

УДК 616.12-008.46:612.451

А.Н. Беловол, И.И. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет

Адреномедуллин: биологические свойства и участие в патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности

АННОТАЦИЯ

В статье рассмотрены молекулярно-биохимические, физиологические аспекты адреномедуллина. Проанализированы данные экспериментальных и клинических исследований по изучению динамики адреномедуллина в различных клинических ситуациях, включая развитие постинфарктной сердечной недостаточности, а также эффекты при его введении экспериментальным животным.

Ключевые слова:

адреномедуллин, биологические свойства, физиологические эффекты, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

Адреномедуллин (АМ) – мощный, длительно действующий вазоактивный пептид, относящийся к семейству пептидов, связанных с геном кальцитонина (CGRP). Впервые АМ выделен в 1993 г. в мозговом веществе надпочечников как гипотензивный фактор, продуцируемый клетками феохромоцитомы [27]. Выделяют две формы АМ: зрелую активную и промежуточную. В течение биосинтеза АМ из препро-АМ – молекулы предшественника в результате ферментативного гидролиза образуется пептид с 53 аминокислотами, который является неактивной промежуточной формой АМ, и его структурный аналог N-про-АМ (N-концевой 20-членный фрагмент). У людей препро-АМ состоит из 185 аминокислот [2]. Впоследствии неактивный АМ-Gly путем ферментативного амидирования преобразовывается в активную форму зрелого АМ – пептид, состоящий из 52 аминокислотных остатков, которые компонуется в пространственные кольца, связанные дисульфидным мостиком. У людей в крови циркулируют обе молекулярные формы АМ, причем неактивная форма является доминирующей [10]. АМ трудно измерять в плазме, поскольку он быстро выводится из кровообращения. Недавно идентифицирован срединный (midregional) фрагмент про-АМ (MR-проАМ), включающий аминокислоты 45–92 препро-АМ, более стабильный, чем активная молекула АМ, секретруемая в эквиволярных количествах [13].

Установлено, что ген, кодирующий АМ, в большом количестве экспрессируется в надпочечниках, сердце,

легких, почках и жировой ткани [2]. В сердце АМ обнаружен в ткани желудочков и особенно в большом количестве в предсердиях [27]. Продемонстрировано, что АМ образуется в системном сосудистом русле гораздо в большем количестве, чем в отдельных органах. АМ в основном продуцируется эндотелиальными клетками сосудов. Данные иммуноцитохимического анализа и исследования в культуре клеток свидетельствуют о том, что ген АМ экспрессируется и другими типами клеток: гладкомышечными клетками сосудов, макрофагами, фибробластами, адипоцитами и кардиомиоцитами (КМиЦ) [11].

Семейство пептидов CGRP и АМ имеют общие рецепторы – рецепторы кальцитонина и рецепторы podobные рецепторам кальцитонина (calcitonin receptor-like receptor, CRLR) с различной степенью аффинности [25]. На эти рецепторы воздействуют дополнительные белки, таким образом изменяя их специфический ответ и, следовательно, физиологический профиль действия пептидов CGRP. Это так называемые белки, модифицирующие активность рецепторов (receptor activity modifying proteins, RAMPs). Они воздействуют на рецепторы кальцитонина путем модификации их генов, а на рецепторы CRLR – путем влияния на мембранный транспорт. Присутствие, концентрация, и/или время воздействия одного или больше из трех RAMP (RAMP1, 2 и 3) определяют специфический клеточный фенотип рецептора, который, в конечном счете, экспрессируется на

поверхности клетки. Так, коэкспрессия рецепторов CRLR и белка, модифицирующего активность рецепторов 1 типа (RAMP1) составляет функциональный рецептор с CGRP селективностью и классическими фармакологическими характеристиками CGRP рецепторов 1 типа (CGRP₁) [25]. Коэкспрессия рецепторов CRLR с белками, модифицирующими активность рецепторов 2 (RAMP2) или 3 типа (RAMP3), приводит к росту двух подтипов селективных рецепторов АМ – АМ₁ и АМ₂. Установлены фармакологические характеристики и предполагаемые сигнальные механизмы, связанные с каждым из трех признанных подтипов рецепторов CGRP₁, АМ₁ и АМ₂. Профиль экспрессии белков модифицирующих активность рецепторов и их активность изменяются в зависимости от локальной обстановки и подчинены гуморальным влияниям. Эта изящная система учитывает разнообразие рецепторных функций, и, следовательно, модулирует действие продуктов гена кальцитонина согласно окружающим потребностям. Таким образом, и в норме, и при патологии ответ на различные пептиды семейства гена кальцитонина происходит динамично и различными путями.

