, Ang1 выступает ключевым регулятором неоваскуляризации при РА, контролируя процессы ангиогенеза и способствуя стабилизации новообразованных сосудов.

Исследование внутриклеточных сигнальных механизмов выявило, что ингибирование PLC γ /PKC α -зависимого пути значительно снижает апелин-опосредованную экспрессию Ang1 в синовиальных фибробластах при РА [24].

В настоящее время апелинергическая система изучается не только в контексте провоспалительной роли при РА, но и как многофункциональный регуляторный комплекс, участвующий в поддержании гомеостаза и развитии коморбидных состояний. Особый интерес представляет ее вклад в кардиоваскулярную патологию, часто ассоциированную с РА. Повышенный сердечно-сосудистый риск при РА связывают с ранним и ускоренным развитием атеросклероза, обусловленным хроническим системным воспалением [25, 26].

Перспективным направлением является изучение связи между апелинергической системой, персистирующим воспалением при РА и развитием атеросклероза, артериальной гипертензии и метаболических нарушений. Детализация этих механизмов может способствовать разработке персонализированных терапевтических стратегий, одновременно направленных на контроль воспаления и снижение кардиоваскулярного риска.

В исследовании Gunter S. и соавт. изучалась корреляция между уровнем апелина и маркерами субклинического поражения сердечно-сосудистой системы. Анализ включал оценку толщины интима-медиа сонных артерий, наличия

атеросклеротических бляшек и концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП). Установлена положительная корреляция апелина с ММП-2, участвующей в стабилизации фиброзной покрывки бляшки, и отрицательная – с ММП-9, ассоциированной с ее дестабилизацией и воспалением. Однако выявленные закономерности не воспроизводились в подгруппе афроамериканцев и пациентов с высокой воспалительной активностью РА. Кроме того, обратная корреляция между уровнем апелина и индексом массы тела наблюдалась у пациентов в состоянии ремиссии или с низкой активностью заболевания, но отсутствовала при умеренной и высокой степени воспаления, что подчеркивает зависимость кардиопротективных эффектов апелина от интенсивности системного воспаления.

Полученные данные свидетельствуют о потенциальном значении апелинергической системы в стабилизации атеросклеротических бляшек при условии контроля воспалительной активности и учета этнического происхождения пациентов [27].

Известно, что апелин способен улучшать функцию артерий посредством активации eNOS, однако данный эффект зависит от сохранения структурной и функциональной целостности эндотелия.

Gunter S. и соавт. проанализировали зависимость между концентрацией апелина в плазме и показателями артериальной функции у пациентов с РА, не имевших клинически манифестных форм сердечно-сосудистой патологии. Наличие суставных деформаций, высокой активности заболевания достоверно влияло на связь «апелин – пульсовое давление». Вазопротекторный эффект апелина, проявляющийся в снижении пульсового давления, реализуется исключительно у пациентов с РА, имеющих низкую активность заболевания и отсутствие структурных изменений суставов [28]. Утрата данного эффекта на фоне высокой активности системного воспаления может служить одним из ключевых патогенетических звеньев, объясняющих повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с тяжелым и неконтролируемым течением РА.

В ряде исследований у пациентов с ранним РА выявлена сниженная концентрация апелина. Уровень апелина не показывает статистически значимого изменения на фоне проводимой терапии, что позволяет рассматривать его в качестве независимого маркера, отражающего эндотелиальную дисфункцию при РА [29, 30].

Таким образом, оценка уровня апелина может являться ценным инструментом для выявления доклинического эндотелиального повреждения и стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ранним РА. Результаты исследований подтверждают необходимость раннего назначения активной болезни-модифицирующей противоревматической терапии не только для достижения ремиссии суставных проявлений, но и для снижения сердечно-сосудистого риска.

Системная склеродермия

Системная склеродермия (ССД) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, сосудистой дисфункцией и иммуновоспалительными нарушениями.

В последние годы внимание исследователей привлекает потенциальная роль адипокинов, в частности апелина, в патогенезе ССД [31].

Следует отметить, что в процессе фиброобразования органов участвуют многие факторы, такие как трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), ангиотензин II (AT-II), стимулируя пролиферацию и дифференцировку клеток, а также продукцию внеклеточного матрикса.

