

УДК 611.12:612.17:612.014.461.3

## ГДЕ И КОГДА В СЕРДЦЕ СЕКРЕТИРУЮТСЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

© 2012 г. И. М. Коростышевская, В. Ф. Максимов

*Институт физиологии СО РАМН  
630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 4  
E-mail: kor@physiol.ru*

Поступила в редакцию 08.04.11 г.  
Окончательный вариант получен 20.06.11 г.

В обзоре представлены современные данные о строении, синтезе и секреции сердечных натрийуретических пептидов. Известно, что эти гормоны обладают широким спектром действия, но пока остаются наименее изученным и недостаточно понятным звеном регуляции водно-солевого гомеостаза. Акцент сделан на проблеме онтогенетического становления секреторной активности сердца по ходу эмбриогенеза. Приводятся имеющиеся немногочисленные и разрозненные сведения о паракринных и аутокринных эффектах пептидов на межклеточные взаимодействия, деление, рост и дифференцировку клеток сердца. Эти вопросы практически не освещены в отечественной литературе.

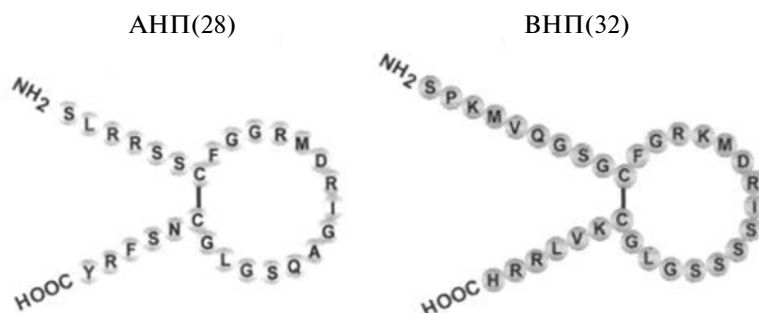
*Ключевые слова:* натрийуретические пептиды, водно-солевой гомеостаз, эмбриогенез, сердце.

### ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ СЕРДЦА

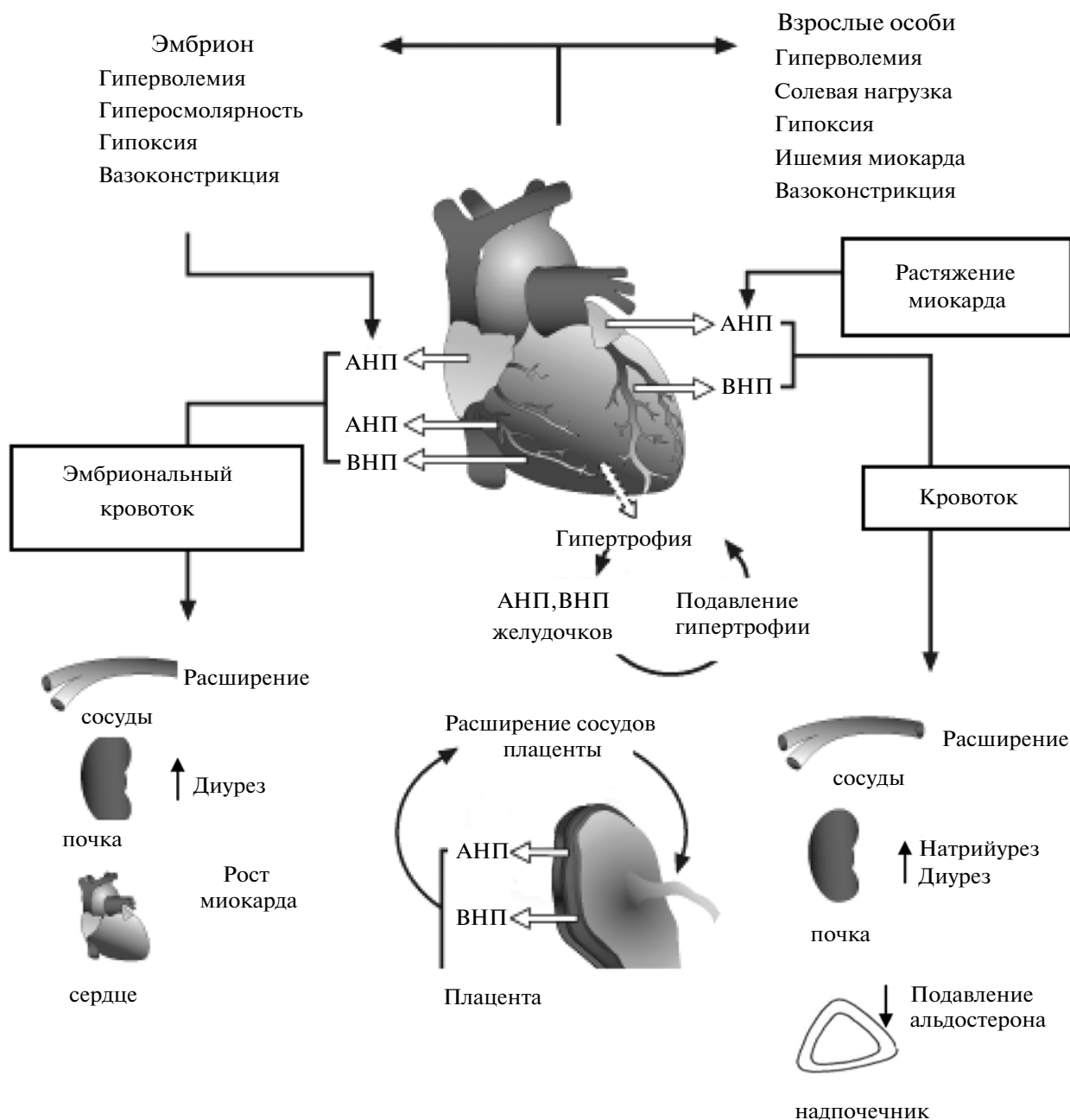
Эндокринная функция сердца была открыта в 1981 году, когда ДеБолд с коллегами (deBold et al., 1981) показали, что в ответ на введение экстракта из предсердной ткани у крыс резко усиливался натрийурез. Три года спустя активное начало было выделено, очищено и расшифрована его аминокислотная последовательность (Kangawa, Matsuo, 1984). Открытое вещество получило название атриальный (предсердный) натрийуретический пептид или фактор (Atrial Natriuretic Peptide, АНП, ПНУФ или ПНФ в русских транскрипци-

ях). Очень схожий по строению пептид, выделенный сначала из мозга свиньи, получил название мозговой натрийуретический пептид (Brain Natriuretic Peptide). Однако вскоре выяснилось, что больше всего его содержится тоже в сердце, он секретируется преимущественно в желудочках при патологии, поэтому его часто называют натрийуретическим пептидом В-типа или ВНП (Hino et al., 1990). У этих пептидов много общих биологических свойств, потому их часто обозначают вместе как натрийуретические пептиды (рис. 1).

Основным физиологическим действием предсердных пептидов является поддержание водно-



**Рис. 1.** Схема строения молекул натрийуретических пептидов. В скобках — количество аминокислотных остатков в молекуле.