Рецепторы CRLR широко экспрессируются, особенно в отделах центральной нервной системы, связанных с нейроэндокринным и автономным контролем, в легких, надпочечниках, селезенке, почках и коже [27]. Кроме того, рецепторы CRLR широко представлены в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и в сердце, включая КМЦ [28]. Экспрессия RAMP1 выявлена в головном и спинном мозге, гастроинтестинальном тракте, надпочечниках, жировой ткани, вилочковой железе и селезенке. Кроме того, RAMP1 обнаружен в периваскулярных нервах и гладкомышечной ткани мелких артерий и артериол, а также в КМЦ, предполагая присутствие CGRP₁-рецепторов. RAMP2 в большом количестве экспрессируется в легких, селезенке, жировой ткани и почках [10]. В сердечно-сосудистой системе RAMP2 отмечен в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и капилляров, КМЦ и в меньшей степени в интерстициальной ткани, предполагая наличие АМ₁-рецепторов. Менее обширно представлен RAMP3: высокие уровни найдены в почках и в меньшей степени в легких, селезенке и вилочковой железе; RAMP3 обнаружен в небольшом количестве в миокарде у взрослых, предполагая, что АМ₂-рецепторы определяются реже. Установлено, что белки, модифицирующие активность рецепторов, проявляют различную степень аффинности с рецепторами CRLR с различными типами клеток, в которых они коэкспрессируются: взаимодействие RAMP3 с рецепторами CRLR преобладает в эндотелиальных клетках аорты кроликов над RAMP1 или RAMP2 [2]. В эксперименте продемонстрировано распределение в сердечно-сосудистой системе участков связывания указанных пептидов с их рецепторами. Связывание пептидов CGRP широко представлено в интима и медиа мелких сосудов, клапанах сердца, проводящей системе сердца, а также в предсердиях, причем в большей степени, чем в желудочках сердца [12]. Связывание АМ продемонстри-

ровано в сосудистом эндотелии, особенно в микрососудах, а также в миокарде.

Экспериментально установлено, что физиологические эффекты АМ реализуются через участие CGRP₁-рецепторов. При этом С-концевой фрагмент АМ является их антагонистом в клетках сосудов. Показано, что мембранный комплекс CGRP-рецептора и так называемого рецептормодифицирующего белка 2 типа (RAMP2) опосредуют эффекты АМ в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Продемонстрировано, что вазодилатация коронарных артерий под влиянием АМ опосредуется через CGRP-рецепторы и исчезает после удаления сосудистого эндотелия [2].

Основными биологическими свойствами АМ являются: 1) вазодилатация, 2) диуретический и натрийуретический эффекты, 3) положительный инотропный эффект, 4) ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, 5) индукция ангиогенеза, 6) ингибирование апоптоза кардиомиоцитов, 7) подавление образования альдостерона, 8) противовоспалительное действие и 9) антиоксидантная активность. АМ и N-про-АМ вызывают гипотензивный эффект и в равной мере тормозят базальную секрецию адренкортикотропного гормона в культуре клеток гипофиза, однако молекулярные механизмы их действия, по-видимому, различаются. АМ стимулирует продукцию оксида азота эндотелиальными клетками, тогда как N-про-АМ действует как пресинаптический тормозной медиатор адренергической иннервации сосудов. В переднем гипофизе оба пептида в равной мере тормозят релизинг адренкортикотропина. Установлено, что АМ оказывал в 16 раз более мощное вазодилатирующее действие, чем простаглицлин (PGI₂) по влиянию на маточное кровообращение [27]. Т. Като и соавторы показали, что болюсное введение АМ (1 нмоль) значительно и длительно снижала прессорный ответ на адреналин. Эффект не был изменен метиндолом, который блокирует синтез простаглицлинов. Однако, инфузия L-NMMA блокировала действие АМ на индуцированный норадреналином прессорный ответ, подтверждая участие оксида азота в реализации вазодилатации. Продемонстрировано, что и быстрое, и длительное введение АМ приводит к существенному снижению общего периферического сосудистого сопротивления и снижению артериального давления (АД), наряду с увеличением частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и ударного объема [1].

