

Натрийуретические пептиды: физиологическая и клиническая роль

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Скланная, Т.А. Дубова, О.О. Зима

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького,
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМН Украины, г. Донецк

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: натрийуретические пептиды

Одной из важнейших проблем современной кардиологии является диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы на ранних стадиях, позволяющая назначить наиболее рациональное лечение, предотвратить серьезные осложнения и прогнозировать их течение. Несмотря на то, что в настоящее время с этой целью используют широкий арсенал лабораторных и инструментальных методов, вопрос до сих пор остается открытым. Это указывает на необходимость поиска новых неинвазивных тестов для выявления поражений сердца. В последние годы для диагностики дисфункций миокарда и в прогностических целях все чаще используют определение уровня натрийуретических пептидов (НУП) в плазме крови [31].

НУП – группа гормонов, регулирующих водно-солевой гомеостаз и артериальное давление. В настоящее время выделяют НУП типа А, В, С и D [31].

НУП типа А (или предсердный) впервые выделенный и описанный А. de Bold и соавторами [19] в 1981 г., – вещество белковой природы, которое состоит из 28 аминокислотных остатков и синтезируется преимущественно кардиомиоцитами предсердий и, в меньшей степени, желудочков сердца.

НУП типа В (или мозговой), выявленный в 1988 г. Т. Sudoh и соавторами [50] в головном мозге свиньи, по химическому строению напоминает НУП типа А (32 аминокислотных остатка), секретируется в основном кардиомиоцитами желудочков и отчасти предсердий.

НУП типа С (или сосудистый) открыт Т. Sudoh и соавторами [51] в 1990 г. Состоит из 22 аминокислотных остатков, главным его источником являются эндотелиальные клетки сосудистого русла. По данным некоторых исследователей, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью НУП типа С синтезируется кардиомиоцитами [27] и эпителием почечных канальцев [4].

НУП типа D (или дендраспидный) был выделен из генома древесной змеи (*Dendroaspis angusticeps*) в 1992 г. Н. Schweitz и соавторами [9]. Его структура и физиологические эффекты наименее изучены.

К последним открытиям относится выделение из генома персидской гадюки (*Pseudocerastes persicus*) нового НУП – *Pseudocerastes persicus natriuretic peptide*, по функциям и строению (37 аминокислотных остатков) напоминающего НУП типа А [6].

Синтез, метаболизм и физиологическая роль натрийуретических пептидов

В ответ на перерастяжение миокарда и/или увеличение внутрисердечного/внутрижелудочкового давления происходит активация уникального гена, индуцирующего синтез определенного вида НУП. Кроме того, стимуляторами образования этих гормонов являются эндотелины, вазопрессин, некоторые цитокины, избыток натрия или кальция, активация симпатoadреналовой системы, тахикардия [4]. НУП типа А синтезируется в виде прогормона, который затем модифицируется в прогормон и накапливается в специальных гранулах кардиомиоцитов. Под действием специфической серологической протеазы – корина из прогормона образуется его активная форма и неактивный N-терминальный фрагмент. НУП типа В также синтезируется как прогормон и в дальнейшем модифицируется в активную форму.

НУП выводятся из организма двумя путями: первый связан с активацией рецепторов типа С этих гормонов, приводящей к их эндоцитозу с последующим лизосомальным разрушением; второй – посредством мембраносвязанного цинксодержащего фермента нейтральной эндопептидазы (НЭП), гидролизующего пептидные связи аминокислот в их молекулах.

Физиологическая роль НУП заключается в увеличении натрий- и диуреза, блокаде ренин-ангио-

тензин-альдостероновой системы; подавлении спонтанной и индуцированной ангиотензином II жажды; торможении высвобождения аргинина и вазопрессина; ослаблении вазоконстрикторного действия эндотелина-1 [7]. Вследствие этого достигается снижение давления в полостях сердца и увеличение его ударного объема, уменьшение тонуса сосудов, общего периферического сопротивления и артериального давления.

В настоящий момент накапливаются данные о том, что НУП наряду с эндокринным оказывают важное пара- и аутокринное действие на сердце и коронарное кровообращение: регулируют миокардиальный рост, тормозят пролиферацию фибробластов, гипертрофию кардиомиоцитов [38], пролиферацию и сократимость гладкомышечных клеток сосудов, обладают цитопротекторным и противоишемическим эффектами, влияют на эндотелий венечных сосудов [21]. Система этих гормонов принимает участие в жировом обмене, стимулируя липолиз в адипоцитах и, возможно, влияя таким образом на патофизиологию ожирения и нарушений, обусловленных избыточным весом [21].

