

В.А.Туманский, Н.В.Туманская

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ: БИОГЕНЕЗ, ФУНКЦИИ И РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: натрийуретические пептиды А, В и С; биогенез, функции и роль в патологии.

В обзоре литературы подробно изложены современные представления о биогенезе, функциях и роли в патологии натрийуретических пептидов А, В и С, а также краткие данные о их диагностическом значении и терапевтическом применении.

НАТРИЙУРЕТИЧНІ ПЕПТИДИ: БІОГЕНЕЗ, ФУНКЦІЇ ТА РОЛЬ В ПАТОЛОГІЇ.

В.О.Туманський, Н.В.Туманська

В огляді літератури докладно висвітлено сучасні уявлення щодо біогенезу, функцій і ролі в патології натрийуретичних пептидів А, В і С, а також стислі дані про їх діагностичне значення та терапевтичне застосування.

Ключові слова: натрийуретичні пептиди А, В і С; біогенез, функції і роль в патології.**Патологія.** – 2008. – Т5., №4. – С. 4-13**NATRIURETIC PEPTIDES: BIOGENESIS, FUNCTIONS AND ROLE IN PATHOLOGY.**

V.A.Tumanskiy, N.V. Tumanskaya

In the review in detail modern pictures are expounded of biogenesis, functions and role in pathology of natriuretic peptides (ANP, BNP and CNP), and also short information about their diagnostic value and therapeutic application.

Key words: natriuretic peptides ANP, BNP and CNP; biogenesis, functions and role in pathology.**Pathologia.** 2008; 5(4): 4-13

Натрийуретические пептиды составляют семейство структурно сходных макромолекул, которые регулируют объем и давление крови, натрийурез и диурез, влияют на релаксацию и ремоделин сосудов, гипертрофию и фиброз миокарда, метаболизм липидов и рост длинных трубчатых костей. Членами этого семейства у млекопитающих являются атриальный/предсердный натрийуретический пептид (ANP), В натрийуретический пептид (BNP), С натрийуретический пептид (CNP) и, возможно, - остеокрин/муслин [75]. Определение уровня этих пептидов в плазме крови пациентов используется в диагностике многих заболеваний [2,21,50,64,76,104], в последние годы некоторые пептиды получили терапевтическое применение [21,50].

Открытие натрийуретических пептидов берет начало с 1981 года, когда de Bold A.J. с сотрудниками [20] впервые обнаружили у крыс натрийуретический ответ на внутривенное введение предсердного гомогената, проявившегося быстрым снижением артериального давления с выделением через почки натрия и воды. Через 2 года из предсердий был выделен и очищен атриальный натрийуретический пептид (ANP), который выделяется в гемодинамику в ответ на растяжение предсердия.

Натрийуретический пептид, очищенный в 1988 году из экстрактов мозга свиньи, получил первоначальное название мозговой натрийуретический пептид (BNP) [95], но впоследствии оказалось, что он в высоких концентрациях обнаруживается в желудочках сердца человека и животных при кардиальном стрессе, сердечной недостаточности и инфаркте миокарда. С учетом этих обстоятельств более адекватным названием BNP считается «В натрийуретический пептид».

Очищенный в 1990 году из экстрактов мозга свиньи сходный натрийуретический пептид получил название CNP или С натрийуретический пептид, на основании его способности к расслаблению гладких мышц [97].

Биогенез натрийуретических пептидов

ANP, BNP и CNP синтезируются в клетках соответствующих органов как препро-пептиды (prepro-ANP, prepro-BNP и prepro-CNP) в виде специфической последовательности аминокислотных цепей. При дальнейшем внутриклеточном процессинге препро-пептиды модифицируются и транспортируются в секреторные пузырьки, где расщепляются ферментами на специфические последовательности аминокислотных цепей и выделяются путем экзоцитоза в виде биологически активных «зрелых» пептидов.

ANP синтезируется в миоэндокринных клетках предсердий и желудочков сердца. Миоэндокринные клетки в наибольшем количестве локализованы в предсердиях, особенно в правом, где их в 1,5—3 раза больше, чем в левом [3]. Отличительной чертой миоэндокринных клеток является сочетание миофибрилл и развитых оргanelл биосинтеза (гранулярная эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс Гольджи), а также наличие секреторных гранул разной величины и электронной плотности, содержащих кардиальные пептиды, выделяемые в межклеточный матрикс путем экзоцитоза.

Клеточный процессинг ANP начинается с транскрипции гена ANP в хромосоме 1p36.2 и появления информационной или матричной м-РНК будущего пептида, которая кодирует синтез рибосомами 151-аминокислотного pre-proANP, содержащего 25-аминокислотные сигнальные последовательности, необходимые для перемещения pre-proANP с рибосом в эндоплазматическую сеть. В эндоплазматической сети неизвестными ферментами pre-proANP превращается главным образом в 126-аминокислотный проатриальный натрийуретический пептид proANP1–126, в меньшей мере – в proANP1–128. Оба пропептида модифицируются в комплексе Гольджи и попадают в секреторные гранулы атриальных кардиоцитов, в которых запасаются незрелые формы ANP перед их экзоцитозом: в наибольшем количестве накапливается

proANP1–126, в меньшем количестве - proANP1–128. В предсердных гранулах может дополнительно образовываться proANP1–126 путем отщепления ферментом карбоксипептидазой E от proANP1–128 C-терминального фрагмента (двух аргининовых остатков в позициях 127 и 128).

Во время экзцитоза неизвестные сигналы активируют связанную с мембраной клетки сериновую протеазу корин (corin), расщепляющую proANP1–126 на NT-proANP (N-терминальный пептид проатриального натрийуретического пептида - proANP1–98) и на биологически активный «зрелый» ANP1–28 (C-терминальный пептид ANP99–126) или ANP [115]. Основной структурой всех биологически активных «зрелых» натрийуретических пептидов является общее полипептидное кольцо, состоящее из 17 аминокислот, соединенных дисульфидными связями между двумя цистеиновыми аминокислотными остатками. Циркулирующий в крови человека 28-аминокислотный ANP является биологически активной формой натрийуретического пептида. Физиологическая роль NT-proANP пока не раскрыта, так как не известен специфический рецептор для этого пептида в клетках-мишенях [78].

