

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ

¹Волинський національний університет імені Лесі Українки (м. Луцьк, Україна)

²Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)

Анотація: У статті авторами розглядається ендокринна функція серця, яка є важливим компонентом координації інтегрованих систем організму і, таким чином, відіграє важливу роль у рідинному, електролітному та гемодинамічному гомеостазі. Дослідження передсердного та мозкового натрійуретичного пептидів вказують на те, що зміни в ендокринній функції серця можна пояснити патофізіологією серцево-судинних захворювань і, зокрема, серцевої недостатності, при якій кілька органів-мішеней розвивають стійкість до біологічної дії серцевих натрійуретичних пептидів. Продукти ендокринної функції серця відіграють важливу роль у фізіологічних і патологічних серцево-судинних станах, активно взаємодіючи з позасерцевими гормональними системами.

Ключові слова: передсердний натрійуретичний фактор, передсердний натрійуретичний пептид, мозковий натрійуретичний пептид.

Abstract. In this article, the authors discuss the endocrine function of the heart, which is an important component of the coordination of integrated body systems and thus plays an important role in fluid, electrolyte and hemodynamic homeostasis. Studies of atrial and brain natriuretic peptides indicate that changes in cardiac endocrine function may explain the pathophysiology of cardiovascular diseases and, in particular, heart failure, in which several target organs develop resistance to the biological effects of cardiac natriuretic peptides. The products of cardiac endocrine function play an important role in physiological and pathological cardiovascular conditions, actively interacting with extracardiac hormonal systems.

Key words: atrial natriuretic factor, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом НДР «Скринінгове обстеження населення з метою ранньої діагностики пухлинних захворювань молочної залози» (державний реєстраційний номер 0124U001951)

Вступ.

Після розвитку концепції ендокринних залоз у другій половині XIX століття, завдяки відкриттям Клода Бернара про секрецію глюкози печінкою у ворітну вену та вивченням Томаса Аддісона в адресналектомованих тварин [1], стало можливим дослідження морфології ендокринної системи серця [2]. Після відкриття передсерднонатрійуретичного фактору, були ідентифіковані біологічно активні пептиди сімейства натрійуретичних, зокрема мозковий і С-натрійуретичний пептиди, які синтезуються в основному в серці і меншою мірою в інших органах [3]. Відкриття серцевих натрійуретичних гормонів вимагало глибокого перегляду концепції функції серця. Найвідомішими серцевими гормонами є ANP і BNP, відкриті більше 40 років тому [4], які відіграють вирішальну роль у вазодилатації та натрійурезі. Тепер відомі нові серцеві гормони, такі як фактор диференціювання росту (GDF)-15 і міостатин [5]. Гормони синтезуються та виділяються з конкретних клітин серця та надходять у кровоносну систему; їхній синтез, дозрівання, секреція та рівні циркуляції регулюються у відповідь на зміну внутрішньої серцевої функції або зовнішньої судинної потреби і вони діють через специфічні рецептори та сигнальні механізми в конкретних віддалених органах-мішенях.

Мета дослідження.

Проаналізувати і систематизувати сучасну наукову літературу щодо морфологічних аспектів ендокринної функції серця.

Основна частина.

Серцеві натрійуретичні пептиди: передсердний натрійуретичний фактор (ANF), передсердний натрійуретичний пептид (ANP) – це поліпептидні гормони, що виробляються кардіоцитами в передсердях [5]. Натрійуретичний пептид В-типу (BNP), є пептидним гормоном, який секретується клітинами шлуночків після збільшення напруги їх стінки. Натрійуретичні пептиди являють собою сімейство з трьох структурно споріднених гормонів/паракринних факторів. ANP і BNP виділяються з серцевих передсердь і шлуночків. ANP сигналізує ендокринну та паракринну системою про зниження артеріального тиску та серцевої гіпертрофії. BNP діє локально, зменшуючи фіброз шлуночків. Натрійуретичний пептид С-типу (CNP) в першу чергу стимулює ріст довгих кісток, але, ймовірно, також виконує недооцінені функції. ANP і BNP активують трансмембранну гуанілілциклазу, рецептор натрійуретичного пептиду – А (NPR-A). CNP активує споріднену циклазу, рецептор натрійуретичного пептиду. Обидва рецептори каталізують синтез цГМФ, який опосередковує більшість відомих ефектів натрійуретичних пептидів. Третій рецептор натрійуретичного пептиду – рецептор натрійуретичного пептиду – С (NPR-C), який впливає на натрійуретичні пептиди від циркуляції через опосередковану рецептором інтерналізацію та деградацію між двома залишками цистеїну. Одинадцять амінокислот, знайдених у кільці, зберігаються в сімействі натрійуретичних пептидів [6]. Натрійуретичні пептиди діють через мембранні рецептори NPR-A та NPR-B, зв'язані з гуанілатциклазою. Попередник ANP, який становить ~98% натрійуретичних пептидів, присутніх у крові, вивільняється відразу із зернистості кардіоміоцитів, що разом із дуже коротким періодом напіввиведення (~2 хв) змушує концентрацію ANP у крові динаміч-