**Рис. 2.** Схема функционирования системы натрийуретических пептидов сердца в эмбриогенезе (слева) и у взрослых особей (справа). В верхней части указаны некоторые стимулы, усиливающие секрецию пептидов, в нижней – их биологические эффекты. По Камерон, Элмерс (Cameron, Ellmers, 2003).

солевого гомеостаза и регуляция кровяного давления путем стимуляции натрийуреза, диуреза и снижения периферического сопротивления. Они не только напрямую подавляют выделение ренина, альдостерона и антидиуретического гормона, но и противодействуют действию ангиотензина-II и антидиуретического гормона в органах

мишенях. Таким образом, основные физиологические эффекты сердечных пептидов сводятся к антагонизму с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (рис. 2).

Интерес к механизмам действия сердечных пептидов получил дополнительный толчок после

того, как было установлено, что у экспериментальных животных с гипертензией любого генеза и у больных с застойной сердечной недостаточностью и с другими сердечнососудистыми и гемодинамическими нарушениями концентрация сердечных гормонов в плазме значительно повышена (Vesely, 2001). По мнению исследователей и клиницистов, уровень сердечных гормонов может служить в будущем важным диагностическим и прогностическим показателем (Nir et al., 2009).

Натрийуретические пептиды обнаружены в сердце у всех позвоночных животных. У рыб (например, угрей) они регулируют потребление и выведение соли и воды при переходе из пресных водоемов в соленую морскую среду, а у наземных животных — чувство жажды (Wu et al., 2009). Пептиды синтезируются в предсердных кардиомиоцитах, в саркоплазме которых наряду с миофибриллами обнаруживаются специфические секреторные гранулы диаметром 50–500 нм (рис. 3). Самым сильным стимулом для выделения пептидов из депо является растяжение миокарда. Секретию стимулируют также многочисленные воздействия, опосредованные растяжением предсердий: повышение объема циркулирующей крови, гипертензия и солевые нагрузки, физические нагрузки, гипоксия, ишемия миокарда, сосудосуживающие гормоны и медикаменты (Maack, 2006). В мышечных клетках желудочков сердца взрослых особей ни пептидов, ни гранул в норме не обнаруживается (Christoffersen et al., 2002).

Свое действие в органах мишенях оба пептида осуществляют через два типа рецепторов. Тип А (NPR-A) — трансмембранный рецептор с молекулярной массой около 120 кД. Внеклеточный домен связывается с гормонами, внутриклеточный содержит киназную и гуанилатциклазную части. Повышение уровня ц-ГМФ активирует протеинкиназу, которая фосфорилирует целевой белок. Фосфодиэстераза, снижая уровень ц-ГМФ, модулирует силу и продолжительность ответа. Рецепторы С-типа (клиренсные, NPR-C) имеют внеклеточный домен связывания, трансмембранный и цитозольный домены, их молекулярная масса 67–77 кД (Woodard, Rosado, 2007) (рис. 4). Они, располагаясь в почках, сосудистом эндотелии, сердце, легких и других органах, удаляют из крови около половины циркулирующих натрийуретических пептидов путем рецептор-опосредованной интернализации. Остальное метаболизируется в крови нейтральной эндопептидазой EC 3.4.24.11 (McFarlane et al., 2003). Время полужизни для АНП приблизительно 3–5 мин, для ВНП значительно больше — около 23 мин, а неактивный N-концевой пептид ВНП циркулирует от 60 до 120 мин (Potter et al., 2006).

Большинство знаний о гормонах основываются на определении их концентрации в плазме

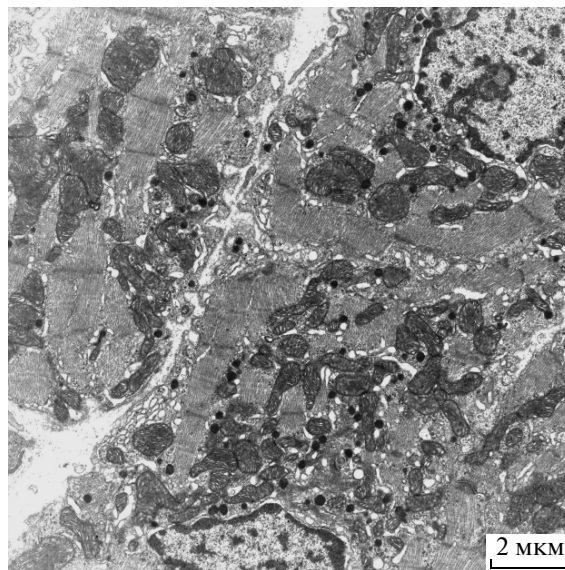


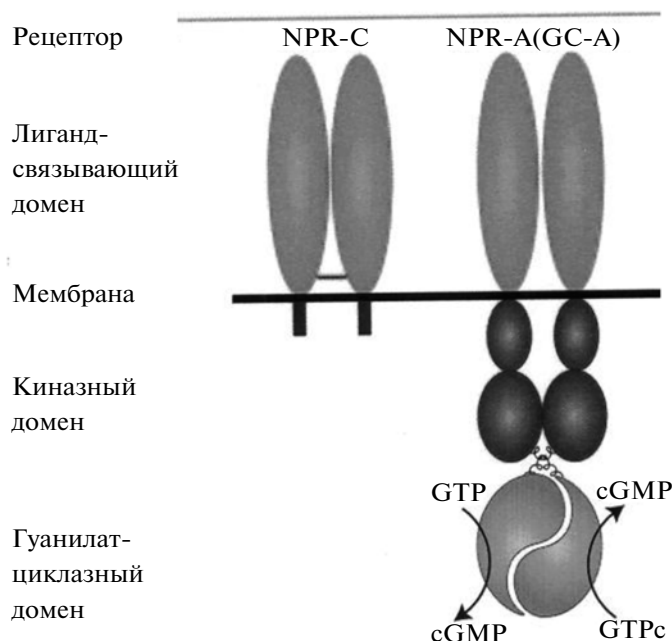
Рис. 3. Миоэндокринные кардиомиоциты правого предсердия крысы с многочисленными секреторными гранулами. Электронограмма. Масштаб 2 мкм. Из архива авторов.

крови, которая представляет собой баланс секреции и метаболического распада. Однако для натрийуретических пептидов до сих пор не разработаны современные точные, чувствительные и калиброванные способы определения их концентрации в плазме крови и тканях (Clerico, Emdin, 2004). Связано это отчасти с недостаточностью накопленных сведений о механизмах синтеза и выделения секреторного продукта в миоэндокринных клетках предсердий, отчасти с многообразием форм гормонов и их дериватов в кровеносном русле. Пико- и фемтомолярные концентрации гормонов в крови и тканях усложняют технологические задачи (Goetze, 2009).

### ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СИНТЕЗА И ВЫДЕЛЕНИЯ ПЕПТИДОВ

**Синтез.** Внутриклеточные пути синтеза, накопления и выведения натрийуретических пептидов в кардиомиоцитах изучены лишь отчасти из-за методических трудностей их идентификации и визуализации. Благодаря развитию молекулярно-генетических технологий стали доступны для понимания отдельные этапы этих процессов.