Большинство перечисленных эффектов НУП типа А и В связаны с активацией гуанилатциклазы рецепторов типа А и В, сопровождающейся повышением в клетке-эффекторе концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ – вторичный посредник, реализующий различные физиологические эффекты НУП путем активации цГМФ-зависимых протеинкиназ, преимущественно протеинкиназы-1 [8, 27, 42]. Возможно, существуют и другие механизмы реализации эффекта этих гормонов. Так, установлено, что введение *in vitro* НУП типа А сопровождается повышением синтеза и активности оксида азота (NO) в сердце и почках. В свою очередь, NO расслабляет эндотелиальные и гладкомышечные клетки венечных сосудов, тем самым снижая сосудистый тонус и улучшая приток крови к миокарду, индуцирует натрий- и диурез [17]. Е.С. Сегно и соавторы [13] установили, что при ингибировании синтеза NO у крыс компенсаторно повышается концентрация НУП типа А в плазме крови.

Представляет интерес изучение взаимодействия НУП типа А, В и С с эндотелином-1 – вазоконстриктором, высвобождаемым эндотелием сосудов. Установлено [34], что эндотелин-1 имеет отношение к ранней активации и экспрессии гена НУП типа В в миоцитах предсердий. Проведенные исследования [52] показали, что НУП типа С снижает секрецию эндотелина-1, экспрессию гена гипертрофии, активность Ca^{2+} -кальмодулинзависимой

киназы-2, тормозит обусловленное эндотелином-1 повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и гипертрофию кардиомиоцитов через цГМФ-зависимый путь. В свою очередь, высокие концентрации эндотелина-1 тормозят активность НУП типа С через протеинкиназа-С-зависимые и Ca^{2+} -зависимые механизмы. Таким образом, НУП типа С и эндотелин-1 являются двумя противодействующими факторами. Установлено [42], что этот пептид также ускоряет реэндотелизацию, подавляет тромбоз и гиперплазию интимы. Выдвигается гипотеза о том, что НУП типа С является эндогенным ингибитором активности ангиотензинпревращающего фермента. N.C. Davidson и соавторы [18] показали, что НУП типа С подавляет сосудосуживающее действие ангиотензина I, не влияя на ангиотензин II.

Методика определения и концентрации натрийуретических пептидов в физиологических условиях

В настоящее время для определения концентрации НУП в венозной крови используют радиоиммунный анализ с экстракцией или без нее, иммунорадиометрический без экстракции (более точный) и иммуноферментный методы [10]. Однако точное измерение уровня этих гормонов может быть затруднено вследствие их разрушения под действием протеолитических ферментов. Установлено [8], что аргинин-, серин- и/или специфические калликреинзависимые ингибиторы протеаз способны замедлять скорость протеолитической деградации НУП типа В. Причем специфический калликреинзависимый ингибитор D-Phe-Phe-Arg-Clo-methyl-Keton считается наиболее эффективным. Он существенно повышает стабильность НУП типа В в плазме, что может быть использовано при хранении и работе с образцами, содержащими НУП. Полагают [39], что определение концентрации N-терминального НУП типа В в моче имеет такую же диагностическую ценность, как и в крови.

Известно [2], что в физиологических условиях уровень НУП зависит от нескольких факторов, наиболее существенными из которых являются возраст и пол обследуемого. Установлено [49], что концентрация неактивного варианта НУП типа С и NT-proNP значительно повышена в крови плода. У новорожденных содержание этих гормонов (НУП типа А – 48,4–231,6 пг/мл, НУП типа В – 49,1–197,7 пг/мл) значительно превышает соответствующий показатель у взрослых, но уже в первую неделю жизни их концентрации резко снижаются (менее 32,7 пг/мл) [38]. У детей в возрасте старше

10 лет появляются половые различия уровней этих пептидов, которые сохраняются и в дальнейшем: у девочек концентрация их выше, чем у мальчиков – соответственно 9,6–12,1 и 3,5–5,1 пг/мл. При достижении половой зрелости у девочек отмечают повышение уровня НУП типа В до 9,7–14,4 пг/мл [29].