Полупериод жизни NT-proANP в циркулирующей крови более длинный, чем ANP [105]. Поэтому у больных хронической сердечной и почечной недостаточностью уровень NT-proANP пропорционально в 15–20 раз выше, в сравнении с четырех-пятикратным возрастанием уровня ANP. Это обстоятельство, а также особенность экзцитоза натрийуретических пептидов, при котором в кровь высвобождаются одновременно два пептида (NT-proANP и ANP) в эквивалентных количествах, используется для характеристики эндогенной секреции ANP, о которой судят по уровню в крови NT-proANP при заболеваниях [3, 78].

У животных во время экзцитоза под влиянием неутонченных эндопептидаз из proANP могут образовываться натрийуретические пептиды, несколько отличающиеся физиологической активностью. Многие группы исследователей выделили и очистили из разных зон предсердий млекопитающих пептиды/атриальные натрийуретические факторы (ANF), такие как, кардионатрин (ANF99–126), аурикулин-A (ANF102–125), аурикулин-B (ANF102–126), атриопептины I, II, III (соответственно ANF103–123/ANF103–124/ANF103–125). Эти пептиды отличаются разным диуретическим эффектом и релаксирующим действием на гладкую мускулатуру кишечника и сосудов.

ANP в норме синтезируется также в кардиомиоцитах желудочков, но в значительно меньшем количестве. У человека pro-ANP иммуногистохимическими методиками выявляется в высоких концентрациях в клетках предсердий, и в меньших количествах - в клетках желудочков сердца и почек [75]. Кроме того, определяемые уровни матричной РНК ANP обнаружены в центральной нервной системе, легком, надпочечниках, почках и в сосудах. Однако, уровни матричной РНК в этих органах составляют менее 1% от обнаруживаемых в ткани предсердия, и по-

этому маловероятно, что они могут вносить существенный вклад в концентрацию ANP в плазме крови.

В эпителии дистальных канальцев почек также синтезируется proANP, из которого неизвестными протеазами образуется уродилатин - ANP из 32 аминокислот (ANP95–126). Уродилатин участвует в регуляции реабсорбции натрия и воды в собирательных канальцах почек [29].

Синтез и высвобождение BNP. У человека BNP вырабатывается главным образом в кардиомиоцитах желудочков сердца. BNP также синтезируется в кардиоцитах предсердий (вместе с ANP), причем концентрация BNP в предсердных кардиоцитах значительно ниже, чем ANP. В отличие от предсердного ANP, имеющего в клетке вид электронноплотных гранул, BNP в кардиомиоцитах желудочков сердца не структурирован в гранулы. В клетках предсердий и желудочков сердца вначале синтезируется pre-proBNP, который перемещается в в эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи, в которых формируется pro-BNP. Перед экзцитозом pro-BNP расщепляется не идентифицированным ферментом на физиологически активный «зрелый» BNP из 32 аминокислот и на NT-pro-BNP. Из клеток сердца одновременно в эквивалентных концентрациях выделяется активный «зрелый» BNP-32 и NT-pro-BNP, функциональная роль которого не известна. Продукция желудочкового BNP, определяемая в клетках по уровню ядерного фактора транскрипции, регулируется объемным растяжением стенки желудочка сердца.

Синтез и высвобождение CNP. Клеточный процессинг CNP начинается с транскрипции гена CNP, локализованного у человека между конечными терминалями 2q24 и 2q хромосомы 1 [67]. Далее следует синтез pre-proCNP и его перемещение в эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи, в которых формируется pro-CNP. Pro-CNP выявляется у человека в костях, мозге, эндотелии сосудов и в сердце. Начальный протеолиз pro-CNP осуществляет фурин (furin), при дальнейшем расщеплении неизвестными ферментами формируется две формы физиологически активного CNP, состоящие из 53 и 22 аминокислот [75]. CNP в клетках не структурирован в гранулы. Активный CNP в высоких концентрациях обнаруживается в хондроцитах костей [35,36] и в цитокин-активированных эндотелиальных клетках сосудов [99].

Разные формы физиологически активного C-натрийуретического пептида (CNP-53 и CNP-22), вероятно, выполняют разные функции. CNP-53 обнаруживается в высоких концентрациях в гомогенатах мозга [108], в эндотелиальных клетках сосудов и сердца [94], в то время как CNP-22 преобладает у человека в плазме крови [94] и в цереброспинальной жидкости [107].

Остеокрин/муслин

В последние годы открыты еще два пептида, сходных по структуре с натрийуретическими пептидами и взаимодействующих с их клеточными рецепторами. Один из этих пептидов был обнаружен в кости и назван остеокрин [106], тогда как другой пептид был обнаружен в скелетных мышцах и получил название муслин [69]. Функции остеокрин и муслина сегодня являются предметом ин-

тенсивного изучения. Пока установлено, что остеокин обладает высоким сродством к NPC-рецепторам клеток в пластине роста костей, он играет важную роль в формировании и росте костей [75].

Регуляция выделения натрийуретических пептидов и их концентрация в крови.

Выделение/экзоцитоз ANP и BNP из предсердных кардиоцитов на базальном уровне происходит непрерывно, однако соответствующие механические и/или нейроэндокринные стимулы могут усиливать выделение натрийуретических пептидов, при этом их синтез может увеличиваться или оставаться неизменным. Главным стимулом для экзоцитоза активных натрийуретических гормонов является объем-индуцированное растяжение мышечных клеток предсердий и в меньшей степени - повышение трансмурального предсердного давления [25]. Острое изменение секреции ANP в ответ на растяжение предсердий осуществляется в течение нескольких минут и основано на феномене, описанном как «stretch-secretion coupling» (сопряжение растяжения и секреции), при котором активируется запасной пул proANP без увеличения его синтеза на начальном этапе [9]. При повторных значительных растяжениях предсердий и при истощении резервных форм proANP через 24 часа происходит увеличение уровня матричной РНК ANP в предсердных кардиомиоцитах и активируется синтез нового пула proANP. Индукция секреции ANP в ответ на растяжение также выявлена в папиллярных мышцах и кардиомиоцитах желудочков. Одним из возможных механизмов быстрого повышения секреции ANP является активация механосенситивных катион-ионных каналов (в том числе К-селективных и анион-селективных), которые обнаружены не только в предсердных и желудочковых кардиомиоцитах, но и в эндотелиальных клетках сосудов.