Апелин играет сложную и двойственную роль в патогенезе фиброзных процессов, демонстрируя тканеспецифичность своих эффектов. В частности, наиболее выраженное профибротическое действие наблюдается в печени, где активация апелин/APJ системы в звездчатых клетках вызывает их трансформацию с усилением синтеза коллагена I типа, повышением экспрессии рецептора тромбоцитарного фактора роста- β (PDGFR β) и стимуляцией Ang1. Затем, Ang1-опосредованный выброс VEGF и PDGF в условиях гипоксии и воспаления приводит к ангио-фибропролиферативному ремоделированию печени [32, 33]. Таким образом, формируется порочный круг, ключевые этапы которого можно представить следующим образом: развитие фиброза → возникновение гипоксии → активация экспрессии апелина → дальнейшее прогрессирование фиброза.

В противоположность этому в сердечно-сосудистой системе апелин проявляет антифибротические свойства, подавляя сигнальные пути AT1, активируя eNOS-зависимый синтез оксида азота и снижая экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1.

Подтверждением этому служит исследование Pchejetski D. и соавт., которые выявили, что апелин угнетает TGF- $\beta 1$ -опосредованную активацию фибробластов миокарда посредством ингибирования транскрипции сфингозин-киназы 1 (Sphk1) [34].

В последнее время расширились представления об антифибротическом действии апелина в отношении почечной и легочной ткани. Многочисленные данные подтверждают влияние системы апелин/APJ на развитие легочного фиброза при различных респираторных патологиях. В частности, при бронхолегочной дисплазии экспериментальное введение апелина приводит к достоверному уменьшению фибриновых отложений и выраженности воспалительной реакции в легочной паренхиме. Важно подчеркнуть, что наблюдаемый эффект коррелирует со снижением маркеров фиброгенеза, что подтверждает антифибротическое действие пептида. Более того, полученные результаты согласуются с данными о способности апелина модулировать TGF- β -опосредованные сигнальные пути, что потенциально объясняет универсальность его антифибротического действия в различных тканях [35, 36].

При индуцируемом остром респираторном дистресс-синдроме у крыс защитный эффект апелина-13 проявляется в уменьшении воспаления легочной ткани и, как следствие, ее повреждения, что снижает риск последующего развития фиброза [37]. Дополнительно исследования *in vitro* показали, что апелин-13 ингибирует индуцированную трансформацию эндотелиальных клеток сосудов легких в мезенхимальные клетки [38].

Наиболее убедительные данные о связи апелина с фиброзом получены при изучении легочной гипертензии. Во-первых, экспериментальные модели демонстрируют, что дефицит апелина *in vitro* усугубляет течение легочной гипертензии, а его введение способствует нормализации экспрессии ключевых регуляторов сосудистого гомеостаза – eNOS и Kruppel-подобного фактора 2 (KLF2) [39, 40]. Во-вторых, в клинических исследованиях снижение концентрации апелина в сыворотке пациентов с легочной гипертензией коррелирует с прогрессированием заболевания.

В условиях алколоид-индуцированной легочной гипертензии наблюдалось компенсаторное повышение экспрессии апелина на фоне снижения уровня APJ, что может свидетельствовать о развитии резистентности к апелину при хроническом фиброзном процессе [41].

Экспериментальные данные демонстрируют выраженную антифибротическую активность апелина в отношении фиброгенеза при тубулоинтерстициальном фиброзе, в прогрессировании которого TGF- β является основным медиатором, реализующим свои эффекты через Smad-зависимые и Smad-независимые сигнальные пути. *In vitro* апелин блокирует TGF- β -опосредованную эпителиально-мезенхимальную дифференцировку в культуре клеток канальцевого эпителия [42].

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов данного явления, проведенное Wang и соавт., позволило установить, как апелин ингибирует Smad2/3-зависимый сигнальный путь и подавляет продукцию коллагена I типа [43].

Особую клиническую значимость имеют исследования, выявившие снижение концентрации апелина в плазме крови у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на программном гемодиализе. Была обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем апелина и маркерами системного воспаления (С-реактивным белком, интерлейкином-6 (ИЛ-06)), и положительная корреляция – с показателями систолической и диастолической функции миокарда, что позволяет предположить активное участие апелинергической системы в патогенезе кардиоренального синдрома [44].