АНП и ВНП у человека закодированы небольшими генами в 1-й хромосоме, у мыши — в 4-й, у крысы — в 5-й. Структура гена проста и схожа с таковой других пептидных гормонов по размеру и составу (Lanfear, 2010). Ген, кодирующий пре-прогормон АНП (152 аминокислоты), состоит из трех экзонов (кодирующих последовательностей) и разделяющих их двух интронов (рис. 5). Экзон 1



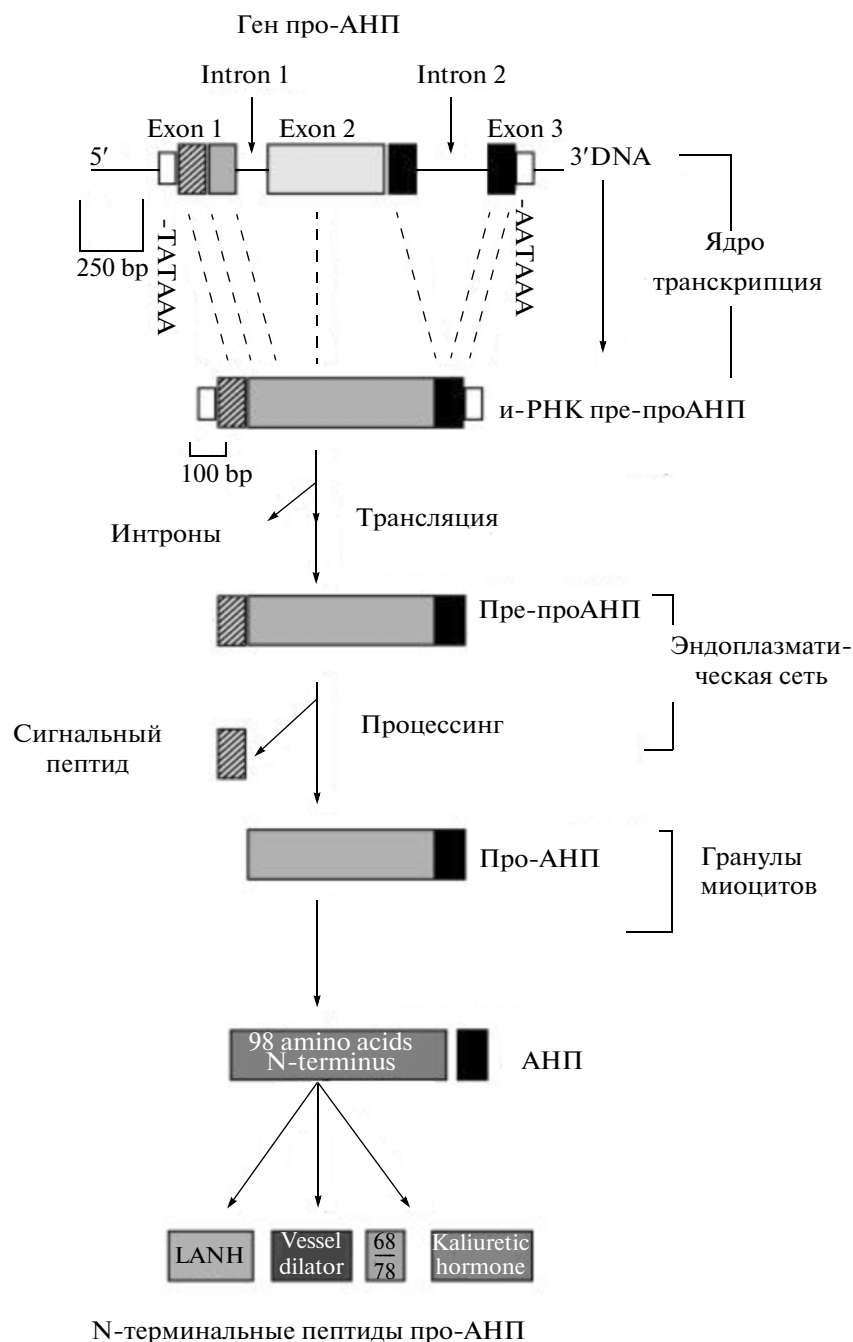
**Рис. 4.** Схема строения рецепторов нарийуретических пептидов. Пояснения в тексте. По Поттер с соавторами (Potter et al., 2006).

кодирует сигнальный пептид из 26 аминокислотных остатков, который отщепляется от пре-прогормона в эндоплазматической сети с образованием прогормона АНП (126). Экзон 1 также кодирует первые 16 аминокислот прогормона. Экзон 2 кодирует основную часть прогормона (17–125 у людей). Экзон 3 кодирует последний тирозин (т.е. 126-ю аминокислоту прогормона) у людей и три последние аминокислоты (тир-арг-арг) у мышей, крыс, кроликов и коров (Vesely, 2001). Прогормон – основная форма хранения и накопления АНП в кардиомиоцитах. Это простая молекула, которая распадается при выделении из клеток на два основных фрагмента – N- и C-терминальные пептиды. Последний (99–128) является активной формой гормона АНП. Он состоит из 28 аминокислотных остатков с кольцевой структурой, образованной дисульфидными мостиками между цистеиновыми остатками (рис. 1). Именно кольцо определяет биологическую активность и взаимодействие с рецепторами клеток-мишеней. N-терминальный фрагмент прогормона (1–98) не обладает биологической активностью, но в крови он распадается на несколько полипептидов с гипотензивным, натрийуретическим, диуретическим и калийуретическим действием. Первые 30 аминокислот составляют долгоживущий АНП, с 31 по 67 – сосудистый дилататор, 79–98 – калийуретический

пептид (рис. 5). Натрийуретический эффект первых двух отличается от АНП тем, что они подавляют почечную  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ азу вторично через усиление синтеза простагландина  $\text{E}_2$ , что АНП не делает. Пост-трансляционные превращения ВНП происходят в клетках по такой же общей схеме: пре-прогормон ВНП (134) → отщепление сигнального пептида с образованием прогормона ВНП (108) → специфическая протеаза разделяет его на N-терминальный фрагмент прогормона (1–76) и активный гормон ВНП (77–108). Оба фрагмента в эквимолярных концентрациях выделяются в кровь (Goetze, 2009).

Вазоактивные вещества (катехоламины, ангиотензин-II) усиливают транскрипцию натрийуретических генов через p38 MAPK протеинкиназу. Растяжение миоцитов повышает уровень внутриклеточного кальция, изменяет кальций-связывающие белки, что усиливает экспрессию натрийуретических генов (Kudoh et al., 2003). Эти же гены активируются ишемическим транскрипционным фактором (hypoxia inducible transcription factor 1-alpha), что имеет значение при ишемической болезни сердца (Weidemann et al., 2008).