но змінюватися за рахунок інтеграції механічних, хімічних, гемодинамічних, гуморальних, ішемічних та запальних факторів [7].

Знання ендокринної функції серця та її зв'язок з іншими нейрогормональними регуляторними системами організму має вирішальне значення для правильної інтерпретації змін циркулюючих натрійуретичних гормонів. Швидкість реакції серця на мінливі вимоги тканин організму через частоту серцевих скорочень і скоротливість, регулюється нервовою системою, гормонами та іншими факторами. Серцево-судинна система, будучи життєзабезпечуючою та інтегруючою за своєю функцією, регулюється симбіозом вегетативної нервової системи та ендокриноцитів серця [8]. Окрім забезпечення кровообігу, серце бере участь у водно-натрієвому гомеостазі та регуляції системного артеріального тиску. Основна фізіологічна функція ANP і BNP у регулюванні гемодинаміки всього тіла здійснюється через їх специфічні рецептори, які експресуються в цільових тканинах, включаючи нирки, надниркові залози, мозок і гладкі м'язи судин [6]. Синтезовані та секретовані кардіоміоцитами серця, ANP і BNP регулюють водно-електролітний баланс у всьому організмі. Подібно до GDF-15 і міостатину, ANP і BNP синтезуються як препропептиди і розщеплюються протеазою. За звичайних умов ці пептиди синтезуються у відповідь на розтягування кардіоміоцитів передсердь, збільшують натрійурез, діурез і проникність судин шляхом зв'язування гуанозин 3',5'-циклічного монофосфату (цГМФ) другого внутрішньоклітинного месенджера зі специфічними рецепторами [9]. Передсердні кардіоцити, окрім їх скоротливої функції, є ендокринними клітинами, які синтезують пептид. Певна кількість пептиду вивільняється в кровообіг, де його можна виміряти за допомогою радіоімунологічного аналізу [10]. ANP і BNP та передсердний натрійуретичний гормон, атріопептин, атріопептид є потужними вазодилаторами. Передсердний натрійуретичний пептид бере участь у регуляції водно-електролітного обміну та метаболізму жирової тканини і синтезується у м'язових клітинах передсердь у відповідь на підвищення кров'яного тиску, знижуючи об'єм води та концентрацію натрію в судинному руслі. BNP вивільняється за тим же механізмом, що й ANP. ANP і BNP мають натрійуретичну (збільшення екскреції натрію), сечогінну (збільшення екскреції рідини) і судинорозширювальну дію. Функції BNP сприяють вазодилатації, діурезу та вивільнення натрію для регулювання артеріального тиску. BNP є чутливим індексом, що відображає функцію шлуночків, який може допомогти в діагностиці та моніторингу різних неонатальних захворювань. Експресія та секреція передсердного натрійуретичного фактора і пептида підвищується при різних серцево-судинних патологіях, і їх рівень у крові використовується в діагностиці серцево-судинних захворювань [9]. Натрійуретичні пептиди служать контррегуляторною системою для ренін-ангіотензин-альдостеронової системи: зменшується вивільнення реніну, тим самим знижується рівень циркулюючого альдостерону. Ці дії призводять до антагоністичних ефектів щодо ангіотензину II, а згодом до подальшого натрійурезу та діурезу. Тому ANP і BNP своєю дією захищають серцево-судинну систему від перевантаження [11].

Серцеві гормони NP і BNP відіграють важливу роль у серцево-судинному, нирковому та метаболічному гомеостазі. При серцевій недостатності, як компенсаторна гомеостатична відповідь на перевантаження міокарда, синтез ANP і BNP і концентрація їх в плазмі крові збільшуються [12]. Разом із NP C-типу (CNP), який в основному експресується ендотеліальними клітинами, серцеві натрійуретичні пептиди також здійснюють паракринний і аутокринний вплив на саме серце, морфологічну структуру його стінки, формуючи замкнутий ланцюг ауторегуляції. Натрійуретичний пептид C-типу синтезується переважно в центральній нервовій системі. Він також міститься в ендотеліальних клітинах судин і може відігравати певну роль у місцевій регуляції тонусу судин. Окрім натрійуретичних, судинорелаксуючих, метаболічних та антипроліферативних системних властивостей, нейропептиди запобігають гіпертрофії серця, фіброзу, аритмії та кардіоміопатії, протидіючи розвитку та прогресуванню серцевої недостатності [13].