Полученные данные свидетельствуют о тканеспецифическом характере регуляции фибротических процессов системой апелин/APJ, которая способна как потенцировать, так и ингибировать патологическое фибрирование в зависимости от типа ткани-мишени. Обнаруженная двойственность биологического действия подчеркивает сложность регуляторных механизмов, контролирующих профибротическую активность, и указывает на необходимость дальнейших исследований для определения факторов, определяющих протективную или патогенную роль апелинергической системы в конкретных тканях.

Роль системы апелин/APJ в фиброгенезе при ССД до сих пор неизвестна. Сходные уровни апелина у пациентов с диффузной и лимитированной формами заболевания позволяют предположить, что данный пептид играет незначительную роль в патологическом фибротическом процессе при ССД. Однако, принимая во внимание, что тканевая концентрация и эффекты апелина могут не коррелировать с его сывороточным уровнем, необходимы дальнейшие исследования.

Результаты некоторых исследований свидетельствуют об ингибирующем действии апелина на дермальные фибробласты. Это подтверждается тем, что при ССД экспрессия апелина в фибробластах была достоверно снижена по сравнению со здоровыми донорами. Более того, обнаруженная обратная корреляция между уровнем апелина в сыворотке и степенью индукции кожи указывает на потенциальную роль данного пептида в подавлении кожного фиброза [45, 46].

Данные литературы об уровне апелина при ССД демонстрируют противоречивые результаты. В исследовании Aozasa и соавт. уровень апелина зависел от стадии ССД. У пациентов с ранней стадией зафиксировано повышение концентрации апелина в сыворотке крови, что может отражать компенсаторную активацию апелинергической системы в ответ на начальные проявления заболевания, в частности, на нарушения ангиогенеза. При переходе к генерализованной стадии наблюдалось статистически значимое снижение уровня апелина по сравнению как с группой больных на ранней стадии, так и с контрольной группой. Интересно, что на поздней стадии ССД, ассоциированной с тяжелыми сосудистыми осложнениями (дигитальные язвы, склеродермический почечный криз, легочная артериальная гипертензия), отмечалось повторное повышение концентрации данного пептида [47, 48].

Таким образом, динамика сывороточного уровня апелина в процессе развития ССД может служить новым патогенетическим биомаркером, отражающим стадию и характер течения заболевания. На ранних стадиях ССД наблюдается компенсаторное повышение концентрации циркулирующего апелина, что связано с его проангиогенным эффектом, и интерпретируется как физиологический адаптивный механизм, направленный на противодействие развивающимся эндотелиальной дисфункции и патологической вазоконстрикции. Предполагается, что на этой стадии апелин участвует в механизмах измененного и активированного ангиогенеза, предшествующего манифестации фиброзных изменений. Однако по мере прогрессирования фиброза и истощения компенсаторных ресурсов наблюдается снижение уровня апелина, что может отражать переход к стадии необратимого ремоделирования тканей. На поздних стадиях ССД апелин вновь приобретает патогенетическую значимость, но уже в контексте развития пролиферативной васкулопатии, ассоциированной с такими тяжелыми осложнениями, как легочная артериальная гипертензия и склеродермический почечный криз.

Особый научный интерес представляет уточнение участия апелинергической системы в переходе от острой фазы повреждения к хроническому фиброзу. Результаты таких исследований могут открыть перспективы для разработки методов ранней диагностики и таргетной терапии ССД, нацеленных на ключевые звенья патогенеза.

Системная красная волчанка

Прямые исследования, посвященные роли системы апелин/APJ при системной красной волчанке (СКВ), в настоящее время отсутствуют. Однако накопленные данные о ее функционировании при волчаночном нефрите – одном из наиболее тяжелых и прогностически

значимых висцеральных проявлений СКВ – позволяют экстраполировать потенциальное значение апелинергической системы и в общем контексте заболевания.