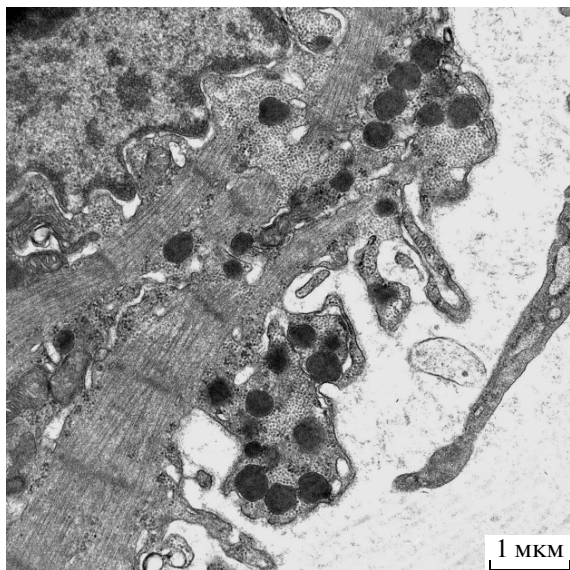
**Накопление.** Предсердные натрийуретические пептиды накапливаются в секреторных гранулах кардиомиоцитов в виде прогормона АНП (126),



**Рис. 5.** Схема синтеза и процессинга молекулы атриального натрийуретического пептида (АНП) в кардиомиоцитах предсердий. По Весели (Vesely, 2006).

прогормона ВНП (108) и зрелого конечного продукта ВНП (32). Большинство исследователей отрицает наличие в гранулах зрелого АНП (28) (Vesely, 2001). Под электронным микроскопом секреторные гранулы у разных видов позвоночных животных выглядят одинаково, но различаются по диаметру. Это округлые тельца с электронно-плотной гомогенной или слегка зернистой сердцевинкой, окруженной одинарной мембраной (рис. 3, 6). Между сердцевинкой и мембраной ино-

гда обнаруживается светлый ободок – хало (halo). Некоторые исследователи подразделяют гранулы по морфологии (учитывая целостность мембраны, наличие и толщину ободка, плотность и структуру сердцевинки) на формирующиеся, зрелые и растворяющиеся формы. Соотношение этих разновидностей дает возможность оценить секреторную активность клеток (Коростышевская, Максимов, 1989; Рахчеева и др., 2009). Как правило, секреторные гранулы группируются в



**Рис. 6.** Скопление секреторных гранул на периферии кардиомиоцита правого предсердия у крысенка (21 день жизни) линии НИСАГ с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией. Электронограмма. Масштаб 1 мкм. Из архива авторов.

околоядерной зоне, но при некоторых патологических состояниях (гипертензия, гиперволемиа и др.) гранулы заполняют саркоплазму между миофибриллами и скапливаются под сарколеммой (рис. 6).

У мышей с генетическим отсутствием АНП в клетках предсердий нет секреторных гранул (John et al., 1995), ВНП в предсердиях не определяется, а в желудочках его концентрация минимальная (Tse et al., 2001). У мышей, нокаутных по гену ВНП, гранулы в предсердиях имеются (Tamura et al., 2000). Сердечные натрийуретические пептиды имеют принципиально сходное строение, но некоторые аспекты их транскрипции, посттранскрипционные и трансляционные этапы, приводящие к секреции зрелых гормонов, могут значительно различаться как между собой, так и в ответ на различные стимулы, которые действуют на кардиомиоциты (O'Donnell et al., 2003). Внутриклеточные этапы “созревания” гормона: гликозилирование, эндопротеолиз – изучены плохо; доподлинно неизвестно, где это происходит и какие ферментные системы задействованы, одинаковы ли эти процессы в предсердиях и желудочках (Vesely D., 2001).

Анализ белкового состава секреторных гранул из кардиомиоцитов предсердий крыс выявил наличие в них около 100 разных белков. Из них 61 белок хорошо изучен и точно определен. Белки можно подразделить на 7 функциональных категорий, отвечающих за: 1. транспорт гранул, прилипание и слияние с мембраной, 2. передачу сиг-

налов, 3. связывание кальция, 4. клеточную архитектуру и формообразование, 5. процессинг пептидов/белков, 6. синтез гормона, 7. протонный транспорт (Muth et al., 2004). Большая часть этих белков связаны с мембраной гранул и двумя мажорными (95%) белками – peptidylglycine-alpha-amidating monoxygenase (пептидилглицин альфа-амидированная монооксигеназа – ПАМ) и прогормоном АНП (1-126). Прогормон АНП обнаруживается в растворимой сердцевине гранул, но большое его количество остается тесно связанным с мембранами даже после тщательного отмывания. В мембранной фракции молярное соотношение прогормона АНП и ПАМ приблизительно 30 : 1. ПАМ – бифункциональный фермент, известный как каталитический посттрансляционный биоактиватор сигнальных пептидов. Однако здесь основная функция ПАМ не ферментативная, а структурная. По-видимому, фермент участвует в упаковке прогормона АНП внутри секреторных гранул и, возможно, подготавливает прогормон к протеолитическому процессингу (O'Donnell et al., 2003).

Конденсация про-АНП является кальций-зависимым процессом. Поверхностные участки агрегатов про-АНП обогащаются липидами и белками внутри мембран транс-зоны аппарата Гольджи, обволакивая агрегаты и уменьшая энергию для замыкания секреторного пузырька и отпочкования его от цистерн Гольджи (Baertschi et al., 2001). В процессе формирования гранул принимают участие хромогранины, но их роль в сердце точно не установлена (Крылова, 2007). Морфологически процесс формирования гранулы выражается в накоплении хлопьевидного материала средней электронной плотности в расширенной цистерне пластинчатого комплекса. Можно проследить постепенные этапы уплотнения и отделения формирующейся гранулы от конца цистерны. Как правило, такие гранулы мельче по размеру, чем зрелые и растворяющиеся формы (рис. 7).

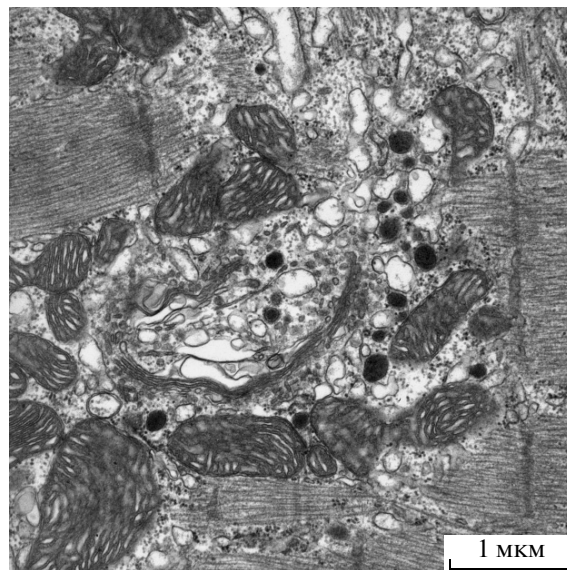
По гипотезе Баерши с коллегами (Baertschi et al., 2001) само содержимое определяет размер и, возможно, форму секреторных гранул. В нормальных предсердных кардиомиоцитах у новорожденных крысят прогормон АНП выявляется в секреторных гранулах диаметром 120 и 175 нм, которые передвигаются в цитоплазме с максимальной скоростью 0.3 мкм/с. Удаление N-терминального фрагмента прогормона или точечная мутация в этой области вызывает изменение формы, размера, но не скорости перемещения в саркоплазме секреторных гранул. Под электронным микроскопом более крупные гранулы приобретают неправильные “мягкие” очертания, имеют плотную сердцевину, окруженную бледным содержимым неравномерной ширины. Такие гранулы не могут правильно контактировать с мембраной клетки из-за отсутствия поверхностных кон-