Продемонстрировано, что внутривенная инфузия АМ уменьшает системное и легочное АД и вызывает диуретическое и натрийуретическое действие [27], подтверждая, что АМ вовлекается в регуляцию сосудистого тонуса и водно-солевого баланса организма. Отмечено, что внутривенное введение АМ в низкой дозе крысам без патологии или с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сопровождалось значительным увеличением диуреза, экскреции натрия без изменения скорости клубочковой фильтрации и других показателей гемодинамики [6]. Введение АМ в высокой дозе приводило к снижению среднего АД и увеличению сердечного выброса в обеих группах крыс. Также показано, что при эксперимен-

гальной ХСН АМ значительно уменьшает давление в правом желудочке. Кроме того, под влиянием АМ не отмечено увеличения содержания цГМФ в моче, что свидетельствует о том, что почечные эффекты АМ не связаны с образованием оксида азота. Вопреки этому, отмечено, что при экспериментальной ХСН внутривенная инфузия АМ увеличивала экскрецию натрия без увеличения выделения мочи или клиренса креатина [19]. Несоответствие между этими исследованиями можно объяснить различиями в почечном перфузионном давлении; однако маловероятно, что циркулирующие уровни АМ участвуют в физиологической регуляции почечной функции. Это обусловлено тем, что пороговые уровни для сердечно-сосудистых эффектов намного ниже, чем требуемые для почечных эффектов [5].

I. Szokodi и соавторы [21] показали, что АМ увеличивает контрактильность миокарда через цАМФ-независимые механизмы, подтверждая, что АМ является эндогенным инотропным пептидом при ХСН. Установлено, что внутривенная инфузия АМ увеличивала контрактильность миокарда ЛЖ и улучшала релаксацию ЛЖ без увеличения потребности миокарда в кислороде у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ [17].

Гипоксия и образование цитокинов при ИБС, так же как напряжение сдвига (shear stress) при артериальной гипертензии и ХСН, вызывает секрецию АМ клетками сосудов [1]. Установлено, что плазменный уровень АМ увеличен у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), атеросклеротическим поражением периферических артерий и ХСН [5, 6]. Тканевые уровни АМ и мРНК также значительно увеличиваются в ишемизированном миокарде и при ХСН. Эти результаты подтверждают, что экспрессия АМ увеличивается при ишемии и воспалении, которые связаны с неоваскуляризацией. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что АМ увеличивается через индуцированный гипоксией фактор 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)-зависимый путь [12]. Таким образом, гипоксия/HIF-1 – один из самых мощных регуляторов образования АМ.

Передача сигналов АМ имеет специфическое значение в биологии эндотелиальных клеток, так как этот пептид защищает клетки от апоптоза, стимулирует ангиогенез и влияет на тонус сосудов [5]. Ангиогенез – многошаговый процесс, включающий миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, функциональное развитие недавно образованных сосудов и ремоделирование внеклеточного матрикса [3]. Введение АМ приводит к восстановлению кровотока и формированию капилляров у мышей с оглушенным геном АМ [2]. Эти результаты подтверждают, что эндогенный АМ может играть важную роль в регуляции ангиогенеза при ишемических состояниях. Таким образом, увеличение эндогенного АМ представляет компенсаторный механизм, стимулирующий неоваскуляризацию при гипоксических состояниях.

W. Kim и соавторы [8] продемонстрировали, что ангиогенные свойства АМ в эндотелиальных клетках опосредуются активацией Akt, митоген-активированной

протеинкиназой (MAPK) – внеклеточной сигнал-регулируемой киназой 1/2 (ERK1/2) и киназой фокальной адгезии (p125FAK). При гипоксических состояниях и АМ, и его рецептор CRLR увеличиваются через индуцированный гипоксией фактор-1-зависимый путь [12]. Повышенная экспрессия АМ *in vivo* увеличивает коллатеральный кровоток в ишемизированных тканях частично через активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Ранее было показано, что вазодилатирующие эффекты АМ опосредуются цАМФ/протеинкиназой в гладкомышечных клетках (SMCs) и eNOS/NO путем в эндотелиальных клетках. Таким образом, индуцированный АМ ангиогенез и вазодилатация могут синергично улучшать перфузию крови в ишемизированных тканях.