В исследовании Zhang C. и соавт. был раскрыт принципиально новый молекулярный механизм патогенеза волчаночного нефрита, связанный с нарушением регуляции в системе циркулярных РНК. Авторы продемонстрировали, что циркулярная РНК hsa_circ_0123190 функционирует как конкурентная эндогенная РНК, связывая микроРНК hsa-miR-483-3p и предотвращая ее ингибирующее воздействие на APJ, что имеет значение для контроля экспрессии APJ. При волчаночном нефрите было обнаружено значительное снижение уровня hsa_circ_0123190 в почечной ткани, что приводило к высвобождению hsa-miR-483-3p и последующему подавлению APJ [49].

Экспериментальные данные подтвердили патогенетическую значимость регуляторной функции hsa_circ_0123190. Ингибирование данной циркулярной РНК инициировало каскад патологических процессов: активацию TGF- β 1-опосредованного сигнального пути с последующим повышением уровня α -гладкомышечного актина и коллагена I типа, а также стимуляцию продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α), что в совокупности потенцировало развитие фиброза и воспаления в почечной ткани.

Важным открытием стала демонстрация обратного эффекта при восстановлении апелинергического сигнального пути. Активация рецептора APJ агонистами имела выраженное нефропротективное действие, подавляя воспалительную инфильтрацию, уменьшая выраженность фиброзных изменений и нормализуя функцию почек. Эти благоприятные эффекты реализуются через многоуровневые механизмы, включая улучшение эндотелиальной функции, ограничение оксидативного стресса и подавление продукции провоспалительных медиаторов.

Спондилоартриты

Несмотря на растущий интерес к изучению молекулярных механизмов при спондилоартритах, роль апелинергической системы в патогенезе этой группы заболеваний остается практически неизученной. Более того, в настоящее время отсутствуют целенаправленные исследования, посвященные комплексному анализу функционирования системы апелин/APJ при спондилоартритах.

Особый интерес в данном контексте представляет потенциальная связь апелина с коморбидными состояниями, характерными для спондилоартритов, включая сердечно-сосудистые заболевания и метаболический синдром. Учитывая установленную роль апелина в регуляции кардиоваскулярной системы и метаболизма, логично предположить, что его дисрегуляция может способствовать развитию этих осложнений.

Одним из немногих исследований, затрагивающих данную проблему, является работа Genre F. и соавт., которые проанализировали сывороточные уровни апелина у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) без сопутствующего сахарного диабета и сердечно-сосудистых событий в анамнезе на фоне терапии инфликсимабом. Забор образцов проводили непосредственно перед инфузией препарата

и через 6 месяцев. Несмотря на то что уровень апелина не коррелировал с активностью заболевания или маркерами метаболического синдрома, наблюдаемое снижение его концентрации на фоне терапии антагонистом ФНО- α может свидетельствовать о возможной вовлеченности апелинергической системы в воспалительные процессы при АС [50].

В пользу связи апелина с воспалением свидетельствует и другое исследование. Саро А. и соавт. обнаружили, что уровень апелина-36 в плазме крови у пациентов с легкой и умеренной степенью псориаза был значимо ниже, чем в контрольной группе, что, вероятно, связано с угнетением высвобождения противовоспалительных адипокинов на фоне хронического воспаления [51]. Вместе с тем для подтверждения этого эффекта необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, имеющиеся фрагментарные данные позволяют рассматривать апелинергическую систему как перспективное направление для дальнейших исследований. Углубленное изучение этого сигнального пути может не только способствовать лучшему пониманию патогенеза спондилоартритов, но и открыть новые возможности для управления их коморбидными патологиями.

Заключение

Апелинергическая система выступает в качестве регуляторного звена, опосредующего межсистемные взаимодействия при ревматической патологии. Многоуровневое влияние сигнального пути апелин/APJ на формирование иммунного ответа, поддержание сосудистого гомеостаза и регуляцию процессов тканевого ремоделирования подчеркивает его фундаментальную роль в патогенезе хронического воспаления. Современные исследования молекулярных основ взаимодействия апелина с провоспалительными цитокинами, хемокинами и факторами роста создают научную базу для разработки инновационных таргетных терапевтических подходов.

Клиническая значимость полученных данных заключается в потенциальной возможности использования компонентов апелинергической системы в качестве прогностических биомаркеров и высокоспецифичных мишеней для патогенетически обоснованной терапии ревматических заболеваний, открывая новые горизонты для персонализированной медицины в ревматологии.