В норме средний уровень НУП типа В для лиц в возрасте 40 лет составляет 4,0–4,8 пг/мл, для мужчин в возрасте 85 лет – 22,8–24,2 пг/мл, для женщин – 18,4–26,6 пг/мл [3]. Хотя доказано, что с возрастом уровни НУП в крови возрастают, механизмы, ответственные за это, до сих пор не известны. Причем повышение концентрации этого гормона у пожилых не сопровождается тем благоприятным воздействием на водно-минеральный гомеостаз и артериальное давление, которое наблюдают у более молодых лиц [39]. Возрастание уровня НУП в старшей возрастной группе может быть частично объяснено снижением функции почек [28]. При обследовании [28] пожилых людей с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 50 % и больше и уровнем креатинина 1,5 мг/дл и выше установлено, что предикторами повышения НУП типа В, помимо возраста, были уровень β_2 -микроглобулина и использование β -адреноблокаторов.

Диагностическая и прогностическая ценность определения натрийуретических пептидов при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Результаты многочисленных исследований показали, что клиническое определение НУП в плазме позволяет оценить тяжесть и прогнозировать дальнейшее течение таких патологических состояний, как хроническая сердечная недостаточность (СН) [2], острый коронарный синдром (ОКС) [44], гипертрофическая [36] и антрациклиновая кардиомиопатии (КМП) [30], артериальная (АГ) [24] и легочная гипертензии [5]. Причем, по некоторым данным [43], измерение концентрации НУП типа В в плазме дает более точную, чем при определении НУП типа А, диагностическую и прогностическую информацию, что, вероятно, связано с его устойчивостью в периферическом кровеносном русле. Установлено [48] также, что N-терминальный НУП типа В по предсказующей способности превосходит НУП типа В.

Сердечная недостаточность. В настоящее время полностью доказана взаимосвязь между тяжестью сердечной дисфункции и уровнем НУП в плазме крови, что позволило рекомендовать определение концентрации НУП в качестве лаборатор-

ного теста хронической СН [2]. Оценку концентрации НУП типа В можно использовать для выявления больных со скрытой систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, оценки степени ее выраженности и долгосрочного прогноза, определения показаний к терапии СН и анализа ее эффективности. Доказано [2], что этот тест с наибольшей степенью достоверности позволяет исключить диагноз СН, поскольку обладает высокой отрицательной прогностической ценностью.

Показатели НУП у лиц с хронической СН коррелируют с ее функциональным классом по NYHA [37] и ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии [3]. Концентрации в плазме НУП типа В 80 пг/мл и выше подтверждают диагноз СН, особенно при наличии кардиологического анамнеза и известного исходного уровня НУП типа В. Необходимо отметить, что снижение концентрации этого гормона ниже 100 пг/мл коррелирует с функциональным улучшением у пациентов с хронической СН и тенденцией к уменьшению частоты неблагоприятных исходов, в том числе и смертности [12]. Измерение уровней НУП типа В и тропонина Т после лечения застойной СН может быть высокоэффективным для стратификации риска осложнений [26].

Доказано, что повышение содержания НУП типа В у пациентов с нормальной систолической функцией ЛЖ может достоверно свидетельствовать о наличии его диастолической дисфункции. Так, средний уровень этого пептида у лиц с нарушением диастолической функции ЛЖ по данным доплерэхокардиографии составил (286 ± 31) пг/мл, тогда как при нормальной функции ЛЖ – (33 ± 3) пг/мл [33]. При этом чувствительность концентрации НУП типа В 62 пг/мл и выше для диагностики диастолической дисфункции составляла 85 %, специфичность – 83 %, а точность теста достигала 84 %.

Поскольку НУП типа В секретируется кардиомиоцитами в ответ на увеличение внутрижелудочкового давления, определение его уровня позволяет провести дифференциальную диагностику между одышкой сердечного и легочного генеза [12].

Острый коронарный синдром. В условиях сохраненной систолической функции ЛЖ определение уровня НУП типа В в первые дни от начала ОКС позволяет прогнозировать исход этого заболевания [20]. Так, начальный уровень этого гормона коррелировал с риском возникновения смерти, развития СН и инфаркта миокарда (ИМ) как через 30 дней, та и через 10 мес после ОКС.

