

© О. Л. Старжинська

УДК 616. 132-008. 64:616. 12-008. 331. 1-08

О. Л. Старжинська

РОЛЬ С-НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ФУНКЦІОНУВАННІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

**Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
(м. Вінниця)**

Публікація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України «Клініко – діагностичні та генетичні предиктори перебігу та ефективності лікування терапевтичних захворювань» (№ державної реєстрації 0111U010415).

З огляду на накопичені експериментальні та клінічні дані, визнають важливу роль у регуляції структурно-функціонального стану серцево-судинної системи сімейства натрійуретичних пептидів [7]. Дослідження у цьому напрямку почалися ще у 80-х роках минулого століття. С-натрійуретичний пептид (СНП) – найменш вивчений серед усіх. СНП був знайдений вперше у клітинах головного мозку морських свинок, пізніше – у ендотеліальних клітинах та клітинах нервових каналців. Відомо, що СНП утворюється з препрогормона, має дві основні форми по 22 та 53 а. з. СНП-53 в основному локалізується у тканинах і є формою збереження пептиду, а СНП -22 – більш активний і міститься у плазмі і цереброспинальній рідині [16]. Біологічні ефекти СНП зв'язують переважно з останньою формою. Пептид у такій формі знаходять у міокарді обох передсердь та шлуночків. Як і інші НП, СНП має 17-членну кільцеву структуру, яка замикається дисульфідним зв'язком, що потрібно для з'єднання пептиду з натрійуретичними рецепторами. Відомо, що пептид опосередковує свою дію через рецептори до натрійуретичних пептидів В та С типів – НПР-В та НПР-С, які за структурою є мембранними протеїнами, що діють через гуанілат-циклазний механізм. [16]. Рецепторні структури широко представлені практично в усіх тканинах організму людини. Особливо висока їх експресія спостерігається у нирках, серці, ендотелії судин, клітинах гладеньких м'язів. НПР-С пов'язують як реалізацію біологічного ефекту СНП, так і забезпечення метаболічного кліренсу всіх НП.

Взагалі, елімінація СНП з кровообігу здійснюється за допомогою двох механізмів. Перший – ендцитоз з лізосомальною деградацією, модульований через НПР-С. Ця система має високі резервні можливості, оскільки в нормальних умовах близько 99% НПР-С знаходяться у вільному стані, що забезпечує швидкий кліренс циркулюючого пептиду, являючи собою також ефективний механізм локального моделювання його ефектів. Другий – за допомогою ферменту нейтральної ендопептидази (НЕП). На

даний час невідомо, який з механізмів відіграє важливішу роль у метаболізмі СНП. Період напіврозпаду пептиду короткий та складає 2-6 хвилин.

In vitro у культурі клітин судинної стінки виявлена антипроліферативна активність СНП та підтверджений його супресорний вплив на рівень інгібіторів активатора плазміногену [11]. СНП пригнічує потенційоване ангіотензином II (All) вивільнення ендотеліну-1 (E-1). Разом з тим, ендотелін-1 індукує гуанілат-циклазний механізм елімінації пептиду [3, 7, 8]. Також відомо, що зростання рівня TNF- α призводить до елевачії плазмового пула пептиду. Пептид знаходиться у контррегулюючих стосунках з норадреналіном. Отже, СНП безсумнівно відіграє одну з ключових ролей у функціонуванні судинного ендотелію у фізіологічних умовах як антагоніст відомих патогенетичних факторів низки серцево-судинних захворювань.

Представлені і інші докази важливої ролі пептиду у регуляції судинного тонуусу та проліферації складових судинної стінки. Так у дослідженні in vitro встановлений виражений вазодилатуючий ефект СНП с переважним впливом на артерії [6,15]. Цікаво, що релаксаційний вплив пептиду реалізувався і у випадку інтактного ендотелію. Отже, вплив на тонус судин медіатор може здійснювати як через посередництво ендотеліальних рецепторів, так і безпосередньо через взаємодію з лігандами м'язових клітин. Такий висновок підтверджують дані інших авторів про те, що НПР-В рецептори у значній кількості знаходять у м'язовому шарі судин різного типу. У дослідженні японських авторів показано, що вазодилатуючий ефект СНП реалізується незалежно від окису азоту шляхом безпосередньої взаємодії з калієвими каналами клітин [7]. Ймовірно, вазорелаксація внаслідок безпосередньої дії СНП на м'язову стінку судин, є альтернативним по відношенню до активації оксиду азоту шляхом.

Також in vitro продемонстровано негативний вплив СНП на ріст гладеньких м'язів та ендотеліальних клітин судинної стінки. У даному випадку пептид діє опосередковано через потенціацію інгібіторів різноманітних факторів росту [10]. Відомо, що СНП суттєво пригнічує міграцію м'язових клітин аорти пацюка у відповідь на дію фактору росту – β [12]. Доведено, що пептид індукує апоптоз у культурі ендотеліальних клітин. З іншого боку, СНП попереджає пошкодження вистилки ендотелію шляхом, як

важають, стимулювання виробки клітинної c-GMP через специфічні НПР-В рецептори [13].