денсированных структур и недостаточной плотности или неправильного расположения рецепторов связывания. Именно кальций-связывающий N-терминальный фрагмент прогормона отвечает за агрегацию белка в транс-зоне Гольджи в присутствии высоких концентраций кальция. Удаление C-терминального фрагмента молекулы прогормона АНП, где содержится сам гормон и его дисульфидный мостик, не влияет на форму, размеры, способность к слиянию и скорость перемещения секреторных гранул (Vaertschi et al., 2001).

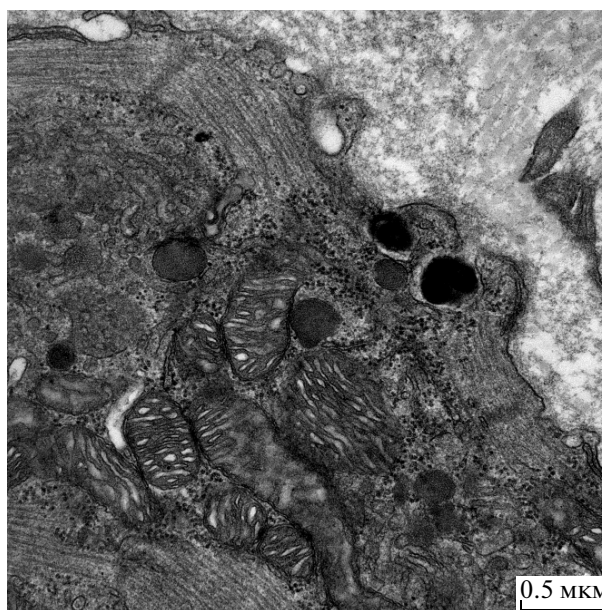
Долгое время механизм превращения прогормона АНП (в гранулах клеток) в зрелый гормон в плазме крови оставался загадкой. Недавно в сердце была открыта новая мембранная трипсिनоподобная сериновая протеаза, получившая название корин (corin). Именно этот фермент разделяет молекулу прогормона по аргинину в 98-й позиции в момент выделения его из клеток. Это очень крупная протеаза из 1042 аминокислотных остатков с молекулярной массой 150–200 кД. У человека ее большой ген с 22 экзонами находится в хромосоме 4p12-13. У нокаутных по гену корина мышей прогормон в сердце есть, а зрелого гормона нет, и как следствие, у них развивается тяжелая гипертензия (Wu et al., 2009).

**Выделение.** Различают два основных механизма секреции гормонов. Базальный уровень секреции происходит вне стимуляции и обеспечивается выделением синтезированного продукта пассивным пузырьковым транспортом. При регулируемом типе секреции гормоны выделяются под действием стимулов путем энергозависимого экзоцитоза гранул, в плотной сердцевине которых содержится гормон. Сортировка секреторного продукта на тот или другой тип выделения происходит в транс-зоне комплекса Гольджи (Ogawa et al., 1999). Иида и Шибата (Iida, Shibata, 1994) на культуре предсердных миоцитов крыс показали, что вне стимуляции около 40% вновь синтезированного АНП секретируется, а остальное направляется на запас или для более позднего выделения.

Визуализировать процессы выделения секрета из миоэндокринных клеток методически очень трудно. Растворяющиеся формы гранул (с частично или полностью разрушенной оболочкой и зернистым содержимым пониженной плотности), скопление гранул в непосредственной близости от сарколеммы — лишь косвенные показатели интенсивности процесса (рис. 6). Для фиксации экзоцитоза секреторного продукта нужно применять специальные методики (быстрое замораживание, обработка таниновой кислотой). На рутинных электронограммах он обнаруживается, как правило, при стимуляции секреторной активности (рис. 8).



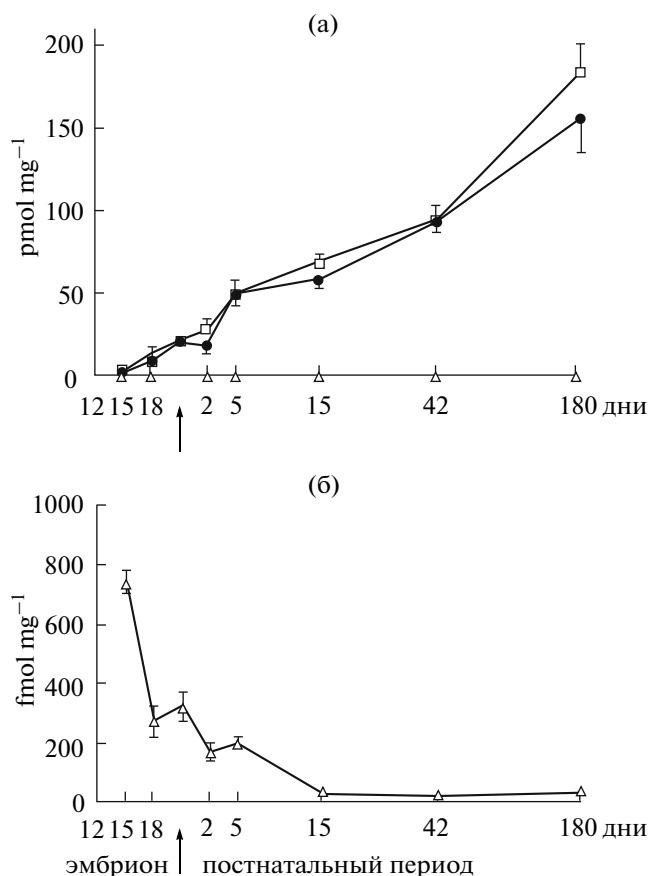
**Рис. 7.** Формирование секреторных гранул в области Гольджи кардиомиоцита правого предсердия крысенка (21 день жизни) линии Вистар. Электронограмма. Масштаб 1 мкм. Из архива авторов.



**Рис. 8.** Выделение секреторного продукта путем экзоцитоза из кардиомиоцита правого предсердия у крысенка (21 день жизни) линии НИСАГ с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией. Электронограмма. Масштаб 0.5 мкм. Из архива авторов.

На сегодня основная концепция гормональной функции сердца такова: секреция в предсердиях — регулируемый процесс, в желудочках — базальный.

Секреция АНП напрямую регулируется механическим растяжением стенки предсердия, а ча-



**Рис. 9.** Динамика концентрации атриального натрий-уретического пептида в ткани правого (светлые метки) и левого (темные метки) предсердий (а) и желудочков (б) сердца хомяка по ходу эмбриогенеза и постнатального развития. По Наваратнам с соавторами (Navaratnam et al., 1989).