Список литературы / References

1. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL, Shi X, Petronis A, George SR, Nguyen T. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*. 1993 Dec 22; 136 (1-2): 355-60. DOI: 10.1016/0378-1119(93)90495-o. PMID: 8294032.
2. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*. 2000 Jan; 74 (1): 34-41. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.074003a.x. PMID: 10617103.
3. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Oct 20; 251 (2): 471-6. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9489. PMID: 9792798.
4. 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 Sep; 62 (3): 331-42. DOI: 10.1124/pr.110.002949. Epub 2010 Jul 6. PMID: 20605969.
5. Zhen EY, Higgs RE, Gutierrez JA. Pyroglutamyl apelin-13 identified as the major apelin isoform in human plasma. *Anal Biochem*. 2013 Nov 1; 442 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.ab.2013.07.006. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23872001.
6. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B, ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell*. 2013 Dec 23; 27 (6): 672-80. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.11.002. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24316148.
7. Pauli A, Norris ML, Valen E, Chew GL, Gagnon JA, Zimmerman S, Mitchell A, Ma J, Dubrulle J, Reyon D, Tsai SQ, Joong JK, Saghatelian A, Schier AF. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science*. 2014 Feb 14; 343 (6172): 1248636. DOI: 10.1126/science.1248636. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24407481; PMCID: PMC4107353.

8. Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension*. 2009 Sep; 54 (3): 598–604. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134619. Epub 2009 Jul 13. PMID: 19597036.
9. Li C, Cheng H, Adhikari BK, Wang S, Yang N, Liu W, Sun J, Wang Y. The Role of Apelin-APJ System in Diabetes and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 9; 13: 820002. DOI: 10.3389/fendo.2022.820002. PMID: 35355561; PMCID: PMC 8959308.
10. Zhou C, Chen L, Tang M, Guo Y, Li L. Apelin/APJ system: A novel promising target for anti-aging intervention. *Clin Chim Acta*. 2018 Dec; 487: 233–240. DOI: 10.1016/j.cca.2018.10.011. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30296443.
11. Foris V, Kovacs G, Avian A, Böhm Z, Douschan P, Ghanim B, Klepetko W, Olschewski A, Olschewski H. Apelin-17 to diagnose idiopathic pulmonary arterial hypertension: A biomarker study. *Front Physiol*. 2023 Jan 4; 13: 986295. DOI: 10.3389/fphys.2022.986295. PMID: 36685176; PMCID: PMC 9846527.
12. Girault-Sofias PE, Deloux R, De Mota N, Riché S, Daubeuf F, Iturrioz X, Parlakian A, Berdeaux A, Agbulut O, Bonnet D, Boitard SE, Llorens-Cortés C. The Metabolically Resistant Apelin-17 Analogue LIT01–196 Reduces Cardiac Dysfunction and Remodelling in Heart Failure After Myocardial Infarction. *Can J Cardiol*. 2025 May; 41 (5): 911–924. DOI: 10.1016/j.cjca.2024.11.034. Epub 2024 Dec 12. PMID: 39674544.
13. Polino A, Montarolo PG, Samaja M, Rastaldo R. Effects of apelin on the cardiovascular system. *Heart Fail Rev*. 2015 Jul; 20 (4): 505–18. DOI: 10.1007/s10741-015-9475-x. PMID: 25652330.
14. Huang Z, Liu Q, Guo Q, Gao J, Zhang L, Li L. Effects and mechanisms of Apelin in treating central nervous system diseases. *Neuroscience*. 2025 Feb 6; 566: 177–189. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2024.12.025. Epub 2024 Dec 15. PMID: 39681256.
15. Onalan E, Doğan Y, Onalan E, Gözel N, Buran I, Dönder E. ELABELA levels in patients with type 2 diabetes: can it be a marker for diabetic nephropathy? *Afr Health Sci*. 2020 Jun; 20 (2): 833–840. DOI: 10.4314/ahs.v20i2.37. PMID: 33163050; PMCID: PMC 7609116.
16. Wang X, Liang G, Guo Q, Cai W, Zhang X, Ni J, Tao Y, Niu X, Chen S. ELABELA improves endothelial cell function via the ELA-APJ axis by activating the PI3K/Akt signalling pathway in HUVECs and EA.hy926 cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020 Dec; 47 (12): 1953–1964. DOI: 10.1111/1440-1681.13382. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32687618.
17. Masri B, Morin N, Pedebernade 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 Jul 7; 281 (27): 18317–26. DOI: 10.1074/jbc.M600606200. Epub 2006 May 5. PMID: 16679320.
18. Guo L, Li Q, Wang W, Yu P, Pan H, Li P, Sun Y, Zhang J. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic beta-cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B. *Endocr Res*. 2009; 34 (4): 142–54. DOI: 10.3109/10743580903287079. PMID: 19878074.
19. Than A, Zhang X, Leow MK, Poh CL, Chong SK, Chen P. Apelin attenuates oxidative stress in human adipocytes. *J Biol Chem*. 2014 Feb 7; 289 (6): 3763–74. DOI: 10.1074/jbc.M113.526210. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24362107; PMCID: PMC 3916573.
20. Chen K, Ou B, Huang Q, Deng D, Xiang Y, Hu F. LncRNA NEAT1 aggravates human microvascular endothelial cell injury by inhibiting the Apelin/Nrf2/HO-1 signalling pathway in type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnoea. *Epigenetics*. 2024 Dec; 19 (11): 2293409. DOI: 10.1080/15592294.2023.2293409. Epub 2024 Jan 17. PMID: 38232183; PMCID: PMC 10795783.
21. Chang TK, Zhong YH, Liu SC, Huang CC, Tsai CH, Lee HP, Wang SW, Hsu CJ, Tang CH. Apelin Promotes Endothelial Progenitor Cell Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis Disease via the miR-525-5p/Angiopoietin-1 Pathway. *Front Immunol*. 2021 Sep 29; 12: 737990. DOI: 10.3389/fimmu.2021.737990. PMID: 34659230; PMCID: PMC 8511637.
22. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*. 1999 Aug 6; 85 (3): 221–8. DOI: 10.1161/01.res.85.3.221. PMID: 10436164.
23. Brindle NP, Saharinen P, Ailitalo K. Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection. *Circ Res*. 2006 Apr 28; 98 (8): 1014–23. DOI: 10.1161/01.RES.00000218275.54089.12. PMID: 16645151; PMCID: PMC 2270395.
24. Chang TK, Zhong YH, Liu SC, Huang CC, Tsai CH, Lee HP, Wang SW, Hsu CJ, Tang CH. Apelin Promotes Endothelial Progenitor Cell Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis Disease via the miR-525-5p/Angiopoietin-1 Pathway. *Front Immunol*. 2021 Sep 29; 12: 737990. DOI: 10.3389/fimmu.2021.737990. PMID: 34659230; PMCID: PMC 8511637.
25. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul; 11 (7): 390–400. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.40. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25825281.
26. Drosos AA, Venetsanopoulou AA, Pelechas E, Voulgari PV. Exploring Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Eur J Intern Med*. 2024 Oct; 128: 1–9. DOI: 10.1016/j.ejim.2024.07.016. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39048336.
27. Gunter S, Solomon A, Tsang L, Woodiwiss AJ, Robinson C, Millen AM, Norton GR, Dessein PH. Apelin concentrations are associated with altered atherosclerotic plaque stability mediator levels and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2017 Jan; 256: 75–81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.024. Epub 2016 Nov 24. PMID: 28017911.
28. Gunter S, Robinson C, Norton GR, Woodiwiss AJ, Tsang L, Millen AM, Dessein PH. Disease severity impacts the relationship of apelin with arterial function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2018 Jun; 37 (6): 1481–1491. DOI: 10.1007/s10067-018-4013-6. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29423718.
29. Di Franco M, Spinelli FR, Mettere A, Gerardi MC, Conti V, Boccalini F, Iannuccelli C, Ciciarello F, Agati L, Valesini G. Serum levels of asymmetric dimethylarginine and apelin as potential markers of vascular endothelial dysfunction in early rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012: 347268. DOI: 10.1155/2012/347268. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22927708; PMCID: PMC 3420101.
30. Wahba AS, Ibrahim ME, Abo-Elmaty DM, Mehanna ET. Association of the Adipokines Chemerin, Apelin, Vasin and Omentin and Their Functional Genetic Variants with Rheumatoid Arthritis. *J Pers Med*. 2021 Sep 29; 11 (10): 976. DOI: 10.3390/jpm11100976. PMID: 34683117; PMCID: PMC 8539350.
31. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci*. 2022 Mar; 38 (3): 187–195. DOI: 10.1002/kjm2.12505. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35234356; PMCID: PMC 11896191.
32. Huang S, Chen L, Lu L, Li L. The apelin-APJ axis: A novel potential therapeutic target for organ fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2016 May 1; 456: 81–88. DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.025. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26944568.
33. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug; 7 (8): 425–36. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.97. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20585339.
34. Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, Lairez O, Calise D, Guilbeau-Frugier C, Schaak S, Seguelas MH, Wanecq E, Valet P, Parini A, Kunduzova O. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *Eur Heart J*. 2012 Sep; 33 (18): 2360–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs389. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22028387.
35. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8; 357 (19): 1946–55. DOI: 10.1056/NEJMra062729. PMID: 17989387.
36. Visser YP, Walther FJ, Laghmani el H, Laarse AV, Wagenaar GT. Apelin attenuates hyperoxic lung and heart injury in neonatal rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Nov 15; 182 (10): 1239–50. DOI: 10.1164/rccm.200909-1361OC. Epub 2010 Jul 9. PMID: 20622042; PMCID: PMC 3001263.
37. Fan XF, Xue F, Zhang YQ, Xing XP, Liu H, Mao SZ, Kong XX, Gao YQ, Liu SF, Gong YS. The Apelin-APJ axis is an endogenous counterinjury mechanism in experimental acute lung injury. *Chest*. 2015 Apr; 147 (4): 969–978. DOI: 10.1378/chest.14-1426. PMID: 25375801.
38. Wang H, Cong L, Yin X, Zhang N, Zhu M, Sun T, Fan J, Xue F, Fan X, Gong Y. The Apelin-APJ axis alleviates LPS-induced pulmonary fibrosis and endothelial mesenchymal transformation in mice by promoting Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Cell Signal*. 2022 Oct; 98: 110418. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110418. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35882286.
39. Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J, Videbaek R, Andersen CB, Boesgaard S, Friis-Hansen L. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. *Regul Pept*. 2006 Jan 15; 133 (1–3): 134–8. DOI: 10.1016/j.regpep.2005.09.032. Epub 2005 Nov 2. PMID: 16263185.
40. Chandra SM, Rozavich H, Kim J, Agrawal R, Kundu RK, de Jesus Perez V, Zamanian RT, Quertermous T, Chun HJ. Disruption of the apelin-APJ system worsens hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Apr; 31 (4): 814–20. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.219980. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21233449; PMCID: PMC 3113525.
41. Wang Q, Chen GQ, Pang LX, Xue F, Chen XY, Chen R, Kong XX, Gong YS, Fan XF. Changes of apelin and its receptor in lung tissue of rats with pulmonary hypertension induced by monocrotaline. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2013 Mar; 29 (2): 101–5. Chinese. PMID: 23833956.
42. Wang LY, Diao ZL, Zhang DL, Zheng JF, Zhang QD, Ding JX, Liu WH. The regulatory peptide apelin: a novel inhibitor of renal interstitial fibrosis. *Amino Acids*. 2014 Dec; 46 (12): 2693–704. DOI: 10.1007/s00726-014-1826-8. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25164121.
43. Wang LY, Diao ZL, Zheng JF, Wu YR, Zhang QD, Liu WH. Apelin attenuates TGF-β1-induced epithelial to mesenchymal transition via activation of PKC-ε in human renal tubular epithelial cells. *Peptides*. 2017 Oct; 96: 44–52. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.08.006. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28847490.
44. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Wolczynski S, Mysliwiec M. Apelin, a novel adipocytokine, in relation to endothelial function and inflammation in kidney allograft recipients. *Transplant Proc*. 2008 Dec; 40 (10): 3466–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.06.059. PMID: 19100414.
45. Yokoyama Y, Sekiguchi A, Fujiwara C, Uchiyama A, Uehara A, Ogino S, Torii R, Ishikawa O, Motegi SI. Inhibitory Regulation of Skin Fibrosis in Systemic Sclerosis by Apelin/APJ Signaling. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Oct; 70 (10): 1661–1672. DOI: 10.1002/art.40533. Epub 2018 Aug 23. PMID: 29676521.
46. Niemczyk A, Waśkiel-Burnat A, Zaremba M, Czuwara J, Rudnicka L. The profile of adipokines associated with fibrosis and impaired microcirculation in systemic sclerosis. *Adv Med Sci*. 2023 Sep; 68 (2): 298–305. DOI: 10.1016/j.advms.2023.09.001. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37696138.
47. Aozasa N, Hatano M, Saigusa R, Nakamura K, Takahashi T, Toyama T, Sumida H, Tamaki Z, Maki H, Minatsuki S, Komuro I, Sato S, Asano Y. Clinical significance of endothelial vasodilatory function evaluated by EndoPAT in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2020 Jun; 47 (6): 609–614. DOI: 10.1111/1346-8138.15334. Epub 2020 Mar 30. PMID: 3232898.
48. Andersen CU, Hilberg O, Mellemkjaer S, Nielsen-Kudsk JE, Simonsen U. Apelin and pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2011 Jul-Sep; 1 (3): 334–46. DOI: 10.4103/2045-8932.87299. PMID: 22140623; PMCID: PMC 3224425.
49. Zhang C, Gao C, Di X, Cui S, Liang W, Sun W, Yao M, Liu S, Zheng Z. Hsa_circ_0123190 acts as a competitive endogenous RNA to regulate APLNR expression by sponging hsa-miR-483-3p in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 13; 23 (1): 24. DOI: 10.1186/s13075-020-02404-8. PMID: 33436040; PMCID: PMC 7805051.
50. Genre F, Miranda-Fillio JA, López-Mejías R, Camero-López B, Ochoa R, Rueda J, González-Juanatey C, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Apelin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-α antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug; 31 (4): 532–7. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23484462.
51. Capo A, Di Nicola M, Costantini E, Reale M, Amerio P. Circulating levels of Apelin-36 in patients with mild to moderate psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020 Oct; 155 (5): 646–651. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.05981-3. Epub 2018 May 10. PMID: 29747483.