Выделение ANP также стимулируют эндотелин [93], ангиотензин [91] и аргинин-вазопрессин [55]. Эндотелин-1 индуцирует секрецию ANP непосредственно из сердца; возможно, он опосредует высвобождение ANP, индуцированное растяжением предсердия, а также стимулирующие эффекты прессорных гормонов. Уровень циркулирующего ANP также повышают катехоламины, ацетилхолин, ангиотензин, аргинин-вазопрессин, простагландины, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, а также гипоксия и гиперосмолярное увеличение объема крови [78]. Оксид азота эндотелиального или эндокардиального генеза оказывает подавляющий эффект на секрецию ANP.

У человека полупериод жизни ANP составляет 1,7-3,1 минуты (в среднем 2 минуты) [118]. ANP элиминируется нейтральной эндопептидазой 24.11, которая присутствует в эндотелии и в гладкомышечных клетках сосудов, в клубочках и в гладкомышечных клетках почек, а также в высоких уровнях - в щеточной каемке клеток проксимальных канальцев почек. В меньшей мере ANP элиминируется через ANPC рецепторы клеток, которые связывают ANP, после чего этот пептид интернализируется (поглощается) клеткой и разрушается в ее лизосомах.

В физиологических условиях уровень ANP в плазме крови человека колеблется от 6,4 до 13,7 пикомоль/л [11].

BNP. У здоровых пациентов концентрация BNP в плазме крови в 10 раз меньше концентрации ANP и колеблется в пределах 0,9–6,0 пикомоль/л [11,44,54]. В то же время BNP, полупериод жизни которого в плазме крови составляет 20 минут (в 10 раз больше в сравнении с ANP) [76], является наиболее долго циркулирующим в крови натрийуретическим пептидом [117]. Учитывая общность стимулов для выделения ANP и BNP (объем-индуцированное растяжение мышечных клеток предсердий и повышение трансмурального предсердного давления), в 10 раз больший полупериод жизни BNP, а также эквиволярность выделения в кровь BNP и NT-pro-BNP, определение уровня NT-pro-BNP в плазме крови больных стало важным скрининговым лабораторным показателем развития сердечной недостаточности и риска ее неблагоприятных исходов [1,77].

CNP. В культуре эндотелиальных клеток секрецию CNP повышают туморонекротический фактор α (TNF-α) [98], тромботический фактор роста β [99], интерлейкин I [98] и тяжелый стресс [15]. Полупериод жизни в плазме крови CNP составляет 2,6 минуты, нормальная концентрация в плазме крови обеих форм CNP составляет 1,4–1,9 пикомоль/л. [40].

Рецепторы натрийуретических пептидов в клетках-мишенях и лиганд-рецепторные взаимодействия.

Биологическая активность ANP, BNP и CNP опосредована наличием в плазматических мембранах клеток, чувствительных к этим пептидам, трансмембранных рецепторов (NPR_A, NPR_B и NPR_C), с которыми взаимодействуют пептиды по типу лиганд-рецепторного взаимодействия (лигандом является пептид). Трансмембранные клеточные рецепторы NPR_A, NPR_B и NPR_C имеют внешние лиганд-связывающие протеины, взаимодействующие с натрийуретическими пептидами, и внутриклеточные домены, отличающиеся каталитической активностью и молекулярным внутриклеточным эффектом.

Внешние домены клеточных рецепторов не обладают селективной афинностью и могут взаимодействовать с разными натрийуретическими пептидами, с другой стороны – один и тот же натрийуретический пептид может одновременно воздействовать на клетки разных органов через разные рецепторы. Все натрийуретические пептиды оказывают физиологический эффект через ANP_C рецепторы клеток. Кроме этого, ANP и BNP воздействуют на клетки-мишени через ANP_A рецепторы, а CNP – через ANP_B рецепторы клеток.

Внутриклеточные домены NPR_A/GC-A/NPR1 и NPR_B/GC-B/NPR2 рецепторов обладают гуанилил-циклазной активностью, катализирующей синтез в клетке циклического гуанозинмонофосфата (сГМФ). Циклический ГМФ, как вторичный посланник, влияет в клетке на три класса протеинов: сГМФ-воротные ионные кальций-натриевые каналы, сГМФ-зависимые протеин-киназы (типа I, Ib или типа II) и сГМФ-связывающие фосфодиэстеразы [75]. Протеин-киназы I и Ib типа являются цитозольными ферментами и экспрессируются в гладкомышечных клетках сосудов, в кардиомиоцитах и в клетках мозга [57]. Проте-

ин-киназа II обнаруживается в высоких концентрациях в клетках кишечника, почек, мозга, хондроцитах костей [92]. Циклический ГМФ передает сигнал натрийуретических пептидов на протеинкиназные клеточные системы, которые в гладких мышцах сосудов вызывают их расслабление, а в клетках почечных канальцев подавляют обратный транспорт натрия.

Внутриклеточный домен рецептора $\text{NPR}_C/\text{NPR3}$ лишен специфической каталитической ферментной активности, поэтому NPR_C -рецепторы контролируют локальную концентрацию натрийуретических пептидов через конститутивную (постоянную) рецептор-опосредованную интернализацию и деградацию натрийуретических пептидов в лизосомах клеток-мишеней.

Физиологические эффекты натрийуретических пептидов и их роль в патологии.

ANP расширяет артериальные сосуды и стимулирует выделение натрия через почки, играя главную роль в регуляции давления крови и водно-солевого гомеостаза. Физиологический эффект BNP включает натрийурез, диурез, подавление или активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, многих цитокинов, эндотелина и симпатической нервной системы [9].