Крім місцевих судинних ефектів, СНП бере певну участь у регуляції системної гемодинаміки, зокрема, шляхом блокування секреції альдостерону та реніну [20]. Взаємодія з РААС підтверджена у експерименті із застосуванням інгібіторів (іАПФ) та антагоністів рецепторів до АII у пацієнтів з артеріальною (АГ) та серцевою недостатністю (СН). Встановлено, що у разі медикаментозного блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) рівень пептиду суттєво зростає.

Отримані *in vitro* дані підтверджені в експериментах на тваринах. У дослідженні з екзогенним введенням синтетичного пептиду доведено його вазоактивні властивості, гіпотензивну дію за рахунок зниження серцевого викиду. У разі введення СНП у високій концентрації спостерігалось значне зниження тиску у правому передсерді та легеневій артерії піддослідних тварин [12]. Крім того, суттєво зростали швидкість клубочкової фільтрації та екскреція натрію, що підтвердило натрійуретичні властивості пептиду. Причому, артеріальний тиск знижувався пропорційно зростанню натрій- та діуреза. У досліді на собаках продемонстровано позитивний хроно- та інотропний ефекти пептиду, очевидно, за рахунок модуляції роботи кальцієвих каналів через НПР-В рецептори, розташовані у правому передсерді та провідній системі серця. Разом з тим, дослідники на підставі результатів експерименту доводять, що СНП не має системних ефектів та не впливає на рівні компонентів РААС [18].

Екзогенне введення СНП піддослідним тваринам призводило до зменшення товщини інтими пошкодженої судини на 90% у порівнянні з контрольною групою. Отримані результати підтверджують протективні властивості СНП по відношенню до судинної стінки [21]. Таким чином, пептид бере активну участь у функціонуванні одного з найбільших органів – судинного ендотелію, до певної міри визначає тонус, стан проліферації його елементів та роботу системи коагуляції крові. Разом з тим, ефекти СНП позначаються і на роботі міокарду, хоча дані про це досить суперечливі. Отже, дослідження властивостей та впливів пептиду як у фізіологічних умовах, так і при захворюваннях серцево-судинної системи, є перспективним напрямком сучасної кардіології.

Загалом, рівень та особливості продукції СНП вивчалися у хворих з різною патологією. Так, досліджена роль СНП у розвитку атеросклерозу. Встановлено, що пептид пригнічує вироблення активатора інгібітора плазміногену, який у свою чергу є важливим чинником прогресування патології [7]. Крім того, підтверджено, що пептид має ліполітичний ефект, хоча дещо менше виражений, ніж атріального чи мозкового НП.

Зростання плазмової концентрації СНП було зафіксовано у експериментальних дослідженнях з моделюванням серцевої недостатності [9, 14, 19]. У хворих з СН також спостерігається підвищення рівня пептиду, але його рівень достовірно залежить

від функціонального стану нирок та рівня інших медіаторів, зокрема, компонентів РААС [1,2]. Міокардіальний рівень пептиду, визначений методом імуногістохімічного аналізу, достовірно вищий, ніж у осіб з групи контролю. Встановлено також, що плазматична концентрація пептиду не корелює з ехокардіографічними показниками стану систолічної функції лівого шлуночка. Загалом автори схильні розглядати СНП при СН більше як маркер прогнозу [9]. Разом з тим, у низці робіт показано, що плазматична концентрація пептиду у хворих як з хронічною, так і з гострою СН достовірно не відрізняється від такої у практично здорових осіб. Проте, спостерігається суттєве зростання екскреції СНП з сечею [17]. Автори пояснюють такий феномен швидким розпадом пептиду та неможливістю, у зв'язку з цим, встановити істинний його рівень у крові хворих. Однак, залишається нез'ясованим, які саме гемодинамічні зміни можуть мати вплив на продукцію міокардіального пула СНП у разі розвитку СН.

Повідомляється про суттєве зростання рівня пептиду у плазмі крові хворих з хронічною нирковою недостатністю та легеневою серцем [13, 17]. Механізм такого підвищення остаточно нез'ясований, ймовірно, має значення пошкодження ендотелію у зв'язку з гіпоксією чи внаслідок безпосереднього впливу. Наводяться дані про підвищення плазматичної концентрації СНП у хворих з фіброзом печінки [22]. Автори вважають пептид фактором, що стримує розвиток фіброзу та формування портальної гіпертензії. Застосування штучного СНП або інгібіторів його елімінації називають перспективним напрямком у лікуванні патології.