стота сокращения менее важна как физиологический стимул для секреции. Сопряжение “растяжение-секреция” обусловлено входом ионов кальция через потенциал-зависимые каналы. Предполагается, что выделение  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматической сети, которое вызывает активацию кальций-кальмодулин киназы, тоже принимает участие во внутриклеточных процессах выделения АНП при механическом растяжении (O’Donnell et al., 2003).

Острая (в течение минут) реакция на растяжение приводит к усиленному выделению накопленного в предсердиях АНП, достаточного для повышения уровня гормона в крови. ВНП при этом тоже выделяется, но он составляет всего 1–2% от концентрации АНП в тканях, а потому его концентрация в крови не меняется. Стимулированная секреция, в основном, использует ранее синтезированный и накопленный гормон, а вновь синтезированный – в значительно меньшей степени. Усиление продукции пептидов характерно для более длительных воздействий, на-

пример, при изменении гормонального фона (избытке эндотелина-I, ангиотензина-II, адренергических агонистов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, простагландинов, вазопрессина и др.). Стимуляция транскрипции генов АНП и ВНП происходит вторично к повышению объема жидкости, но в плазме заметно повышается только концентрация АНП (de Bold et al., 1996).

### ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ СТАНОВЛЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА

У взрослых основным местом синтеза гормона являются предсердия, в левом желудочке его всего 0.5–3% (Ruskoaho, 1992). В эмбриогенезе вклад желудочков в общую секрецию сердечных пептидов много существенней, чем у взрослых особей, а у отдельных видов – основной. Это четко продемонстрировано на графиках изменения концентрации АНП в предсердиях (пикомоль/мг ткани) и желудочках (фентомоль/мг) крыс в период с 12 дня гестации до 6-месячного возраста (Navaratnam et al., 1989). Видно, что в предсердиях экспрессия АНП неуклонно растет, а в левом желудочке – прогрессивно снижается и после двух недель жизни практически не определяется (рис. 9).

Динамика содержания и-РНК пептидов по ходу эмбриогенеза у мышей показала, что экспрессия ее появляется на 8–9-й день гестации с наибольшим пиком на 12-й день и меньшими пиками в период 14–16 суток развития. Эти сроки совпадают с основными морфогенетическими этапами формирования сердца: на 9-й день начинается регулярное сердцебиение примитивного сердца, в течение 12-го дня происходит активное формирование перегородки с образованием четырех камер, и на 15-й день сдвигается ось сердца (Cameron, Ellmers, 2003). Иммуногистохимическая метка к АНП обнаруживается в секреторных гранулах желудочковых кардиомиоцитов у мышей на 11-е сутки эмбриогенеза, но только в малодифференцированных (43%) и зрелых (14%) клетках. В недифференцированных миоцитах метки нет (Zhang, Pasumarthi, 2007). Исследования Делуф с коллегами (Deloof et al., 1995) показали, что у эмбрионов крыс, по крайней мере, начиная с 17-го дня, внутриклеточный процессинг АНП протекает так же, как и у взрослых особей.

Изменения давления в правом предсердии, скорости клубочковой фильтрации и баланса жидкости у новорожденных подразумевает физиологическую роль АНП в процессе родоразрешения. Поскольку после родов концентрация гормонов в крови новорожденного падает из-за потери материнского источника, то, соответственно, очень быстро усиливается продукция гормона в предсердиях новорожденного (Cameron, Ellmers, 2003).



Концентрация АНП в плазме у новорожденных детей очень высокая вне связи с массой тела, давлением крови, содержанием натрий/креатинина и альдостерон/креатинина в моче (Ito et al., 1990). В плазме из пупочной артерии она значительно выше ( $51 \pm 21.4$  фмоль/мл), чем в пупочной вене ( $18.1 \pm 13.5$  фмоль/мл), что говорит о том, что плацента захватывает гормон. Есть данные, что плацента человека имеет рецепторы к АНП (Mulay, Varma, 1989). Концентрация АНП в периферической вене до 5 суток жизни остается высокой ( $60.7 \pm 29.4$  фмоль/мл). У детей старшего возраста этот показатель не отличается от такового взрослых людей 20–34 лет ( $14.4 \pm 7.4$  и  $10.0 \pm 4.8$  фмоль/мл, соответственно) (Kikuchi K. et al., 1988). Это связывают с отрицательным балансом соли и воды в постнатальном периоде, так как у плодов и новорожденных содержание воды в теле очень высокое. В течение нескольких дней после рождения за счет усиления натрийуреза и диуреза уменьшаются общий объем жидкости и внеклеточного пространства до уровня взрослого организма (Stephenson, Pipkin, 1990).

Исследователи признают, что у млекопитающих гормональная система сердца начинает функционировать с середины эмбриогенеза и активно участвует в регуляции артериального давления и водно-солевого баланса у эмбрионов так же, как и у взрослых особей (рис. 2). Показано, что концентрация АНП в плазме плода крысы в 4 раза выше, а N-терминального фрагмента АНП – в 20 раз выше, чем в плазме самки. Одни авторы считают, что это отражает низкую способность почек метаболизировать гормон (Wei et al., 1987), другие, что это следствие усиленной секреции гормона (Deloof et al., 1995). Эксперименты показали, усиление секреции АНП у плодов крыс и овец происходит в ответ на увеличение объема циркулирующей крови, гиперосмолярность, гипоксию, а также на действие вазоконстрикторов – ангиотензина-II, вазопрессина и эндотелина (Johnson et al., 1997). У плодов овцы концентрация АНП повышается в ответ на гиперволюмию и уменьшается при кровопотере. У человеческих плодов, по крайней мере, в третьем триместре, концентрация АНП увеличивается при патологической или ятрогенной гиперволюмии (Stephenson, Pipkin, 1990).

Складывается впечатление, что гормоны могут поступать в плод через плаценту, так как введение гормона в кровь матери вызывает параллельное увеличение его концентрации и у плода. После введения матери вазопрессина уровень гормонов в крови матери и плода нарастает. Плод также реагирует на внешние стимулы – введение вазопрессина или индометацина вызывает сужение боталлова протока и усиленное выделение на-

трийуретического пептида в кровь. Авторы заключают, что у плода система сердечных гормонов функционирует и адекватно реагирует, как и у взрослых, на повышение внутрисердечного давления (Wei et al., 1987).

АНП обнаруживается в тканях плаценты человека, он секретируется клетками цитотрофобласта. Эксперименты с введением сердечного гормона в плацентарный кровоток дали основание предполагать, что натрийуретический пептид за счет вазодилатации принимает участие в регуляции кровоснабжения плода (Stebbing et al., 1996) (рис. 2).