Влияние ANP на артериальное давление, проницаемость эндотелия и внутрисосудистый объем. ANP через NPR_A рецепторы вызывает расслабление гладких мышц сосудов и снижение давления крови. Кроме того, ANP подавляет высвобождение альдостерона, ангиотензина II, эндотелина, ренина и вазопрессина. В почке ANP выполняет три функции. Во-первых, ANP увеличивает уровень клубочковой фильтрации, повышая давление в клубочковых капиллярах путем дифференцированного расширения клубочковых приносящих артериол и сокращения выносящих кровеносных сосудов [60]. Во-вторых, в дополнение к этим гидравлическим эффектам, ANP уменьшает реабсорбцию натрия и воды в разных отделах нефронов через гуанилат-монофосфат-зависимую модуляцию натриевых каналов и транспортеров натрия. В проксимальных канальцах ANP подавляет транспорт натрия и воды, стимулируемый ангиотензином II [37]. В собирательных трубках почек ANP снижает абсорбцию натрия, ингибируя амилорид-чувствительные катионные каналы [56]. В-третьих, ANP уменьшает секрецию ренина юкстагломерулярными клетками через с-ГМФ-протеинкиназный молекулярный путь. Эти процессы в совокупности сокращают натрийурез, диурез и секрецию ренина. Поэтому, повышенные уровни ANP обнаружены у взрослых больных сердечной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью и при тяжелой эссенциальной артериальной гипертензии.

ANP-зависимый диурез и натрийурез опосредован исключительно NPR_A -рецепторами, он отсутствует у трансгенных NPR_A нокаутированных мышей [48]. У трансгенных мышей с недостаточностью ANP [45] или NPR_A [72] давление крови на 20-40 мм ртутного столба выше нормального, тогда как у трансгенных животных, в избытке экспрессирующих ANP или BNP [71], давление

крови на 20-30 мм рт ст ниже нормальных величин.

ANP постоянно регулирует трансапиллярный баланс жидкости, увеличивая капиллярную гидравлическую удельную проводимость [41] и проницаемость эндотелия сосудов к макромолекулам, подобным альбумину [63]. Механизм гиповолемического действия ANP до настоящего времени не уточнен. Известно, что ANP-зависимое снижение внутрисосудистого объема не требует натрийуретического или диуретического эффекта ANP, потому что оно предшествует мочеиспусканию и происходит у нефрэктомированных животных [5]. Способность ANP увеличивать уровень гематокрита и повышать проницаемость эндотелия требует обязательного наличия NPR_A рецепторов в эндотелии сосудов. У трансгенных животных, целиком лишенных NPR_A рецепторов в сосудистом эндотелии, на 30% увеличен внутрисосудистый объем и значительно (на 30-40 мм рт ст) повышено давление крови [79].

Влияние ANP, BNP и CNP на релаксацию и ремоделинг сосудов. Эксперименты на трансгенных мышцах, показали, что ANP и BNP через NPR_A рецепторы гладкомышечных клеток вызывают расслабление предварительно сокращенных циркулярных полосок аорты [58], что, вероятно, имеет место при ликвидации острой гипертензии, но не при постоянной регуляции кровяного давления [39].

ANP и CNP также вызывают релаксацию гладкомышечных клеток сосудов [58], связываясь соответственно с NPR_A и NPR_B рецепторами и увеличивая внутриклеточную концентрацию с-гуанилилмонофосфата (сГМФ), который активирует протеинкиназу GI [24]. Протеинкиназа GI разными путями снижает внутриклеточную концентрацию кальция: подавляет приток кальция в клетку, фосфорилируя протеины калий-активируемых калиевых каналов и вольтаж-запирающих каналов кальция [4]; вызывает секвестрацию кальция в эндоплазматической сети, фосфорилируя инозитолтрифосфатные рецепторы [53] и кальций-зависимую АТФ-азу эндоплазматической сети [19], а также подавляет освобождение кальция из запасяющих пузырьков [84]. Наконец, протеинкиназа GI путем фосфорилирования и активации фосфатазы легких цепей миозина уменьшает чувствительность к кальцию сокращающей системы клетки [68]. Совокупность этих эффектов ANP и CNP стимулирует расслабление гладкомышечных клеток кровеносных сосудов [13].

CNP освобождается в ответ на повреждение эндотелия сосудов [98] и подавляет пролиферацию васкулярных гладкомышечных клеток [30], а также индуцированную окисленными липопротеинами низкой плотности миграцию культивируемых гладкомышечных клеток коронарных артерий [52]. CNP, освобождаемый из эндотелия сердца, выполняет кардиопротекторную роль, подавляя ишемически-реперфузионные повреждения миокарда [38] предположительно через NPR_C рецепторы (а не через NPR_B рецепторы).

В соответствии с гипотезой Brown J., Chen Q. и Hong G. [10], CNP паракринным путем предотвращает образование избытка неоинтимы при повреждении артерий бал-

лонным катетером и пузырьками воздуха, а также после наложения венозного шунта [83,89,101].

Влияние ANP и BNP на гипертрофию и фиброз миокарда. В экспериментальных исследованиях было установлено, что определенные уровни ANP и BNP в плазме крови обеспечивают локальную NPR_A-зависимую обратную связь в регуляторной системе синтеза и/или секреции натрийуретических пептидов в сердце и таким образом влияют на гипертрофию миокарда. Трансгенные мыши, целиком лишённые ANP [45] или NPR_A-рецепторов в сосудистом эндотелии [72], имеют увеличенное сердце, тогда как животные со сверхэкспрессией ANP [7] имеют небольшое сердце. К гипертрофии сердца у трансгенных нокаутированных мышей приводит пролонгированная системная артериальная гипертензия и утрата местного подавляющего эффекта NPR_A-рецепторов на увеличение сердца. При кормлении антигипертензивными медикаментами от рождения трансгенных нокаутированных мышей, лишённых NPR_A-рецепторов [51], животные становятся нормотензивными, но имеют гипертрофированное сердце. И наоборот - селективное трансгенное лишение ANP нокаутированных мышей снижает у них гипертрофию сердца без существенного повышения артериального давления [49].

Экспериментальные исследования показали, что BNP подавляет пролиферацию сердечных фибробластов в культуре [12], а в исследованиях *in vivo* у трансгенных мышей с недостатком BNP был продемонстрирован фиброз миокарда желудочков сердца, зависящий от высокого давления крови [103]. Механизм BNP-зависимой регуляции фибробластов в сердце до конца не изучен. В одних исследованиях с использованием трансгенных мышей было показано, что BNP смягчает ангиотензин II-зависимый «гипертензивный» фиброз миокарда [100], в то время как в других исследованиях получены данные о том, что BNP подавляет фиброз сердца, зависящий от трансформирующего фактора роста β [46]. В последние годы доказано, что ANP и BNP регулируют уровни матриксных металлопротеиназ (ММП), через которые реализуется фиброз сердца [46,110]; в частности, у трансгенных мышей, лишённых NPR_A-рецепторов, увеличена экспрессия и активность ММП-2 и ММП-9 в фибробластах сердца, что коррелирует с увеличенной экспрессией ядерного фактора NF- κ B [112].