В другой работе [25] при обследовании больных с острым ИМ было выявлено два типа повыше-

ния уровня НУП типа В в плазме: двухфазная кривая с двумя пиками (через 16 ч и через 5 дней) и монофазная (через 16 ч). Причем наличие двухфазной кривой ассоциировалось с трансмуральным ИМ, преимущественно передней локализации, и осложненным его течением (ранней дисфункцией ЛЖ, низкой ФВ ЛЖ и повышенным риском возникновения смерти).

Т. Omland и соавторы [44] полагают, что НУП типа В является более информативным прогностическим критерием длительной выживаемости больных с ИМ по сравнению с ФВ ЛЖ.

Антрациклиновая кардиомиопатия. Установлено [30], что определение концентрации НУП типа В в крови позволяет диагностировать кардиомиопатию, индуцированную противоопухолевыми антибиотиками антрациклинового ряда, на раннем доклиническом этапе. Так, Т. Suzuki и соавторы [51] исследовали роль этого пептида, других кардиальных нейрогормонов (НУП типа А, ренина, альдостерона, ангиотензина II, норэпинефрина, адреналина) и маркеров миокардиального повреждения (креатинфосфокиназы, светлых цепей миозина) в выявлении повреждений сердца, вызванных этими цитостатиками. Параллельно проводили эхокардиографию для оценки систолической (ФВ ЛЖ) и диастолической (отношение скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ – А/Е) функций ЛЖ. Результаты показали, что из определяемых биохимических маркеров только уровни НУП типа В увеличивались после введения антрациклинов (с пиком 3–7 сут). Отмечали достоверную положительную корреляционную связь между его концентрацией в крови и отношением А/Е. Эти данные позволили предположить, что уровень НУП типа В отражает степень диастолической дисфункции ЛЖ, вызванной антрациклинами. К тому же постоянно высокая концентрация этого гормона была связана с увеличением риска развития кардиальных осложнений (клинически выраженной СН).

В другом исследовании [41] для оценки кардиотоксического действия идарубицина определяли плазменные концентрации НУП типа А и В в плазме крови и по данным эхокардиографии – систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Оказалось, что увеличение уровня НУП типа В в плазме крови достоверно положительно коррелировало с возрастанием конечно-диастолического размера ЛЖ.

Другие заболевания сердечно-сосудистой системы. Концентрация НУП типа В в плазме крови коррелирует также с наличием и тяжестью СН при гипертрофической КМП [36]. Кроме того, у пациентов с гипертрофической КМП повышенный

уровень этого гормона является маркером безболевой ишемии миокарда. Так, у больных с наличием ишемических изменений регистрировали достоверно более высокие уровни НУП типа В, как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке. В то же время степень повышения уровня НУП типа А была примерно одинаковой как у лиц с ишемией миокарда, так и без нее.

По мнению некоторых исследователей, повышение концентрации НУП в сыворотке крови предсказывает появление клинической симптоматики у пациентов с аортальным стенозом [23]. По данным К. Tanimoto и соавторов [52], определение концентрации НУП типа В с высокой степенью чувствительности (82 %) и специфичности (92 %) может быть использовано в установлении сердечной этиологии синкопальных состояний.

Показано [24], что повышение N-терминального фрагмента проНУП типа В и НУП типа В является важным маркером гипертрофии ЛЖ и прогностическим фактором у пациентов с АГ. Так, уровень N-терминального фрагмента проНУП типа В был в 8 раз выше у больных с АГ, чем у здоровых лиц, а логарифм N-терминального фрагмента проНУП типа В коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ ($R=0,47$; $P=0,0002$).

В эксперименте продемонстрировано, что высокий уровень НУП типа В в плазме крови и, в частности, его возрастание в динамике довольно тесно связаны с увеличением смертности у экспериментальных животных с первичной легочной гипертензией [40]. Определение NT-проНУП типа В может быть использовано в диагностике субклинической легочной гипертензии у пациентов с атеросклерозом без клинических проявлений СН, а также для оценки эффективности лечения этой патологии дигидропиридиновыми блокаторами Ca^{2+} -каналов и вазодилататорами [5].