Высокая экспрессия гена АМ и определенных участков связывания для этого пептида установлены в сердце [2]. Показано, что зрелая форма АМ является преобладающей в сердечной ткани (50–70%) [22]. Продемонстрировано, что АМ как аутокринный или паракринный фактор (или оба) вовлекается в развитие гипертрофии миокарда и регуляцию функции сердца. Тканевая концентрация АМ и экспрессия его мРНК увеличиваются у крыс с гипертрофией миокарда и ХСН [27]. Показано, что сердечные фибробласты секретируют АМ в большем количестве, чем КМЦ. Предполагается, что АМ ингибирует синтез коллагена и пролиферацию сердечных фибробластов через цАМФ сигнальный механизм [28]. Эти данные подтверждают, что АМ может участвовать в ремоделировании сердца, посредством ингибирования синтеза коллагена в сердечных фибробластах.

Установлено, что воспаление является важным фактором в развитии и прогрессии гипертрофии миокарда и ХСН. Отмечено увеличение уровней цитокинов, в частности, интерлейкина (ИЛ)-1 β и фактора некроза опухоли (ФНО)- α в сердце при ХСН [20]. Имеются сообщения о взаимодействии между АМ и провоспалительными цитокинами. Показано, что ИЛ-1 β и ФНО- α увеличивают экспрессию гена АМ в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Продемонстрировано, что ИЛ-1 β увеличивает секрецию АМ и уровни мРНК в культуре сердечных фибробластов.

В культуре сердечных фибробластов крыс с введением и без ИЛ-1 β продемонстрировано, что ИЛ-1 β в зависимости от длительности инкубации увеличивал уровни двух молекулярных форм АМ, АМ-m и АМ-Gly ($p < 0,01$). Отмечено, что ИЛ-1 β значительно увеличивал экспрессию гена АМ и компонентов его рецептора (АМ: +46%, CRLR: +460%, RAMP2: +32%, RAMP3: +350%, все $p < 0,01$). Продемонстрировано, что предварительная инкубация с ИЛ-1 β увеличивала внутриклеточный цАМФ-ответ на экзогенное введение АМ в концентрации 10^{-7} М (+26%, $p < 0,05$).

Введение антагониста АМ (oligodeoxynucleotide) значительно снижало уровни АМ-m и АМ-Gly в культуре меди и значительно увеличивало экспрессию мРНК коллагена I и III типа только в фибробластах, инкубированных с ИЛ-1 β , но не в фибробластах контроля. Эти результаты подтверждают патофизиологическую роль

АМ как аутокринного антифибротического фактора, регулирующего синтез коллагена в сердечных фибробластах, стимулированного высокими уровнями цитокинов.

Продемонстрировано, что уровень АМ в плазме крови существенно увеличивается у пациентов с ИМ. Так, отмечено, что у пациентов с ОИМ концентрация АМ в плазме крови на 2-е сутки от начала заболевания значительно увеличивалась ($12,3 \pm 8,8$ против $4,9 \pm 1,0$ пмоль/л, $p < 0,001$) в сравнении со здоровыми людьми [6]. Отмечено повышение содержания АМ в плазме крови при дисфункции ЛЖ. Экспериментально установлено, что стимулирующее влияние на синтез АМ *in vitro* оказывают цитокины, в частности, интерлейкин 1β и ФНО- α , содержание которых при ИМ увеличивается параллельно с повреждением миокарда [4]. Эти результаты предполагают, что и дисфункция ЛЖ, и изменения периферического сосудистого сопротивления участвуют в повышении концентрации АМ в плазме крови у пациентов с ОИМ и что высокие значения последнего обусловлены тяжелой дисфункцией ЛЖ. Установлена связь между увеличенным содержанием АМ в плазме крови и наличием сердечной недостаточности, осложняющей ОИМ [5]. Кроме того, продемонстрирована отрицательная корреляционная связь между плазменным содержанием АМ и ФВ ЛЖ [6]. Это обстоятельство послужило поводом для оценки прогностического значения АМ у пациентов с ОИМ. Установлена связь между плазменной концентрацией АМ на 2-4-е сутки ОИМ и смертностью, однако прогностическое значение содержания АМ в плазме крови было меньшим, чем плазменного уровня N-терминального про-МНУП. Вместе с тем, поскольку при ОИМ пик концентрации АМ в плазме крови отмечается в более ранний период – 1-2-е сутки от начала заболевания, показано прогностическое значение концентрации АМ в плазме крови на 2-е сутки ОИМ [6]. Длительность наблюдения составила 25 мес. При однофакторном регрессионном анализе подтверждено наличие взаимосвязи между ФВ ЛЖ и смертностью пациентов с ОИМ. При дополнительном анализе у пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ отмечено, что содержание АМ в плазме крови на 2-е сутки было существенно выше у умерших впоследствии пациентов, чем у выживших. При этом ФВ ЛЖ существенно не отличалась между этими двумя группами. Авторы заключили, что концентрация АМ в плазме крови на 2-е сутки ИМ может дополнять ФВ ЛЖ как прогностический маркер, особенно у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. Так, среди пациентов с ОИМ, у которых концентрация АМ в плазме крови выше $10,3$ пмоль/л на 2-е сутки от начала заболевания, отмечена достоверно ($p < 0,01$) более высокая летальность, чем при более низких значениях этого показателя. При многофакторном регрессионном анализе продемонстрировано, что концентрация АМ в плазме крови на 2-е сутки ИМ была независимым предиктором долговременной смертности наряду с такими факторами, как возраст, достижение коронарной реперфузии, пик концентрации КФК, застойные явления в легких, давление заклинивания в капиллярах легочной артерии, сердечный индекс и ФВ ЛЖ.