Підвищений рівень СНП у плазмі крові та у тканині зміненого аортального клапана у пацієнтів з аортальним стенозом спостерігався поряд з активацією експресії гена пептиду та зниженням на 54% рівня ферменту, що розщеплює СНП [23]. Очевидно, стан продукції пептиду певним чином бере участь у розвитку клапанного стенозу на тканинному рівні, а отже має точки дотику безпосередньо у серці.

У ряді робіт підтверджено зростання рівня СНП у плазмі крові хворих з артеріальною гіпертензією [4,7]. При дослідженні рівнів НП у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) різних стадій встановили, що плазматична концентрація СНП у них суттєво вища, ніж у практично здорових осіб відповідного віку. Причому, на відміну від інших пептидів, рівень СНП достовірно не різнився у осіб з різними варіантами ремоделювання лівого шлуночка [7]. Автори повідомляють, що плазматична концентрація пептиду вірогідно корелює зі станом регіонарної гемодинаміки та гіпертрофією артеріальної стінки судин м'язового типу, проте, значимо не пов'язана з рівнем артеріального тиску (АТ). Крім того, вчені не виявили статистично достовірної кореляції між рівнями СНП та інших натрійуретичних пептидів. Японські дослідники знайшли підвищений рівень СНП у вагітних з АГ, причому встановили чітку позитивну кореляцію між рівнем АТ та плазматичною концентрацією пептиду [15].

Стосовно нормативів плазмової концентрації СНП дані різняться. Відсутні дані про ймовірні гендерні чи вікові особливості. Цифри, які зустрічаються у літературі, стосуються переважно практично здорових чоловіків середнього віку. Для них середній рівень пептиду становить за різними даними в середньому 17-19 нг/л [8]. За даними Gao Z. та співав., 2000, у жінок з артеріальною гіпертензією плазмова концентрація складає 30 нг/л [15]. Отже,

питання нормального рівня СНП у плазмі крові, межових рівнів у хворих з різною серцево-судинною патологією досліджені вкрай недостатньо.

Таким чином, у сімействі натрійуретичних пептидів СНП є найменш дослідженим, хоча очевидно, що пептид може претендувати на роль раннього діагностичного біомаркера серцево-судинних захворювань чи ступеня ураження серця та судин в процесі їх перебігу.