Статья поступила / Received 22.10.2025

Получена после рецензирования / Revised 24.10.2025

Принята к публикации / Accepted 25.10.2025

Сведения об авторах

Спицина Светлана Сергеевна, м.н.с. клинико-биохимической лаборатории¹, ассистент кафедры госпитальной терапии, ВП². ORCID: 0000-0001-5127-611X

Трофименко Андрей Степанович, к.м.н., зав. клинико-биохимической лабораторией¹. ORCID: 0000-0002-1627-8483

Бедина Светлана Александровна, к.м.н., с.н.с. клинико-биохимической лабораторий¹. ORCID: 0000-0002-5316-0185

Мозговая Елена Эдуардовна, к.м.н., в.н.с. клинико-биохимической лабораторий¹. ORCID: 0000-0003-0373-5072

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Автор для переписки: Спицина Светлана Сергеевна. E-mail: ssspsina@mail.ru

Для цитирования: Спицина С.С., Трофименко А.С., Бедина С.А., Мозговая Е.Э. Биологические функции апелинергической системы и ее участие в воспалительных процессах при ревматических заболеваниях. *Медицинский алфавит*. 2025; (28): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-46-53>

About authors

Spitsina Svetlana S., research assistant at Clinical biochemistry Laboratory¹, assistant at Hospital Therapy Dept². ORCID: 0000-0001-5127-611X

Trofimenko Andrei S., PhD Med, head of Clinical biochemistry Laboratory¹. ORCID: 0000-0002-1627-8483

Bedina Svetlana A., PhD Med, senior researcher at Clinical biochemistry Laboratory¹. ORCID: 0000-0002-5316-0185

Mozgovaya Elena E., PhD Med, leading researcher at Clinical biochemistry Laboratory¹. ORCID: 0000-0003-0373-5072

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovskiy, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Spitsina Svetlana S. E-mail: ssspsina@mail.ru

For citation: Spitsina S.S., Trofimenko A.S., Bedina S.A., Mozgovaya E.E. Biological functions of the apelinergic system and its participation in inflammatory processes in rheumatic diseases. *Medical alphabet*. 2025; (28): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-46-53>