В другом исследовании Т. Katayama и соавторы [7] идентифицировали наиболее информативный предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ОИМ из семи острофазовых кардиоваскулярных пептидов, которые принимают участие в нейрогуморальной активации (мозговой и предсердный натрийуретические пептиды, ренин, альдостерон, АМ, адреналин и норадреналин) при кратковременном наблюдении. С этой целью у 141 пациента с ОИМ в первые 24 ч от начала заболевания проведено определение содержания в плазме крови указанных кардиоваскулярных пептидов и проанализирована их взаимосвязь с кратковременным клиническим прогнозом, включая летальность. Плазменные уровни всех кардиоваскулярных пептидов были существенно выше у умерших пациентов, чем у выживших. Однако при проведении многофакторного анализа только высокие уровни АМ идентифицированы как независимый предиктор кардиогенного шока (отношение риска: 5,84, при 95% ДИ: от 1,80 до 18,95, $p = 0,003$) и кратковременной летальности (отношение риска: 16,16, при 95% ДИ: от 1,38 до 189,71, $p = 0,03$). Авторы пришли к заключению, что в острой фазе ИМ содержание АМ в плазме крови может применяться для определения прогноза.

Потенциальная роль более стабильного прогормона – MR-про-АМ в прогнозировании смертности и развития ХСН после ОИМ исследована S. Khan и соавторами [1], которые сравнили содержание MR-про-АМ в плазме крови с плазменным уровнем N-терминального про-В-типа натрийуретического пептида NT-про-МНУП. Обследованы 983 больных с ОИМ на 3-и – 5-е сутки от момента появления ангинозной боли. За период последующего наблюдения (в среднем 342 дня) отмечены 101 случай смерти и 49 повторных госпитализаций в связи с ХСН. Отмечено достоверное ($p < 0,0001$) увеличение MR-про-АМ у умерших пациентов или у лиц с развившейся ХСН в сравнении с выжившими. При многомерном анализе продемонстрировано, что и MR-про-АМ (отношение шансов [ОШ] 4,22) и NT-про-МНУП (ОШ 3,20) были существенными независимыми предикторами смерти или ХСН, наряду с такими показателями как возраст, пол, креатинин и ИМ в анамнезе. При проведении регрессионного анализа высокий риск в отношении прогноза больных (смерти или ХСН) установлен при наиболее высоких значениях MR-про-АМ (отношение рисков – ОР 3,63) и NT-про-МНУП (ОР 2,67). Причем данные MR-про-АМ позволяли проводить дополнительно стратификацию риска у пациентов с уровнями NT-про-МНУП выше средних значений ($p < 0,0001$). Авторы заключили, что при ОИМ активируется система АМ, а высокий уровень MR-про-АМ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза в этой когорте пациентов, особенно при высоких уровнях NT-про-МНУП. При этом определение обоих пептидов позволяет более точно проводить стратификацию риска неблагоприятного прогноза при ОИМ, чем при применении только данных NT-про-МНУП.

АМ может оказывать множество благоприятных эффектов в постинфарктный период, когда миокард скомпро-

метирован, благодаря развитию вазодилатации (со снижением АД и давления наполнения сердца) и увеличению контрактильности миокарда, опосредованному повышением уровней цАМФ [28]. АМ может также участвовать в поддержании баланса натрия, ингибировании образования альдостерона, несмотря на увеличенную активность ренина, таким образом оптимизируя наполнение сердца при наличии инфарктированного миокарда ЛЖ [5].