Влияние ANP на метаболизм липидов и воспалительный ответ. В последние годы открыты липид-мобилизующие эффекты ANP, опосредованные ANP-стимулируемым липолизом, как в изолированных жировых клетках человека, так и при инфузии пептида *in vivo* [86]. Установлено, что ANP-стимулируемый липолиз специфичен для приматов, которые содержат более высокое соотношение NPR_A-рецепторов к NPR_C-рецепторам [88]. При этом показано, что ANP-стимулируемый липолиз, в отличие от липолиза, вызванного адреналином, реализуется через специфический ANP/NPR_A/сГМФ-зависимый путь, в котором стимулируется фос-

форилирование гормон-чувствительной липазы, ответственной за гидролиз триглицеридов свободных жирных кислот, а также усиливается фосфорилирование белка перилипина, связывающего липиды в капле. [85,86].

В недавних исследованиях роли ANP-зависимого липолиза в развитии тучности было установлено, что в отличие от катехоламин-зависимой дисрегуляции липолиза при тучности, взаимосвязанной с артериальной гипертензией, у молодых тучных мужчин не обнаружены липид-мобилизующие эффекты ANP [32]. В то же время, у тучных женщин, применяющих низкокалорийную диету, имеет место возросший ANP- и изопротеренол-зависимый липолиз [87].

ANP проявляет противовоспалительный эффект, сокращая продукцию провоспалительных цитокинов (туморонекротических факторов и интерлейкина-12), а также увеличивая продукцию интерлейкина-10 [47]. ANP усиливает миграцию нейтрофилов *in vitro* [26] и у трансгенных NPR_A-А-нокаутированных мышей снижает инфильтрацию нейтрофилами ишемически поврежденной сердечной ткани [43]. У NPR_A-А-нокаутированных мышей после аллергического ответа на введение бычьего альбумина фиксируется пониженное количество эозинофилов в легких [65], что предполагает определенную роль ANP при бронхиальной астме.

Эффекты натрийуретических пептидов в ЦНС. В ЦНС продуцируются все натрийуретические пептиды и обнаруживается наибольший уровень CNP и NPR_B-рецепторов. В соответствии с системным объем-снижающим эффектом, инъекция ANP в третий желудочек гипоталамуса подавляет потребление воды, индуцированное ночным обезвоживанием или воздействием ангиотензина II [6]. Интрацеребровентрикулярная инфузия ANP подавляет потребление соли [42] и высвобождение аргинин-вазопрессина из гипоталамуса [82]. В стволе мозга отмечено ANP-зависимое подавление симпатической активности и снижение прессорного ответа нейронов ядра солитарного тракта через артериальные барорецепторы [116].

Влияние CNP на рост длинных костей. Самый очевидный физиологический эффект CNP – стимуляция роста длинных костей, в которых его главной мишенью являются хондроциты. Разрушение гена *Nprpc* CNP у нормотензивных крыс приводит к выраженной карликовости из-за замедленного энхондрального окостенения и к ранней смерти животных [16,70].

CNP повышает уровень сГМФ в хондроцитах и индуцирует энхондральное окостенение в эмбриональных культурах большеберцовой кости мыши [119]. Данные, полученные на трансгенных мышах, подтверждают важную роль системы CNP/NPR_B/сГМФ в постнатальном росте длинных костей. Инактивация мутаций в генах, кодирующих CNP [16] или NPR-B [102,109], вызывает карликовость, тогда как чрезмерный рост скелета вызывают суперфизиологические уровни натрийуретических пептидов, появляющихся в результате их трансгенной сверхэкспрессии [96] или трансгенного сокращения их клиренса

функции почек и смертности пациентов, проходивших курс лечения BNP [80,81], обусловили необходимость дополнительных клинических испытаний для уточнения показаний, рисков и параметров оптимального лечения BNP.

Потенциально эффективным является использование CNP для лечения карликовости, особенно акромегалического нарушения роста типа Maroteaux, которое является результатом мутации в генах NPR-B рецепторов. Другое потенциальное использование CNP возможно для ускорения лечения переломов кости [75]. Наконец, предполагается потенциально возможно применение CNP как сердечно-сосудистого средства, предотвращающего неблагоприятное ремоделирование сердца после инфаркта миокарда [90].