Розтягнення стінки є найважливішим стимулом для синтезу та секреції ANP у стінках передсердь [14]. З цієї причини будь-який фізіологічний стан, пов'язаний із різким збільшенням венозного навантаження, такі як фізичні вправи, швидка зміна положення стоячи на лежачи та занурення у воду з головою, викликає більш швидке збільшення ANF, ніж ANP [4]. Біологічна дія передсердного натрійуретичного фактора (ANF) і BNP подібні; вони включають модуляцію систем, які мають тенденцію до збільшення об'єму позаклітинної рідини та артеріального тиску, таких як ренін-ангіотензинова система та симпатична нервова система. Крім того, обидва гормони мають потужні властивості, що регулюють ріст. ANF і BNP передають сигнал, активуючи мембранозв'язані рецептори гуанілциклази, що призводить до збільшення внутрішньоклітинного цГМФ і, таким чином, впливає на активність цГМФ-регульованих ферментів та іонних каналів. При хронічному гемодинамічному перевантаженні серце ANF, синтез і секреція BNP збільшуються. Це підвищення розглядається як кардіопротекторний механізм, враховуючи сприятливий вплив ANF і BNP на серцеве переднавантаження, постнавантаження та серцево-судинний ріст. На клінічному рівні було досліджено, що підвищення циркулюючої ANF і BNP при серцевій недостатності або після гострого коронарного синдрому має діагностичне та прогностичне значення. Крім того, ці пептиди самі є перспективними як терапевтичні засоби при лікуванні серцевої недостатності, у лікуванні гіпертензії, бронхоспазму та ремоделювання тканин після гострого інфаркту міокарда [14]. У пацієнтів із серцевою недостатністю підвищене розтягнення стінки внаслідок перевантаження об'ємом і тиском призводить до збільшення циркулюючих натрійуретичних пептидів (ANP і BNP і їх N-кінцевих фрагментів NT-proANP і NT-proBNP). Рівні BNP у плазмі, які зазвичай вважаються нормальними (<20 пг/мл), залежать від віку, статі, а також генетичних факторів [12, 15]. ANP і BNP становлять особливий інтерес для діагностики серцевої недостатності, оскільки їх рівні, особливо BNP і N-кінцевого proBNP (продукт розщеплення, що утворюється, коли proBNP обробляється до зрілого BNP), підвищуються у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Крім того, ідентифікація натрійуретичних пептидів як чутливих маркерів навантаження на серце спонукала до значних досліджень їх фізіологічної ролі в серцево-судинному гомеостазі та захворюваннях, а також їх потенційного використання як біомаркерів і терапевтичних засобів [16, 17]. Численні вроджені або вторинні захворювання, в тому числі хвороби серця, органів дихання, сепсис і багато інших, можуть призвести до неонатальної смерті [17]. Наразі немає консенсусу щодо референтного рівня BNP у новонароджених, оскільки концентрація BNP у плазмі здорових новонароджених змінюється залежно від віку, досягаючи піку в перший тиждень після народження, а потім поступово знижується до стабільного рівня. У хворобливих станах є кореляція між концентрацією BNP у плазмі та результатами ехокардіографії, що має велике значення для скринінгу, моніторингу та оцінки прогнозу серцево-судинних захворювань новонароджених, включаючи вроджені вади серця.

Таким чином, натрійуретичні пептиди є ключовими білками, які покращують і регулюють кровообіг,

діючи на стінки кровеносних судин та викликають їх розширення або звуження.

Висновки.

Серце виконує ендокринну функцію, яка здійснюється через дію різних гормонів. Три основні компоненти системи натрійуретичного пептиду діють через специфічні рецептори та внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. Натрійуретичний пептид і натрійуретичний пептид В-типу переважно беруть участь у контролі гомеостазу серцево-судинної системи через їх натрійуретичний, діуретичний та судинорелаксуючий ефекти. Натрійуретичний пептид С-типу в основному бере участь у регуляції тону судин. Передсердний натрійуретичний пептид в основному секретується кардіоміоцитами передсердь, тоді як натрійуретичний пептид В-типу в основному секретується ендотелієм шлуночків. Діагностика та терапія серцево-судинної патології функціонально та патогенетично пов'язана з визначенням рівня циркуляції в крові натрійуретичних пептидів.