Установлено, что при экспериментальной ХСН экспрессия АМ возрастает и увеличиваются уровни пептида. Продемонстрировано увеличение экспрессии АМ при экспериментальной ишемической сердечной недостаточности [18]. Предполагается, что с прогрессивным ухудшением функциональной способности сердца содержание АМ в плазме крови является лучшим отражением интенсивного образования пептида в сердце. Данные иммуногистохимических исследований продемонстрировали, что иммунореактивность АМ также более выражена в КМЦ при ХСН, чем у здоровых лиц [686], подтверждая, что образование АМ увеличивается при ХСН. Т. Nishikimi и соавторы [15] показали, что иммунореактивность и экспрессия гена АМ в ЛЖ увеличиваются у крыс с экспериментальной ХСН в сравнении со здоровыми животными. С помощью инфузии АМ при ХСН продемонстрировано благоприятное влияние на гемодинамику (вазодилатирующие эффекты, увеличение сердечного выброса), натрийурез и кардиопротекторные эффекты [19].

У пациентов с ХСН продемонстрировано повышение содержания АМ в плазме крови пропорционально степени тяжести ХСН [15]. Показано, что содержание АМ в плазме крови у пациентов с ХСН I ФК (НУНА) не отличалось от здоровых лиц; при ХСН II ФК наблюдалось незначительное, но достоверное увеличение и при ХСН III и IV ФК – значительное повышение изучаемого пептида [15]. Выявлены отрицательная корреляция содержания АМ в плазме крови с ФВ ЛЖ и положительная взаимосвязь с конечно-диастолическим давлением ЛЖ. Продемонстрировано наличие положительной корреляции между плазменными уровнями АМ с предсердным и мозговым натрийуретическими пептидами (ПНУП и МНУП) и норадреналином. После лечения пациентов с ХСН плазменные уровни ПНУП и МНУП быстро снижались, тогда как содержание АМ в плазме крови уменьшалось более медленно [15]. Таким образом, установлено, что плазменные уровни АМ возрастают пропорционально тяжести ХСН и что их увеличение может быть связано с увеличением объема плазмы и/или активации симпатической нервной системы. Кроме того, установлена сильная корреляционная связь между плазменным уровнем АМ и давлением заклинивания в капиллярах легочной артерии.

Показано, что у пациентов с тяжелой ХСН плазменные уровни АМ в коронарном синусе были выше, чем в аорте [5]. Следует подчеркнуть, что образование АМ регулируется на уровне экспрессии гена и сам АМ высвобождается сложным путем и не накапливается в секреторных гранулах.

Анализ влияния различных нейрогуморальных факторов и цитокинов на образование АМ и его секрецию в культуре миоцитов и фибробластов [14] показал, что ангиотензин II, эндотелин-1 и норадреналин не увеличивают секрецию АМ в различных типах клеток. Напротив, ИЛ-1 β и ФНО- α заметно увеличивают секрецию АМ и экспрессию гена АМ в этих клетках. Таким образом, увеличенные уровни цитокинов в большей степени, чем нейрогуморальные факторы, могут быть связаны с увеличением уровней АМ при ХСН. Кроме того, Т. Tsuruda и соавторы показали, что механическое растяжение также увеличивает секрецию АМ в культуре миоцитов крыс [3]. В эксперименте *in vivo* перевязка аорты вызывала гипертрофию ЛЖ и увеличение уровней АМ в сердце [23]. Эти результаты подтверждают, что механическое напряжение также может быть важным стимулом образования АМ в сердце.

Экспериментально установлено, что АМ уменьшает секрецию альдостерона, способствующего развитию миокардиального фиброза [24]. Показано, что у гетерозиготных мышей, лишенных гена АМ, эндогенный АМ противодействует ангиотензину II, увеличивающему оксидантный стресс [26]. Продемонстрировано, что длительная инфузия АМ гипертензивным крысам приводила к снижению активности ренина плазмы с последующим уменьшением содержания альдостерона в плазме крови [1]. Предполагается, что длительная инфузия АМ замедляет ремоделирование сердца посредством ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Таким образом, эндогенное происхождение и многофункциональный характер АМ предполагает, что эта молекула участвует в патогенезе ХСН, в том числе после ИМ. АМ может быть не только важным биохимическим маркером оценки тяжести ХСН, но и прогностическим показателем. Данные экспериментальных и предварительных клинических исследований свидетельствуют о том, что АМ – новая и многообещающая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях, однако для окончательных выводов необходимы масштабные клинические исследования.