ЛИТЕРАТУРА

1. Березин А.Е. Мозговой натрийуретический пептид как индивидуальный фактор риска возникновения неблагоприятных клинических исходов при сердечной недостаточности. Обзор мировой литературы. // Здоровье Украины. 2005. №125. - 9 с.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Значение активации натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности. От перспективных возможностей к реальной необходимости // Укр. медичний часопис. 2004. Т.7-8, № 4 (42), стр. 70-77.
3. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006. – 384 с.
4. Alioua A., Tanaka Y., Wallner M. et al. The large conductance, voltage-dependent, and calcium-sensitive K⁺ channel, Hslo, is a target of cGMP-dependent protein kinase phosphorylation in vivo // J Biol Chem. 1998. V.273, p. 32950–32956.
5. Almeida F.A., Suzuki M., Maack T. Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats // Life Sci. 1986. V.39, p.1193–1199.
6. Antunes-Rodrigues J., McCann S.M., Rogers L.C., Samson W.K. Atrial natriuretic factor inhibits dehydration- and angiotensin II-induced water intake in the conscious, unrestrained rat // Proc Natl Acad Sci USA. 1985. V.82, p.8720–8723.
7. Barbee R.W., Perry B.D., Re R.N. et al. Hemodynamics in transgenic mice with overexpression of atrial natriuretic factor // Circ Res. 1994. V.74, p.747–751.
8. Bartels C.F., Bukulmez H., Padayatti P. et al. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux // Am J Hum Genet. 2004. V.75, p.27–34.
9. Boldt J., Suttner S. W. Physiology and Pathophysiology of the Natriuretic Peptide System // In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. - Springer Berlin Heidelberg. 2006. V.2006. p.101-109.
10. Brown J., Chen Q., Hong G. An autocrine system for C-type natriuretic peptide within rat carotid neointima during arterial repair // Am J Physiol. 1997. V.272, H2919–H2931.
11. Buckley M.G., Sethi D., Markandu N.D. et al. Plasma concentration and comparisons of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in normal subjects, cardiac transplant recipients and patients with dialysis-independent or dialysis-dependent chronic renal failure // Clin Sci. (Lond) 1992. V.83, p.437–444.
12. Cao L., Gardner D.G. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts // Hypertension. 1995. V.25, p.227–234.
13. Carvajal J.A., Germain A.M., Huidobro-Toro J.P., Weiner C.P. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation // J Cell Physiol. 2000. V.184, p.409–420.
14. Chikuda H., Kugimiya F., Hoshi K. et al. Cyclic GMP-dependent protein kinase II is a molecular switch from proliferation to hypertrophic differentiation of chondrocytes // Genes Dev. 2004. V.18, p.2418–2429.
15. Chun T.H., Itoh H., Ogawa Y. et al. Shear stress augments expression of C-type natriuretic peptide and adrenomedullin // Hypertension. 1997. V.29, p.1296–1302.
16. Chusho H., Tamura N., Ogawa Y. et al. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide // Proc Natl Acad Sci USA // 2001. V.98, p.4016–4021.
17. Cody R.J., Atlas S.A., Laragh J.H. et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion // J Clin Invest. 1986. V.78, p.1362–1374.
18. Colvin J.S., Bohne B.A., Harding G.W. et al. Skeletal overgrowth and deafness in mice lacking fibroblast growth factor receptor 3 // Nat Genet. 1996. V.12, p.390–397.
19. Cornwell T.L., Pryzwansky K.B., Wyatt T.A., Lincoln T.M. Regulation of sarcoplasmic reticulum protein phosphorylation by localized cyclic GMP-dependent protein kinase in vascular smooth muscle cells // Mol Pharmacol. 1991. V.40, p.923–931.
20. de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // Life Sci. 1981. V.28, p.89–94.
21. de Denus S., Pharand C., Williamson D.R. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure: the versatile neurohormone // Chest. 2004. V.125, p.652–668.
22. Del Ry S., Passino C., Maltinti M. et al. C-Type natriuretic peptide plasma levels increase in patients with chronic heart failure as a function of clinical severity // Eur J Heart Fail. 2005. V.7, p.1145–1148.
23. Doust J.A., Pietrzak E., Dobson A., Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review // BMJ. 2005. V.330, p.625.
24. Drewett J.G., Fendly B.M., Garbers D.L., Lowe D.G. Natriuretic peptide receptor-B (guanylyl cyclase-B) mediates C-type natriuretic peptide relaxation of precontracted rat aorta // J Biol Chem. 1995. V.270, p.4668–4674.
25. Edwards B.S., Zimmerman R.S., Schwab T.R. et al. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor // Circ Res. 1988. V.62, p.191–195.
26. Elferink J.G., De Koster B.M. Atrial natriuretic factor stimulates migration by human neutrophils // Eur J Pharmacol. 1995. V.288, p.335–340.
27. Fifer M.A., Molina C.R., Quiroz A.C. et al. Hemodynamic and renal effects of atrial natriuretic peptide in congestive heart failure // Am J Cardiol. 1990. V.65, p.211–216.
28. Fonarow G.C. B-type natriuretic peptide: spectrum of application. Nesiritide (recombinant BNP) for heart failure // Heart Fail Rev. 2003. V.8, p.321–325.
29. Forssmann W.G., Richter R., Meyer M. The endocrine heart and natriuretic peptides: histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system // Histochem Cell Biol. 1998. V.110, p.335–357.
30. Furuya M., Yoshida M., Hayashi Y. et al. C-type natriuretic peptide is a growth inhibitor of rat vascular smooth muscle cells // Biochem Biophys Res Commun. 1991. V.177, p.27–931.
31. Gan C. T., McCann G. P., Marcus J. T. et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension // Eur Respir J. 2006. V.28, p.1190-1194.
32. Galitzky J., Sengenès C., Thalamas C. et al. The lipid-mobilizing effect of atrial natriuretic peptide is unrelated to sympathetic nervous system activation or obesity in young men // J Lipid Res. 2001. V.42, p.536–544.
33. Galvani M., Ferrini D., Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes // Eur. J. Heart Failure. 2004. V.6, p.327-334.
34. Gulberg V., Moller S., Henriksen J.H., Gerbes A.L. Increased renal production of C-type natriuretic peptide (CNP) in patients with cirrhosis and functional renal failure // Gut. 2000. V.47, p.852–857.
35. Hagiwara H., Sakaguchi H., Itakura M. et al. Autocrine regulation of rat chondrocyte proliferation by natriuretic peptide