Несмотря на многочисленные подтверждения высокой чувствительности и специфичности НУП, в настоящее время нет единого мнения относительно их использования в качестве маркера только кардиальной патологии. Некоторые исследователи [54] считают, что содержание этих гормонов в плазме не изменяется при заболеваниях, не связанных с сердцем, имеющих сходную клинику с СН (например, болезни дыхательной системы), что немаловажно для постановки правильного диагноза. Однако другие полагают [37], что определение концентрации НУП не несет столь ценной информации, так как в некоторых случаях не позволяет выявить поражение миокарда. Так, показано, что относительно низкими остаются концентрации НУП

типа А и В у лиц с систолической дисфункцией ЛЖ при условии сохраненного сократительного резерва миокарда по данным стрессэхокардиографии с добутамином [47]. Существует мнение [11], что ограничением теста также является неспецифичность ответа НУП на ишемию различного генеза. Кроме того, известен факт повышения концентрации этих гормонов при сепсисе и септическом шоке [53]. У больных с нефротическим синдромом, острой и хронической почечной недостаточностью, циррозом печени уровень НУП в крови также может быть увеличен, что в значительной мере связано не только с поражением сердца, а и с изменениями объема циркулирующей крови [1].

Терапевтическое применение натрийуретических пептидов

В большинстве фармакологических исследований, посвященных системе НУП, изучали возможности использования: 1) ингибиторов НЭП и других вазопептидаз; 2) НУП; 3) НУП в комбинации с другими кардиологическими препаратами; 4) препаратов, модулирующих эффекты НУП.

Целью использования ингибиторов НЭП (кандоксатрил) и других вазопептидаз для лечения застойной СН, АГ и некоторых врожденных пороков сердца является предотвращение разрушения НУП, которое сопровождается реализацией их физиологических эффектов [16].

Установлено, что комбинация ингибиторов НЭП и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) обладает более выраженными по сравнению с монотерапией ИАПФ антигипертензивным, гемодинамическим и вазопротекторным эффектами. Была достоверно доказана эффективность препарата омапатрилата, обладающего такой фармакологической активностью [32]. Согласно результатам проведенных исследований [13], применение омапатрилата с диуретиком или без него при экспериментальной застойной СН дает лучший результат, чем комбинация ИАПФ и диуретика.

Имеются сведения о том, что использование ингибиторов НЭП в ряде случаев не достаточно эффективно, что, вероятно, связано с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, показано [22], что введение ингибиторов НЭП больным с АГ и здоровым лицам сопровождается сужением резистивных сосудов предплечья.

Некоторые авторы [15] предлагают использовать с лечебной целью НУП типа В в сочетании с ингибиторами вазопептидаз. Доказано, что боль-

шие дозы ингибиторов вазопептидаз при экспериментальной застойной СН потенцируют кардиоренальное действие НУП типа В.

J.M. Simsic и соавторы [49] сообщили об успешном использовании препарата человеческого НУП типа В нестрида у двух новорожденных, оперированных по поводу врожденных пороков, при этом применение традиционных препаратов, используемых для снижения постнагрузки и внутрижелудочкового давления, было неэффективным. Показано [35] также, что инфузия высоких доз этого гормона пациентам с застойной СН оказывает благоприятный физиологический эффект.

A. Cataliotti и соавторы [14] в эксперименте установили, что комбинация петлевого диуретика фуросемида и НУП типа В дает максимальный натрий- и диуретический эффекты, и, помимо этого, тормозит фуросемидиндуцированную активацию альдостерона.

Интересно [28], что многие антигипертензивные препараты, такие как β -, α_1 -адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, блокаторы Ca^{2+} -каналов при длительном лечении способны повышать уровень НУП типа А в плазме крови у пациентов с умеренной АГ. Причем этот эффект связан не с перегрузкой левых камер сердца, а с фармакологическим действием лекарств.

T. Schachner и соавторы [46] утверждают, что периваскулярная аппликация НУП типа С уменьшает гиперплазию интимы при экспериментальной пересадке венозных сосудов, что можно использовать для предотвращения их окклюзии.

Таким образом, натрийуретические пептиды являются важной физиологической системой, участвующей в поддержании постоянства внутренней среды организма. Уже сейчас можно сказать, что использование этих гормонов в диагностических, прогностических и лечебных целях является новым перспективным направлением современной кардиологии. Однако требуется более детальное изучение всех аспектов их воздействия на организм (физиологические эффекты, роль в течении патологических процессов и т. п.), а также возможности их применения в терапевтической практике.

Литература

1. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевт. арх. – 2003. – № 9. – Р. 40-45.
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.) // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 6. – С. 276-297.
3. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Мерай И.А. Место мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 2. – С. 103-104.