Список литературы

1. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study / O.S. Dhillon, S.Q. Khan, H.K. Narayan et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56 (2). – P. 125-33.
2. Adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in endocrine-related cancers: opportunities and challenges / D.L. Hay, C.S. Walker, D.R. Poyner // Endocr Relat Cancer. – 2011. – Vol. 18 (1). – P. C1–14.
3. Adrenomedullin production is increased in colorectal adenocarcinomas; its relation to matrix metalloproteinase-9 / T. Hikosaka, T. Tsuruda, S. Nagata et al. // Peptides. – 2011. – Vol. 32 (9). – P. 1825-31.
4. Assessment of myocardial injury by serum tumour necrosis factor alpha measurements in acute myocardial

- infarction / M.M. Hirschl, M. Gwechenberger, T. Binder et al. // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 1852–1859.
5. Jougasaki M. Atherosclerosis and adrenomedullin / M. Jougasaki // *Nihon Rinsho*. 2004 Sep; 62 Suppl 9:280-3.
 6. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction / Y. Kataoka, S. Miyazaki, S. Yasuda et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2010. – Vol. 56 (4). – P. 413-9.
 7. Evaluation of neurohumoral activation (adrenomedullin, BNP, catecholamines, etc.) in patients with acute myocardial infarction / T. Katayama, H. Nakashima, S. Furudono et al. // *Intern. Med.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1015–1022.
 8. Angiogenic role of adrenomedullin through activation of Akt, mitogen-activated protein kinase, and focal adhesion kinase in endothelial cells / W. Kim, S.O. Moon, M.J. Sung et al. // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 13. – P. 1937–1939.
 9. Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure / K. Kobayashi, K. Kitamura, T. Etoh et al. // *Am. Heart J.* – 1996. – Vol. 131. – P. 994–998.
 10. Role of adrenomedullin in the growth and differentiation of stem and progenitor cells / I.M. Larrayoz, L. Ochoa-Callejero, J. García-Sanmartín et al. // *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 297. – P. 175–234.
 11. Lu W.W. Cardiovascular effects and pathophysiological significance of adrenomedullin family peptides / W.W. Lu, Y.F. Qi // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* – 2013. – Vol. 44 (3). – P. 177-82.
 12. Adrenomedullin: angiogenesis and gene therapy / N. Nagaya, M. Hidezo, S. Murakami et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. R1432–R1437.
 13. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease / J.T. Neumann, S. Tzikas, A. Funke-Kaiser et al. // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 228 (2). – P. 451-9.
 14. Plasma adrenomedullin as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk patients: comparison with C-reactive protein and adiponectin / H. Nishida, T. Horio, Y. Suzuki et al. // *Peptides.* – 2008. – Vol. 29 (4). – P. 599–605.
 15. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application / T. Nishikimi, K. Kuwahara, Y. Nakagawa et al. // *Curr Protein Pept Sci.* – 2013. – Vol.14 (4). – P. 256-67.
 16. Chronic administration of adrenomedullin attenuates transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in rats / T. Nishikimi, F. Yoshihara, S. Horinaka et al. // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1034–1041.
 17. Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway / H. Okumura, N. Nagaya, T. Itoh et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 242–248.
 18. Induction of a myocardial adrenomedullin signaling system during ischemic heart failure in rats / E. Øie, L.E. Vinge, A. Yndestad et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 415–422.
 19. Haemodynamic, endocrine and renal actions of adrenomedullin 5 in an ovine model of heart failure / M.T. Rademaker, C.J. Charles, M.G. Nicholls et al. // *Clin Sci (Lond).* – 2012. – Vol. 122 (9). – P. 429-37.
 20. Cross-regulation between the renin-angiotensin system and inflammatory mediators in cardiac hypertrophy and failure / K. Sekiguchi, X. Li, M. Coker et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 63. – P. 433–434.
 21. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility / I. Szokodi, P. Tavi, G. Földes et al. // *Circ Res.* – 2002. – Vol. 91 (5). – P. 434-40.
 22. Altered gene expression of adrenomedullin and its receptor system and molecular forms of tissue adrenomedullin in left ventricular hypertrophy induced by malignant hypertension / K. Tadokoro, T. Nishikimi, Y. Mori et al. // *Regul. Pept.* – 2003. – Vol. 112. – P. 71–78.
 23. Adrenomedullin 2/intermedin in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / K. Takahashi, R. Morimoto, T. Hirose et al. // *J. Mol. Neurosci.* – 2011. – Vol. 43 (2). – P. 182-92.
 24. Effects of age and sex on plasma adrenomedullin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome / S. Teramoto, Y. Yamaguchi, H. Yamamoto et al. // *J. Am. Geriatr Soc.* – 2007. – Vol. 55 (11). – P. 1891-2.
 25. Receptor activity-modifying protein dependent effects of mutations in the calcitonin receptor-like receptor: implications for adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide pharmacology / H.A. Watkins, C.S. Walker, K.N. Ly et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2013. – Nov 6. doi: 10.1111/bph.12508.
 26. Protective effects of statin on cardiac fibrosis and apoptosis in adrenomedullin-knockout mice treated with angiotensin II and high salt loading / C. Yamamoto, N. Fukuda, M. Jumabay et al. // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34 (3). – P. 348-53.
 27. Yanagawa B. Adrenomedullin: molecular mechanisms and its role in cardiac disease / B. Yanagawa, N. Nagaya // *Amino Acids.* – 2007. – Vol. 32 (1). – P. 157–164.
 28. Adrenomedullin/cyclic AMP pathway induces Notch activation and differentiation of arterial endothelial cells from vascular progenitors / T. Yurugi-Kobayashi, H. Itoh, T. Schroeder et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – Vol. 26 (9). – P. 1977-84.