### ПАРАКРИННЫЕ И АУТОКРИННЫЕ ЭФФЕКТЫ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Кроме известных эндокринных влияний на водно-солевой гомеостаз и артериальное давление, АНП и ВНП обладают важными аутокринными и паракринными воздействиями внутри сердца и коронарной системы. Они включают регуляцию роста кардиомиоцитов, подавление пролиферации фибробластов и отложение внеклеточного матрикса (рис. 2). Пептиды также обладают цитопротективным антиишемическим действием (по типу прекондиционирования), влияют на деление эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток в коронарных сосудах (D'Souza et al., 2004). Было показано, что гены всех рецепторов к натрийуретическим пептидам экспрессируются в мышечных клетках сердца и фибробластах, сердце само служит мишенью для этих гормонов. У взрослых особей АНП и ВНП принимают участие в ремоделировании миокарда в ответ на объемную перегрузку в клинических и экспериментальных условиях (Kawakami et al., 1996).

Кроме регуляции объема жидкости АНП в эмбриогенезе выполняет и другие разнообразные функции: влияет на рост и пролиферацию клеток, в том числе подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках сосудов, сдерживает гипертрофию, подавляет рост фибробластов в миокарде (рис. 2) (Cameron, Ellmers, 2003).

Добавление АНП в культуру эмбриональных клеток сердца цыпленка усиливает суммарный синтез ДНК и пролиферацию клеток. Агонисты АНП усиливают, а антагонисты подавляют эффекты на биосинтез белка и на пролиферацию клеток. В клетках повышается концентрация РНК, усиливается формирование миозиновых и тропомиозиновых белков. Через специфические рецепторы АНП ускоряет вход кардиомиоцитов в S фазу клеточного цикла (Koide et al., 1996).

У мышей, нокаутных по гену АНП в гомозиготном состоянии, повышено артериальное и

внутрипредсердное давление, развивается концентрическая гипертрофия желудочков. Депривация соли выравнивает давление с контролем, но не влияет на гипертрофию. АНП оказывает прямое антигипертрофическое действие на кардиомиоциты вне зависимости от артериального давления (Feng et al., 2003). У мышей с генетическим дефектом рецепторов NPR-A к АНП повышена концентрация натрийуретического пептида в крови, развивается выраженная гипертрофия и фиброз миокарда на фоне очень умеренной гипертензии. Уже при рождении относительная масса сердца у нокаутных животных превышает контрольные значения на 140% (Knowles et al., 2001). Все эти данные свидетельствуют о том, что натрийуретические пептиды принимают участие в органогенезе сердца и сердечнососудистой системы. АНП является важным регулятором процесса роста кардиомиоцитов по ходу развития (рис. 2).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие и выяснение функции натрийуретических пептидов значительно расширили понимание механизмов регуляции артериального давления и баланса жидкости в организме. Это послужило толчком к оживлению дискуссий о реципрокных отношениях с ренин-ангиотензин-алдостероновой системой и другими прессорными гуморальными факторами при развитии гипертензий разного генеза и других гемодинамических нарушений. В данном обзоре внимание сосредоточено на самых малоизученных вопросах этой проблемы — онтогенетическом развитии и особенности функционирования сердечных гормонов на ранних этапах развития организма. Многие заболевания взрослого и даже пожилого возраста имеют предпосылки еще в эмбриогенезе и детстве. Пептидная система, которая принимает участие в морфогенезе сердца и сосудов, поддерживает их функционирование и регулирует водный баланс плода — должна привлекать внимание специалистов разных областей знаний, и, прежде всего, клиницистов. За рамками обсуждения этой работы остались многие актуальные и пока нерешенные проблемы. Упомянем лишь некоторые из них. Почему у животных в модельных экспериментах и у больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности и отеками концентрация натрийуретических гормонов в крови повышается в десятки раз параллельно с нарастанием симптоматики декомпенсации? Почему при этом в крови превалирует ВНП, а не АНП как в норме? Почему эти пептиды не работают — не снижают давления и не выводят воду и соли? Почему в кардиомиоцитах желудочков происходит разблокирование эмбриональных генов и начи-

нается активный синтез натрийуретических пептидов, который прекратился вскоре после рождения? Пока не будут получены ответы на эти и другие базовые вопросы функционирования гормональной системы сердца в норме и патологии не могут быть доказательно реализованы попытки исследователей использовать содержание пептидов в крови больных в качестве доступного диагностического и прогностического критерия тяжести состояния больных и эффективности лечения. Даже общепризнанного способа точного определения содержания пептидов и их дериватов в плазме крови и тканях пока нет (Clerico, Emdin, 2004). Попытки создать лекарственные средства на базе натрийуретических пептидов (например, Nasiritide/Natrecor, SCIOS, Sunnyvale, CA, USA) наталкиваются на трудности в связи с нежелательными побочными эффектами этих препаратов (Mohammed et al., 2008). Хочется надеяться, что это широкое поле деятельности не останется без внимания ученых разных биомедицинских направлений.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Коростышевская И.М., Максимов В.Ф.* Ультраструктурные особенности гормон-продуцирующих кардиомиоцитов в некоторых экспериментальных и клинических условиях // Архив АГЭ. 1989. № 2. С. 42–49.
- Крылова М.И.* Хемогранин А: иммуноцитохимическая локализация в секреторных гранулах кардиомиоцитов предсердия лягушки // Цитология. 2007. Т. 49. № 7. С. 538–543.
- Рахчеева М.Л., Бугрова М.Л., Мухина И.В., Жаберева А.С.* Роль предсердного натрийуретического пептида в регуляции артериального давления при односторонней ишемии почки у крыс // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2009. № 6 (1). С. 132–136.
- Baertschi A.J., Monnier D., Schmidt U. et al.* Acid prohormone sequence determines size, shape, and docking of secretory vesicles in atrial myocytes // Circ. Res. 2001. V. 89. P. E23–E29.
- Cameron V.A., Ellmers L.J.* Minireview: Natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation // Endocrinology. 2003. V. 144. № 6. P. 2191–2194.
- Christoffersen C., Goetze J.P., Bartels E.D. et al.* Chamber-dependent expression of brain natriuretic peptide and its mRNA in normal and diabetic pig heart // Hypertension. 2002. V. 40. P. 54–60.
- Clerico A., Emdin M.* Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review // Clin. Chem. 2004. V. 50. P. 33–50.
- D'Souza S.P., Davis M., Baxter G.F.* Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart // Pharmacol. Ther. 2004. V. 101. № 2. P. 113–129.
- de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T. et al.* A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of