4. Хирманов В. Натрийуретические пептиды: перспективы использования в диагностике и лечении сердечной недостаточности // *Врач.* – 2003. – № 7. – С. 37-38.
5. Allanore Y., Borderie D., Meune C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 3503-3508.
6. Amininasab M., Elmi M.M., Endlich N. et al. Functional and structural characterization of a novel member of the natriuretic family of peptides from the venom of *Pseudocerastes persicus* // *FEBS Lett.* – 2004. – Vol. 557. – P. 104-108.
7. Azzazy H.M., Christenson R.H. B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics // *Heart Fail. Rev.* – 2003. – Vol. 8. – P. 315-320.
8. Belenky A., Smith A., Zhang B. et al. The effect of class-specific protease inhibitors on the stabilization of B-type natriuretic peptide in human plasma // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 340. – P. 163-172.
9. Best P.J.M., Burnett J.C., Wilson S.H. et al. Dendroaspis natriuretic peptide relaxes isolated human arteries and veins // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 55. – P. 375-384.
10. Bevilacqua M., Vago T., Baldi G., Norbiato G. Analytical agreement and clinical correlates of plasma natriuretic peptide measured by three immunoassays in patients with heart failure // *Clin. Chem.* – 1997. – Vol. 43. – P. 2439-2440.
11. Bibbins-Domingo K., Ansari M., Schiller N.B. et al. B-type Natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2987.
12. Cardarelli R., Lumicao T.G.Jr. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians // *J. Amer. Board Fam. Pract.* – 2003. – Vol. 16. – P. 327-333.
13. Cataliotti A., Boerrigter G., Chen H.H. et al. Differential actions of vasopeptidase inhibition versus angiotensin-converting enzyme inhibition on diuretic therapy in experimental congestive heart failure // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 639.
14. Cataliotti A., Boerrigter G., Costello-Boerrigter L.C. et al. Brain natriuretic peptide enhances renal actions of furosemide and suppresses furosemide-induced aldosterone activation in experimental heart failure // *Circulation.* – 2004. – Vol. 106. – P. 543-547.
15. Chen H.H., Lainchbury J.G., Harty G.J. et al. Maximizing the natriuretic peptide system in experimental heart failure // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 999.
16. Corti R., Burnett J.C.Jr., Rouleau J.L. et al. Vasopeptidase inhibitors a new therapeutic concept in cardiovascular disease? // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 1856.
17. Costa M., Elesgaray R., Loria A. et al. Atrial natriuretic peptide influence on nitric oxide system in kidney and heart // *Regul. Pept.* – 2004. – Vol. 118. – P. 151-157.
18. Davidson N.C., Barr S.C., Struthers A.D. C-type natriuretic peptide an endogenous inhibitor of vascular angiotensin-converting enzyme activity // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1155-1159.
19. De Bold A.J., Boreinstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H.A. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // *Life Sci.* – 1981. – Vol. 8. – P. 89-94.
20. De Lemos J., Morrow D., Bentley J. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1014-1021.
21. D'Souza S.P., Davis M., Baxter G.F. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart // *Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 101, № 2. – P. 113-129.
22. Ferro Ch.J., Spratt J.C., Haynes W.G., Webb D.J. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 2323-2330.
23. Gerber I.L., Stewart R.A.H., Legget M.E. et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1884.
24. Hildebrandt P., Boesen M., Olsen M. et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension – a marker for left ventricular dimensions and prognosis // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 15. – P. 313-317.
25. Hirayama A., Yamamoto H., Sakata Y. et al. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide after acute myocardial infarction in predicting left ventricular dilatation // *Amer. J. Cardiology.* – 2001. – Vol. 88. – P. 890-893.
26. Ishii J., Cui W., Kitagawa F. et al. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49. – P. 2020-2026.
27. Kalra P.R., Clague J.R., Bolger A.P. et al. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 571.
28. Kawai K., Hata K., Tanaka K. et al. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging // *Amer. J. Cardiology.* – 2004. – Vol. 93. – P. 719-723.
29. Koch A., Singer H. Normal values of B-type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 875-878.
30. Koh E., Nakamura T., Takahashi H. Troponin-T and brain natriuretic peptide as predictors for adriamycin-induced cardiomyopathy in rats // *Circ. J.* – 2004. – Vol. 68. – P. 163-167.
31. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling // *Basic. Res. Cardiology.* – 2004. – Vol. 99. – P. 77-78.
32. Liao W.C., Vesterqvist O., Delaney C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the vasopeptidase inhibitor, omapatrilat in healthy subjects // *Br. J. Clin. Pharmacology.* – 2003. – Vol. 56. – P. 395-406.
33. Lubien E., DeMaria A., Krishnaswamy P. et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 595.
34. Magga J., Vuolteenaho O., Marttila M., Ruskoaho H. Endothelin-1 is involved in stretch-induced early activation of B-type natriuretic peptide gene expression in atrial but not in ventricular myocytes // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 3053-3062.
35. Marcus L.S., Hart D., Packer M. et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 3184-3189.
36. Maron B.J., Tholakanahalli V.N., Zenovich A.G. et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 984-989.
37. McClure S.J., Caruana L., Davie A.P. et al. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 317. – P. 516-519.
38. Mori T., Chen Y.F., Feng J.A. et al. Volume overload results in exaggerated cardiac hypertrophy in the atrial natriuretic peptide knockout mouse // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 61. – P. 771-779.
39. Nig L.L., Geeranavar S., Jennings S.C. et al. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides // *Clin. Sci.* – 2004. – Vol. 106. – P. 129-133.
40. Noritoshi N., Nishikimi T., Uematsu M. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 865.
41. Nousiainen T., Jantunen E., Vanninen E. et al. Acute neuro-humoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients // *Eur. J. Haematology.* – 1998. – Vol. 61. – P. 347-353.
42. Ohno N., Itoh H., Ikeda T. et al. Accelerated reendothelialization with suppressed thrombogenic property and neointimal hyperplasia of rabbit jugular vein grafts by adenovirus-mediated gene transfer of C-type natriuretic peptide // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1623.
43. Omland T., Aakvaag A., Bonarjee V.V.S. et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1963-1969.
44. Omland T., Persson A., Ng L. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2913.