Адреномедулін: біологічні властивості та участь в патогенезі післяінфарктної серцевої недостатності

О.М. Біловол, І.І. Князькова

РЕЗЮМЕ. В статті розглянуто молекулярно-біохімічні, фізіологічні аспекти адреномедуліну. Проаналізовано дані експериментальних та клінічних досліджень, в яких вивчалась динаміка адреномедуліну в різних клінічних ситуаціях, у тому числі при серцевій недостатності, а також ефекти при його введенні експериментальним тваринам.

Ключові слова: адреномедулін, біологічні властивості, фізіологічні ефекти, інфаркт міокарда, серцева недостатність.

Adrenomedullin: biological properties and involvement in postinfarction heart failure pathogenesis

A.N. Belovol, I.I. Knyazkova

SUMMARY. Dealt with have been the molecular-biochemical and physiological aspects of the adrenomedullin. The data of experimental and clinical investigations to study the dynamics of this drug in various clinical situations, in particular at myocardial infarction and heart failure, as well as in experimental animals are presented.

Key words: adrenomedullin, biological effects, physiological effects, myocardial infarction, heart failure.

Адрес для переписки:

Князькова Ирина Ивановна
Харьковский национальный медицинский университет
61022, Харьков, просп. Ленина, 4

НОВИНИ

Нездоровый сон может повышать риск возникновения сахарного диабета

По данным проспективного исследования с участием молодых здоровых военных установлено, что беспокойный и короткий сон, как и синдром апноэ во сне, является предиктором возникновения сахарного диабета (СД) 2-го типа независимо от нарушений психики.

Это первое исследование, данные которого свидетельствуют, что недостаточный ночной сон скорее может быть независимым фактором риска возникновения СД, чем суррогатный маркер таких нарушений психики, как депрессия или посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

Уровень заболеваемости СД в США за последние 30 лет значительно повысился, в то время как средняя продолжительность ночного сна за эти годы уменьшилась. По данным недавно проведенного исследования установлено, что около трети работающих отмечают длительность сна до 6 ч. Ранее уже сообщалось о том, что недостаток сна, депрессия и ПТСР являются предикторами высокого риска возникновения СД 2-го типа, однако не было ясно, не являются ли нарушения сна отражением расстройств психики.

Исследователи проанализировали данные 47 093 испытуемых с 2001 по 2003 г. и повторили опросы через 3 года и 6 лет.

Отмечено, что обследуемые были моложе и здоровее лиц, у которых изучают риск возникновения СД; средний возраст в начале исследования составлял 34,9 года, отмечена легкая степень избыточной массы тела со средним показателем индекса массы тела 26.

К третьему году наблюдения у 383 человек диагностировали развитие СД, еще через 3 года было отмечено 488 случаев впервые возникшего заболевания.

После коррекции по демографическим различиям и отличиям в характеристиках психического здоровья нарушения сна были связаны с достоверным повышением риска развития СД 2-го типа.

Diabetes Care