- C and its receptor, natriuretic peptide receptor-B // *J Biol Chem*. 1994. V.269, p.10729–10733.
36. Hagiwara H., Sakaguchi H., Lodhi K.M. et al. Subtype switching of natriuretic peptide receptors in rat chondrocytes during in vitro culture // *J Biochem (Tokyo)*. 1994. V.116, p.606–609.
37. Harris P.J., Thomas D., Morgan T.O. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption // *Nature*. 1987. V.32, p.697–698.
38. Hobbs A., Foster P., Prescott C. et al. Natriuretic peptide receptor-C regulates coronary blood flow and prevents myocardial ischemia/reperfusion injury: novel cardioprotective role for endothelium-derived C-type natriuretic peptide // *Circulation*. 2004. V.110, p.1231–1235.
39. Holtwick R., Gotthardt M., Skryabin B. et al. Smooth muscle-selective deletion of guanylyl cyclase-A prevents the acute but not chronic effects of ANP on blood pressure // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002. V.99, p.7142–7147.
40. Hunt P.J., Richards A.M., Espiner E.A. et al. Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man // *J Clin Endocrinol Metab*. 1994. V.78, p.1428–1435.
41. Huxley V.H., Tucker V.L., Verburg K.M., Freeman R.H. Increased capillary hydraulic conductivity induced by atrial natriuretic peptide // *Circ Res*. 1987. V.60, p.304–307.
42. Itoh H., Nakao K., Katsuura G. et al. Centrally infused atrial natriuretic polypeptide attenuates exaggerated salt appetite in spontaneously hypertensive rats // *Circ Res*. 1986. V.59, p.342–347.
43. Izumi T., Saito Y., Kishimoto I. et al. Blockade of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A inhibits NF- κ B activation and alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury // *J Clin Invest*. 2001. V.108, p.203–213.
44. Jensen K.T., Carstens J., Ivarsen P., Pedersen E.B. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases // *Scand J Clin Lab Invest*. 1997. V.57, p.529–540.
45. John S.W., Kregge J.H., Oliver P.M. et al. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension // *Science*. 1995. V.267, p.679–681.
46. Kapoun A.M., Liang F., O'Young G. et al. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor- β in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation // *Circ Res*. 2004. V.94, p.453–461.
47. Kiemer A.K., Hartung T., Vollmar A.M. cGMP-mediated inhibition of TNF- production by the atrial natriuretic peptide in murine macrophages // *J Immunol*. 2000. V.165, p.175–181.
48. Kishimoto I., Dubois S.K., Garbers D.L. The heart communicates with the kidney exclusively through the guanylyl cyclase-A receptor: acute handling of sodium and water in response to volume expansion // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. V.93, p.6215–6219.
49. Kishimoto I., Rossi K., Garbers D.L. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001. V.98, p.2703–2706.
50. Kitashiro S., Sugiura T., Takayama Y. et al. Long-term administration of atrial natriuretic peptide in patients with acute heart failure // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999. V.33, p.948–952.
51. Knowles J.W., 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.
52. Kohno M., Yokokawa K., Yasunari K. et al. Effect of natriuretic peptide family on the oxidized LDL-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells // *Circ Res*. 1997. V.81, p.585–590.
53. Komalavilas P., Lincoln T.M. Phosphorylation of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. Cyclic GMP-dependent protein kinase mediates cAMP and cGMP dependent phosphorylation in the intact rat aorta // *J Biol Chem*. 1996. V.271, p.21933–21938.
54. La Villa G., Romanelli R.G., Casini Raggi V. et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis // *Hepatology*. 1992. V.16, p.156–161.
55. Lachance D., Garcia R., Gutkowska J. et al. Mechanisms of release of atrial natriuretic factor. I. Effect of several agonists and steroids on its release by atrial minces // *Biochem Biophys Res Commun*. 1986. V.135, p.1090–1098.
56. Light D.B., Corbin J.D., Stanton B.A. Dual ion-channel regulation by cyclic GMP and cyclic GMP-dependent protein kinase // *Nature*. 1990. V.344, p.336–339.
57. Lohmann S.M., Vaandrager A.B., Smolenski A. et al. Distinct and specific functions of cGMP-dependent protein kinases // *Trends Biochem Sci*. 1997. V.22, p.307–312.
58. Lopez M.J., Garbers D.L., Kuhn M. The guanylyl cyclase-deficient mouse defines differential pathways of natriuretic peptide signaling // *J Biol Chem*. 1997. V.272, p.23064–23068.
59. Makikallio A.M., Makikallio T.H., Korpelainen J.T. et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke // *Stroke*. 2005. V.36, p.1016–1020.
60. Marin-Grez M., Fleming J.T., Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney // *Nature*. 1986. V.324, p.473–476.
61. Matsukawa N., Grzesik W.J., Takahashi N. et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999. V.96, p.7403–7408.
62. McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I. et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies // *Eur. J. Heart Failure*. 2004. V.6, p.269–273.
63. McKay M.K., Huxley V.H. ANP increases capillary permeability to protein independent of perfusate protein composition // *Am J Physiol*. 1995. V.268, H1139–H1148.
64. Mir T.S., Falkenberg J., Friedrich B. et al. Levels of brain natriuretic peptide in children with right ventricular overload due to congenital cardiac disease // In: *Cardiology in the Young*. - Cambridge University Press. 2005. V. 15, p.396–401.
65. Mohapatra S.S., Lockey R.F., Vesely D.L., Gower Jr W.R. Natriuretic peptides and genesis of asthma: an emerging paradigm? // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. V.114, p.520–526.
66. Morita E., Yasue H., Yoshimura M. et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. 1993. V.88, p.82–91.
67. Nakayama T. The genetic contribution of the natriuretic peptide system to cardiovascular diseases // *Endocr J*. 2005. V.52, p.11–21.
68. Nakamura M., Ichikawa K., Ito M. et al. Effects of the phosphorylation of myosin phosphatase by cyclic GMP-dependent protein kinase // *Cell Signal*. 1999. V.11, p.671–676.
69. Nishizawa H., Matsuda M., Yamada Y. et al. Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor // *J Biol Chem*. 2004. V.279, p.19391–19395.
70. Ogawa Y., Itoh H., Yoshitake Y. et al. Molecular cloning and chromosomal assignment of the mouse C-type natriuretic peptide (CNP) gene (Nppc): comparison with the human CNP gene (NPPC) // *Genomics*. 1994. V.24, p.383–387.
71. Ogawa Y., Itoh H., Tamura N. et al. Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene // *J Clin Invest*. 1994. V.93, p.1911–1921.
72. Oliver P.M., Fox J.E., Kim R. et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997. V.94, p.14730–14735.
73. Ornitz D.M. FGF signaling in the developing endochondral skeleton // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005. V.16, p.205–213.
74. Pfeifer A., Aszodi A., Seidler U. et al. Intestinal secretory defects and dwarfism in mice lacking cGMP-dependent protein kinase II // *Science*. 1996. V.274, p.2082–2086.
75. Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M. Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions // *Endocrine Reviews*. 2006. V.27. №1, p. 47–72.
76. Richards A.M., Crozier I.G., Holmes S.J. et al. Brain

natriuretic peptide: natriuretic and endocrine effects in essential hypertension // *J Hypertens*. 1993. V.11, p.163–170330.

77. Richards A.M., Lainchbury J.G., Troughton R.W. et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptides // *Trends Endocrinol Metab*. 2004. V.15, p.170–174.

78. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure // *Endocr. Rev*. 2003. V.24, p.341–356.

79. Sabrane K., Kruse M.N., Fabritz L. et al. Vascular endothelium is critically involved in the hypotensive and hypovolemic actions of atrial natriuretic peptide // *J Clin Invest*. 2005. V.115, p.1666–1674.

80. Sackner-Bernstein J.D., Kowalski M., Fox M., Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials // *JAMA*. 2005. V.293, p.1900–1905.