Література

1. Бесага Е. Н. Определение натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности / Е. Н. Бесага, Т. В. Назе-мец // Здоровье Украины. – 2009. – №3/1. – С. 55-56.
2. Маянский Н. А. Натрийуретические пептиды в практике детского кардиолога / Н. А. Маянский, Е. Н. Басаргина // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 12-16.
3. Сапатий А. Л. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліальної дисфункції за серцево-судинних захворювань / А. Л. Сапатий, І. Г. Купновицька // Ліки України. – 2008. – №6 (122). – С. 82-86.
4. Сінгх О. О. Плазмові концентрації В- і С- натрійуретичних пептидів у жінок післяменопаузального віку з різною важкістю гіпертонічної хвороби / О. О. Сінгх, С. О. Степанець, В. М. Жебель // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – №1 (Т. 16) – С. 96-100.
5. Amino-terminal propeptide of C-type natriuretic peptide and linear growth in children: effects of puberty, testosterone, and growth hormone / R. C. Olney, T. C. R. Prickett, T. G. Yandle [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – Vol. 92, № 11. – P. 4294-4298.
6. A specific biomarker for atherosclerosis-prone patients with metabolic syndrome / M. Yamaoka-Tojo, T. Tojo, K. Wakaume [et al.] // Nutr Metab. – 2011. – №8(1). – P. 34-39.
7. Cabiati M. Role of C-type natriuretic peptide (CNP) in disease characterized by endothelial dysfunction / M. Cabiati, S. Del Ry // SciTopics. – Retrieved Dec 10, 2010, from <http://www.scitopics.com/>.
8. Characterization and functional expression of the natriuretic peptide system in human lens epithelial cells / P. R. Cammarata, B. Braun, S. D. Dimitrijevic [et al.] // Molecular Vision. – 2010. – №16. – P. 630-638.
9. Comparison of NT-proCNP and CNP plasma levels in heart failure, diabetes and cirrhosis patients / S. Del Ry, M. Cabiati, T. Stefano [et al.] // Regul Pept. – 2011. – Vol. 166(1-3). – P. 15-20.
10. C-type natriuretic peptide and its relation to non invasive indices of left ventricular function in patients with chronic heart failure / S. Del Ry, M. Maltinti, M. Cabiati [et al.] // Peptides. – 2008. – №29(1). – P. 79-82.
11. C-type natriuretic peptide (CNP) suppresses plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in vivo / E. M. Kairuza, M. N. Barbera, C. R. Anderson [et al.] // Cardiovascular Research. – 2005. – №66(3). – P. 574-582.
12. C-type natriuretic peptide activates a non-selective cation current in acutely isolated rat cardiac fibroblasts via natriuretic peptide C receptor-mediated signalling / R. A. Rose, N. Hatano, S. Ohya [et al.] // J Physiol. – 2007. – №580. – P. 255-274.
13. C-type natriuretic peptide does not attenuate the development of pulmonary hypertension caused by hypoxia and VEGF receptor blockade / B. Casserly, J. M. Mazer, A. Vang [et al.] // Life Sci. – 2011. – Vol. 26; 89(13-14): 460-466.
14. Increased levels of C-type natriuretic peptide in patients with idiopathic left ventricular dysfunction / S. Del Ry, D. Giannessi, M. Maltinti [et al.] // Peptides. – 2007. – №28(5). – P. 1068-73.
15. Gao Z. Changes of plasma levels of type C natriuretic peptide in patients with pregnancy induced hypertension / Z. Gao, Y. Zhang, Z. Li // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2000. – №35(3). – P. 139-141.
16. Hiroyuki K. The receptor attributable to C-type natriuretic peptide-induced differentiation of osteoblasts is switched from type B to type C-natriuretic peptide receptor with aging / K. Hiroyuki, K. Minoru, I. D. E. Hayao // Journal of cellular biochemistry. – 2008. – vol. 103, №3. – P. 753-764.
17. Low-dose C-type natriuretic peptide does not affect cardiac and renal function in Humans / G. Barletta, C. Lazzeri, S. Vecchiarelli [et al.] // Hypertension. – 1998. – №31(3). – P. 802-808.
18. Mismeasure of C-type natriuretic peptide / S. J. Nielsen, J. F. Rehfeld, J. P. Goetze [et al.] // Clinical Chemistry. – 2008. – №54. – P. 225-227.
19. Prognostic value of circulating amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in critically ill patients / A. Koch, S. Voigt, E. Sanson [et al.] // Crit Care. – 2011. – Vol. 15(1). – P. 45.
20. Renal action of C-type natriuretic peptide: Advocating the isolated perfused rat kidney model / P. Hu, L. Lu, B. Hu [et al.] // Saudi journal of kidney diseases and transplantation. – 2010. – №21(4). – P. 613-620.
21. Sellitti D. F. Regulation of C-type natriuretic peptide expression / D. F. Sellitti, N. Koles, M. C. Mendonca // Peptides. – 2011. – Vol. 32. – P. 1964-1971.
22. Serum NT-proCNP concentrations are elevated in patients with chronic liver diseases and associated with complications and unfavorable prognosis of cirrhosis / A. Koch, H. W. Zimmermann, C. Baack [et al.] // Clin Biochem. – 2012. – Vol. 45(6). – P. 429-35.
23. Vessel dilator and C-type natriuretic peptide enhance the proliferation of human osteoblasts / A. Lenz, M. Bennett, W. P. Skelton [et al.] // Pediatric Research. – 2010. – Volume 68, (5) – P. 405-408.

УДК 616. 132-008. 64:616. 12-008. 331. 1-08

РОЛЬ С-НАТРИЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ФУНКЦІОНУВАННІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Старжинська О. Л.

Резюме. Огляд літератури присвячений фізіології та патофізіології С-натрийуретичного пептиду. Наведені дані щодо результатів сучасних клінічних досліджень діагностичної та прогностичної цінності пептида у діагностиці низки захворювань. Проаналізовано перспективи визначення С-натрийуретичного пептиду як раннього діагностичного біомаркера серцево-судинної патології.

Ключові слова: С-натрийуретичний пептид, біомаркер, серцево-судинна патологія.

УДК 616. 132-008. 64:616. 12-008. 331. 1-08

РОЛЬ С-НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Старжинская О. Л.

Резюме. Обзор литературы посвящен физиологии и патофизиологии С-натрийуретического пептида. Приведены данные о результатах современных клинических исследований диагностической и прогностической ценности пептида в диагностике ряда заболеваний. Проанализированы перспективы определения С-натрийуретического пептида как раннего диагностического биомаркеров сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: С-натрийуретический пептид, биомаркер, сердечно-сосудистая патология.

UDC 616. 132-008. 64:616. 12-008. 331. 1-08

The Role of C-Natriuretic Peptide in the Functioning of the Cardiovascular System

Starzhinskaya O. L.

Summary. Review of the literature devoted to the physiology and pathophysiology of C-natriuretic peptide. The data on the results of current clinical studies of diagnostic and prognostic value of peptide in the diagnosis of diseases. Analyzed the prospects definition of C-natriuretic peptide as an early diagnostic biomarker of cardiovascular disease.

Key words: C-natriuretic peptide biomarker, cardiovascular disease.

Стаття надійшла 4. 03. 2013 р.

Рецензент – проф. Костенко В. О.