- atrial myocardial extract in rats // *Life. Sci.* 1981. V. 28. P. 89–94.
- de Bold A.J., Bruneau B.G., de Bold M.L.* Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart // *Cardiovasc. Res.* 1996. V. 31. P. 7–18.
- Deloof S., VanCamp G., Chatelain A.* Molecular forms of atrial natriuretic peptide in atria and plasma from fetal and adult female rats // *Biol. Neonate.* 1995. V. 68. P. 292–300.
- Feng J.A., Perry G., Miri T. et al.* Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in atrial natriuretic peptide-deficient mice // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2003. V. 30. № 5–6. P. 343–349.
- Goetze J.P.* Biosynthesis of cardiac natriuretic peptides // *Results and Problems in Cell Differentiation.* Springer-Verlag. 2009.
- Hino J., Tateyama H., Minamino N. et al.* Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990. V. 167. P. 693–700.
- Iida H., Shibata Y.* Phasic secretion of newly synthesized atrial natriuretic factor from unstimulated atrial myocytes in culture // *Circ. Res.* 1994. V. 74. P. 659–668.
- Ito Y., Marumo F., Ando K. et al.* The physiological and biological significances of human atrial natriuretic peptide in neonates // *Acta Paediatr. Scand.* 1990. V. 79. № 1. P. 26–31.
- John S.W., Kregel J.H., Oliver P.M. et al.* Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension // *Science.* 1995. V. 267. P. 679–681.
- Johnson D., Singh M., Cheung C.* Effect of tree hours of hypoxia on atrial natriuretic factor gene expression in the ovine fetal heart // *Am. J. Obstet Gynecol.* 1997. V. 176. P. 42–48.
- Kawakami H., Okayama H., Hamada M. et al.* Alteration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide gene expression associated with progression and regression of cardiac hypertrophy in renovascular hypertensive rats // *Clin. Sci.* 1996. V. 90. P. 197–204.
- Kikuchi K., Shiomi M., Horie K. et al.* Plasma atrial natriuretic polypeptide concentration in healthy children from birth to adolescence // *Acta Paediatr. Scand.* 1988. V. 77. № 3. P. 380–384.
- Knowles J., Esposito G., Mao L. et al.* Pressure independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor A deficient mice // *J. Clin. Invest.* 2001. V. 107. P. 975–984.
- Koide M., Akins R.E., Harayama H. et al.* Atrial natriuretic peptide accelerates proliferation of chick embryonic cardiomyocytes *in vitro* // *Differentiation.* 1996. V. 61. № 1. P. 1–11.
- Kudoh S., Akazawa H., Takano H. et al.* Stretch-modulation of second messengers: effects on cardiomyocyte ion transport // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2003. V. 82. P. 57–66.
- Lanfear D.E.* Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure // *Heart Fail. Rev.* 2010. V. 15. № 3. P. 219–228.
- Maack T.* The broad homeostatic role of natriuretic peptides // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 50. № 2. P. 198–207.
- McFarlane S.I., Winer N., Sowers J.R.* Role of the natriuretic peptide system in cardiorenal protection // *Arch. Intern. Med.* 2003. V. 163. P. 2696–2704.
- Mohammed S.F., Korinek J., Chen H.H. et al.* Nesiritide in acute decompensated heart failure: current status and future perspectives // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2008. V. 9. P. 151–158.
- Mulay S., Varma D.R.* Placental barrier to atrial natriuretic peptide in rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1989. V. 67. № 1. P. 1–4.
- Muth E., Driscoll W.J., Smalstig A. et al.* Proteomic analysis of rat atrial secretory granules: a platform for testable hypotheses // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. V. 1699. № 1–2. P. 263–275.
- Navaratnam V., Woodward J.M., Skepper J.N.* Specific heart granules and natriuretic peptide in the developing myocardium of fetal and neonatal rats and hamsters // *J. Anat.* 1989. V. 163. P. 261–273.
- Nir A., Lindinger A., Rauh M. et al.* NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies // *Pediatr. Cardiol.* 2009. V. 30. № 1. P. 3–8.
- O'Donnell P.J., Driscoll W.J., Back N. et al.* Peptidylglycine- $\alpha$ -amidating monooxygenase and pro-atrial natriuretic peptide constitute the major membrane-associated proteins of rat atrial secretory granules // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003. V. 35. № 8. P. 915–922.
- Ogawa T., Vatta M., Bruneau B.G. et al.* Characterization of natriuretic peptide production by adult heart atria // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 1999. V. 276. Issue 6. P. H1977–H1986.
- Potter L.R., Hosch S.A., Dickey D.M.* Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions // *Endocrine Rev.* 2006. V. 22. № 1. P. 47–72.
- Ruskoaho H.* Atrial natriuretic peptide: Synthesis, release, and metabolism // *Pharmacol. Rev.* 1992. V. 44. P. 479–602.
- Stebbing P., Gude N., King R. et al.*  $\alpha$ -Atrial natriuretic peptide-induced attenuation of vasoconstriction in the fetal circulation of the human isolated perfused placenta // *J. Perinat. Med.* 1996. V. 24. P. 253–260.
- Stephenson T.J., Pipkin F.B.* Atrial natriuretic factor: the Heart as an endocrine organ // *Arch. Dis. Child.* 1990. V. 65. P. 1293–1294.
- Tamura N., Ogawa Y., Chusho H. et al.* Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. P. 4239–4244.
- Tse M.Y., Watson J.D., Sarda I.R. et al.* Expression of B-type natriuretic peptide in atrial natriuretic peptide gene disrupted mice // *Mol. Cell. Biochem.* 2001. V. 219. P. 99–105.
- Vesely D.L.* Atrial natriuretic peptides in pathophysiological diseases // *Cardiovascular Research.* 2001. V. 51. P. 647–658.
- Vesely D.L.* Which of the cardiac natriuretic peptides is most effective for the treatment of congestive heart failure, renal failure and cancer? // *Clin. Exper. Pharm. Physiol.* 2006. V. 33. № 3. P. 169–176.
- Wei Y., Rodi C.P., Day M.L. et al.* Developmental changes in the rat atriopeptin hormonal system // *J. Clin. Invest.* 1987. V. 79. P. 1325–1329.

- Weidemann A., Klanke B., Wagner M. et al.* Hypoxia, via stabilization of the hypoxia-inducible factor HIF-1 $\alpha$ , is a direct and sufficient stimulus for brain-type natriuretic peptide induction // *Biochem. J.* 2008. V. 409. P. 233–242.
- Woodard G.E., Rosado J.A.* Recent advances in natriuretic peptide research // *J. Cell. Mol. Med.* 2007. V. 11. № 6. P. 1263–1271.
- Wu Q., Cai O., Chen S. et al.* Corin: New insights into the natriuretic peptide system // *Kidney Int.* 2009. V. 75. № 2. P. 142–146.
- Zhang F., Pasumarthi K.B.* Ultrastructural and immunohistochemical characterization of undifferentiated myocardial cells in the developing mouse heart // *J. Cell. Mol. Med.* 2007. V. 11. № 3. P. 552–560.

## Where and when Natriuretic Peptides Are Secreted in the Heart

I. M. Korostishevskaya and V. F. Maksimov

*Institute of Physiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Timakova 4, Novosibirsk, 630117 Russia  
e-mail: kor@physiol.ru*

**Abstract**—This review presents recent data on the structure, synthesis, and secretion of cardiac natriuretic peptides. It is known that these hormones have a broad spectrum of activity, but they remain the least studied and poorly understood link in the regulation of the water-salt homeostasis. Emphasis is placed on the problem of ontogenetic formation of the heart secretory activity during embryogenesis. We discuss the available scarce and scattered information on the paracrine and autocrine effects of the peptides on intercellular interactions, and on the division, growth and differentiation of the heart cells. These issues are hardly addressed in Russian literature.

**Keywords:** natriuretic peptides, water-salt homeostasis, embryogenesis, heart.