45. Prickett T.C., Kaaja R.J., Nicholls M.G. et al. Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide but not C-type natriuretic peptide is greatly elevated in the fetal circulation // Clin. Sci. – 2004. – Vol. 102. – P. 234-238.
46. 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. – Vol. 25. – P. 585-590.
47. Schinkel A.F., Vourvouri E.C., Bax J.J. et al. Relation between left ventricular contractile reserve during low dose dobutamine echocardiography and plasma concentrations of natriuretic peptides // Heart. – Vol. 90. – P. 293-296.
48. Seino Y., Ogawa A., Yamashita T. et al. Application of NT-proNP типа B-type and NP type B measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 6. – P. 295-300.
49. Simsic J.M., Reddy V.S., Kanter K.R. et al. Use of nesiritide (human B-type natriuretic peptide) in infants following cardiac surgery // Pediatr Cardiology. – 2004. – Vol. 47. – P. 321-323.
50. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Vatsuo H. C-type natriuretic peptide: a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1990. – Vol. 168. – P. 863-870.
51. Suzuki T., Hayashi D., Yamazaki T. et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration // Amer. Heart J. – 1998. – Vol. 136. – P. 362-363.
52. Tokudome T., Horio T., Soeki T. et al // Inhibitory effect of C-type natriuretic peptide on cultured cardiac myocyte hypertrophy: interference between C-type natriuretic and endothelin-1 signaling pathways // Endocrinology. – 2004. – Vol. 111. – P. 231-233.
53. Witthaut R., Busch C., Fraunberger P. et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29. – P. 1696-1702.
54. Wu A.H., Harrison A., Maisel A.S. Reduced readmission rate for alternating diagnoses of heart failure and pulmonary disease after implementation of B-type natriuretic peptide testing // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 6. – P. 309-312.

Поступила 15.02.2005 г.

Natriuretic peptides: a physiological and clinical role

N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, E.V. Sklyannaya, T.A. Dubova, O.O. Zima

The most recent data of literature concerning physiological and clinical role of natriuretic peptides are reviewed. Synthesis, metabolism of these hormones, technique of definition and their concentration in physiological conditions are described. Diagnostic and prognostic value of natriuretic peptides at some heart diseases such as heart failure, acute coronary syndrome, anthracycline and hypertrophic cardiomyopathy; their therapeutic application are discussed.