Література

1. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:698-717. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>.
2. Mezzasoma L, Talesa VN, Romani R, Bellezza I. ANP and BNP Exert Anti-Inflammatory Action via NPR-1/cGMP Axis by Interfering with Canonical, Non-Canonical, and Alternative Routes of Inflammation Activation in Human THP1 Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):24. DOI: [10.3390/ijms22010024](https://doi.org/10.3390/ijms22010024).
3. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, Plebani M. New issues on measurement of B-type natriuretic peptides. *Clin Chem Lab Med*. 2017;56(1):32-39. DOI: [10.1515/ccclm-2017-0433](https://doi.org/10.1515/ccclm-2017-0433).
4. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81. DOI: [10.1038/332078a0](https://doi.org/10.1038/332078a0).
5. Wang T, Liu J, McDonald C, Lupino K, Zhai X, Wilkins BJ, et al. GDF15 is a heart-derived hormone that regulates body growth. *EMBO Mol Med*. 2017;9:1150-1164. DOI: [10.15252/emmm.201707604](https://doi.org/10.15252/emmm.201707604).
6. Kuwahara K, Nakagawa Y, Nishikimi T. Cutting Edge of Brain Natriuretic Peptide (BNP) Research - The Diversity of BNP Immunoreactivity and Its Clinical Relevance. *Circ J*. 2018;82(10):2455-2461. DOI: [10.1253/circj.CJ-18-0824](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0824).
7. Prickett TC, Pearson JF, Troughton RW, Kennedy MA, Espiner EA. The Predictive Value of A, B, and C-Type Natriuretic Peptides in People at Risk of Heart Disease: Protocol for a Longitudinal Observational Study. *JMIR Res Protoc*. 2023;12:e37011. DOI: [10.2196/37011](https://doi.org/10.2196/37011).
8. Singh A, Kumar A, Hai Ah A, Masihullah M, Tripathy N, Singh PK. Serum B-type natriuretic peptide levels (BNP) can be used as a predictor of complications in patients undergoing non-cardiac surgery: a prospective observational study. *Open Heart*. 2023;10(1):e002256. DOI: [10.1136/openhrt-2023-002256](https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002256).
9. Ogawa T, de Bold AJ. The heart as an endocrine organ. *Endocrine connections*. 2014;3(2):31-44. DOI: [10.1530/EC-14-0012](https://doi.org/10.1530/EC-14-0012).
10. Xie H, Huo Y, Chen Q, Hou X. Application of B-Type Natriuretic Peptide in Neonatal Diseases. *Front Pediatr*. 2021;9:767173. DOI: [10.3389/fped.2021.767173](https://doi.org/10.3389/fped.2021.767173).
11. Khaki Z, Nooshirvani P, Shirani D, Masoudifard M. Diagnostic value of atrial natriuretic peptide (ANP), B-type natriuretic peptide (BNP) and their correlation with lipoproteins in dogs with myxomatous mitral valve disease. *BMC Vet Res*. 2022;18:448. DOI: [10.1186/s12917-022-03548-2](https://doi.org/10.1186/s12917-022-03548-2).
12. Reginald ShH, Cannone V, Iyer S, Scott Ch, Baily K, Schaefer J, et al. Differential regulation of ANP and BNP in acute decompensated heart failure - deficiency of ANP. *JACC Heart Fail*. 2019;7(10):891-898. DOI: [10.1016/j.jchf.2019.05.012](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.05.012).
13. Volpe M, Gallo G, Rubattu S. Endocrine functions of the heart: from bench to bedside. *European Heart Journal*. 2023;44(8):643-655. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac759>.
14. Sarzani R, Allevi M, Di Pentima Ch, Schiavi P, Spannella F, Giuliotti F. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14415. DOI: [10.3390/ijms232214415](https://doi.org/10.3390/ijms232214415).
15. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107863. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2021.107863](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107863).
16. Semenov AG, Feygina EE. Standardization of BNP and NT-proBNP Immunoassays in Light of the Diverse and Complex Nature of Circulating BNP-Related Peptides Review *Adv Clin Chem*. 2018;85:1-30. DOI: [10.1016/bs.acc.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.02.001).
17. Nishikimi T, Nakagawa Y. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Revisited - Is BNP Still a Biomarker for Heart Failure in the Angiotensin Receptor/Nephrilysin Inhibitor Era? *Biology (Basel)*. 2022;11(7):1034. DOI: [10.3390/biology11071034](https://doi.org/10.3390/biology11071034).