81. Sackner-Bernstein J.D., Skopicki H.A., Aaronson K.D. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure // *Circulation*. 2005. V.111, p.1487–1491.

82. Samson W.K., Aguila M.C., Martinovic J. et al. Hypothalamic action of atrial natriuretic factor to inhibit vasopressin secretion // *Peptides*. 1987. V.8, p.449–454.

83. Schachner T., Zou Y., Oberhuber A. et al. Perivascular application of C-type natriuretic peptide attenuates neointimal hyperplasia in experimental vein grafts // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004. V.25, p.585–590.

84. Schlossmann J., Ammendola A., Ashman K. et al. Regulation of intracellular calcium by a signalling complex of IRAG, IP3 receptor and cGMP kinase Iβ // *Nature*. 2000. V.404, p.197–201.

85. Sengenès C., Bouloumie A., Hauner H. et al. Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes // *J Biol Chem*. 2003. V.278, p.48617–48626.

86. Sengenès C., Berlan M., De Glisezinski I. et al. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes // *FASEB J*. 2000. V.14, p.1345–1351.

87. Sengenès C., Stich V., Berlan M. et al. Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low-calorie diet in obese women // *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002. V.26, p.24–32.

88. Sengenès C., Zakaroff-Girard A., Moulin A. et al. Natriuretic peptide-dependent lipolysis in fat cells is a primate specificity // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002. V.283, R257–R265.

89. Shinomiya M., Tashiro J., Saito Y. et al. C-type natriuretic peptide inhibits intimal thickening of rabbit carotid artery after balloon catheter injury // *Biochem Biophys Res Commun*. 1994. V.205, p.1051–1056.

90. Soeki T., Kishimoto I., Okumura H. et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2005. V.45, p.608–616.

91. Soualmia H., Barthelemy C., Masson F. et al. Angiotensin II-induced phosphoinositide production and atrial natriuretic peptide release in rat atrial tissue // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997. V.29, p.605–611.

92. Smolenski A., Burkhardt A.M., Eigenthaler M. et al. Functional analysis of cGMP-dependent protein kinases I and II as mediators of NO/cGMP effects // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1998. V.358, p.134–139.

93. Stasch J.P., Hirth-Dietrich C., Kazda S., Neuser D. Endothelin stimulates release of atrial natriuretic peptides in vitro and in vivo // *Life Sci*. 1989. V.45, p.869–875.

94. Stingo A.J., Clavell A.L., Heublein D.M. et al. Presence of C-type natriuretic peptide in cultured human endothelial cells and plasma // *Am J Physiol*. 1992. V.263, H1318–H1321.

95. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain // *Nature*. 1988. V.332, p.78–81.

96. Suda M., Ogawa Y., Tanaka K. et al. Skeletal overgrowth in transgenic mice that overexpress brain natriuretic peptide // *Proc*

Natl Acad Sci USA. 1998. V.95, p.2337–2342.

97. Sudoh T., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain // *Biochem Biophys Res Commun*. 1990. V.168, p.863–870.

98. Suga S., Itoh H., Komatsu Y. et al. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells—evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells // *Endocrinology*. 1993. V.133, p.3038–3041.

99. Suga S., Nakao K., Itoh H. et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-β. Possible existence of «vascular natriuretic peptide system» // *J Clin Invest*. 1992. V.90, p.1145–1149.

100. Takahashi N., Saito Y., Kuwahara K. et al. Angiotensin II-induced ventricular hypertrophy and extracellular signal-regulated kinase activation are suppressed in mice overexpressing brain natriuretic peptide in circulation // *Hypertens Res*. 2003. V.26, p.847–853.

101. Takeuchi H., Ohmori K., Kondo I. et al. Potentiation of C-type natriuretic peptide with ultrasound and microbubbles to prevent neointimal formation after vascular injury in rats // *Cardiovasc Res*. 2003. V.58, p.231–238.

102. Tamura N., Doolittle L.K., Hammer R.E. et al. Critical roles of the guanylyl cyclase B receptor in endochondral ossification and development of female reproductive organs // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. V.101, p.17300–17305.

103. 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.

104. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure ESC: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // *Eur. Heart J*. 2001. V.22, p.1527–1560.

105. Thibault G., Amiri F., Garcia R. Regulation of natriuretic peptide secretion by the heart // *Annu. Rev. Physiol*. 1999. V.61, p.193–217.

106. Thomas G., Moffatt P., Salois P. et al. Osteocrin, a novel bone-specific secreted protein that modulates the osteoblast phenotype // *J Biol Chem*. 2003. V.278, p.50563–50571.

107. Togashi K., Kameya T., Kurosawa T. et al. Concentrations and molecular forms of C-type natriuretic peptide in brain and cerebrospinal fluid // *Clin Chem*. 1992. V.38, p.2136–2139.

108. Totsune K., Takahashi K., Ohneda M. et al. C-type natriuretic peptide in the human central nervous system: distribution and molecular form // *Peptides*. 1994. V.15, p.37–40.

109. Tsuji T., Kunieda T. A loss-of-function mutation in natriuretic peptide receptor 2 (Npr2) gene is responsible for disproportionate dwarfism in *cn/cn* mouse // *J Biol Chem*. 2005. V.280, p.14288–14292.

110. Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B.K. et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases // *Circ Res*. 2002. V.91, p.1127–1134.

111. Tulevski I.I., Groenink M., van der Wall E.E. et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction // *Heart*. 2001. V.86, p.27–30.

112. Vellaichamy E., Khurana M.L., Fink J., Pandey K.N. Involvement of the NF-κB/matrix metalloproteinase pathway in cardiac fibrosis of mice lacking guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor A // *J Biol Chem*. 2005. V.280, p.19230–19242.

113. Wazni O.M., Martin D.O., Marrouche N.F. et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery // *Circulation*. 2004. V.110, p.124–127.

114. Weder A.B., Sekkarie M.A., Takiyuddin M. et al. Antihypertensive and hypotensive effects of atrial natriuretic factor in men // *Hypertension*. 1987. V.10, p.582–589.

115. Yan W., Wu F., Morser J., Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000. V.97, p.8525–8529.

116. Yang R.H., Jin H.K., Wyss J.M. et al. Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarius // *Hypertension*. 1992. V.19, p.198–205.

