

В.Ф. Максимов¹, И.М. Коростышевская¹, А.Л. Маркель², Е.Е. Филошина¹, Г.С. Якобсон¹

¹ НИИ физиологии Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Российская Федерация

² Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Российская Федерация

Натрийуретические пептиды сердца и артериальная гипертензия: экспериментальное исследование

Особенности секреции сердечных натрийуретических пептидов изучали на модели гипертонической болезни у крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией по ходу онтогенеза (линии НИСАГ). Ультраструктурные качественные и количественные исследования миокарда правого предсердия показали, что активность синтеза и секреции сердечных гормонов у крыс линии НИСАГ выше, чем у нормотензивных одновозрастных животных. Секреторная гиперактивность предсердных миоцитов у крыс линии НИСАГ на ранних этапах онтогенеза предшествует проявлению наследственной гипертензии. Натрийуретические пептиды служат гипотензивным контуром в регуляции гемодинамики на всех этапах онтогенеза и дополнительным к другим гормональным системам регуляторным звеном формирования гипертензии.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, сердце, гипертензия, эксперимент.

4

Введение

Несмотря на многолетние усилия клиницистов и исследователей, этиопатогенез эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) в основных аспектах остается неизвестным, что существенно снижает эффективность борьбы с этим «бичом» современного общества. В общепринятой схеме ведущие факторы — генетическая предрасположенность и длительный психоэмоциональный стресс — вызывают каскад нейрогуморальных сдвигов, приводящих к повышению периферического сопротивления. Пока в этой концепции нет места новой антипрессорной системе натрийуретических пептидов. На то есть объективные причины: они были открыты только 30 лет назад, по поводу их физиологических эффектов и механизмов действия ведутся активные дискуссии, еще меньше ясности касательно их участия в патологических процессах.

Сердечные гормоны — небольшие пептиды с кольцевой структурой — получили название «натрийуретические» благодаря своей способности снижать артериальное давление (АД) и поддерживать водно-солевое равновесие путем стимуляции натрийуреза, диуреза и уменьшения периферического сопротивления [1]. Кроме того, было показано, что сердечные пептиды вызывают повышение проницаемости капилляров, расслабляют мускулатуру бронхов, увеличивают кровоток в почках и легких и благоприятно воздействуют на сердце, замедляя развитие гипертрофии миокарда и кардиосклероза [2]. В совокупности их основные и опосредованные эффекты сводятся к антагонизму с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой.

Натрийуретические пептиды синтезируются в мышечных клетках предсердий, накапливаются в секреторных гранулах и выделяются в кровь при механическом растяжении полостей избыточным объемом или дав-

V.F. Maksimov¹, I.M. Korostyshevskaya¹, A.L. Markel², E.E. Filyushina¹, G.S. Jakobson¹

¹ State Research Institute of Physiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Cardiac natriuretic peptides and hypertension: experimental STUDY

The peculiarities of cardiac natriuretic peptide secretion have been investigated during ontogenesis using the hypertonic disease model in ISIAH rat line (with inherited stress induced arterial hypertension). The qualitative and quantitative ultrastructural investigations of right atrium myocardium revealed that the cardiac hormonal synthetic and secretory activities in ISIAH rats are higher as compared with normotensive even-aged rats from control group. Secretory hyperactivity of atrial myocytes in ISIAH rats during early ontogeny precedes the manifestations of hereditary hypertension. Natriuretic peptides present the hypotensive circuit of hemodynamic regulation during the whole ontogeny and the complementary chain in hypertension development.

Key words: cardiac natriuretic peptides, heart, hypertension, experiment.

лением крови. Секрецию стимулируют также многочисленные воздействия, опосредованные растяжением предсердий: увеличение объема циркулирующей крови, АГ и солевые нагрузки, гипоксия, ишемия миокарда, сосудосуживающие гормоны и лекарственные средства.

Представляется логичным, что система натрийуретической регуляции должна быть задействована при развитии АГ и других нарушениях гемодинамики. Накопленные в клинической и экспериментальной практике факты подтверждают, что концентрация пептидов в крови значительно повышена при всех формах АГ и сердечной дисфункции. Однако причинно-следственные отношения остаются совершенно не ясными ввиду скудности знаний об этих пептидах в норме и при развитии патологии. До сих пор не разработаны точные, чувствительные и специфические способы определения содержания натрийуретических пептидов из-за их структурных, метаболических и физиологических особенностей. Пиколярные концентрации усугубляют проблему: внутриклеточные механизмы синтеза, накопления и выведения гормонов изучены весьма поверхностно из-за методических трудностей их идентификации и визуализации [3]. Практически ничего не известно о функционировании натрийуретических гормонов на ранних этапах онтогенеза и в эмбриональном периоде, когда закладываются основы многих патологических состояний [4, 5]. Особенности становления эндокринной функции миокарда предсердий при генетической предрасположенности к АГ и повышенной стресс-чувствительности организма представляют особый интерес и для фундаментальной науки, и для клинической практики. Для решения подобных задач во всем мире давно и достаточно эффективно используются экспериментальные модели.

Цель исследования: оценить особенности секреции натрийуретических пептидов в предсердиях в ходе онтогенеза и обосновать их участие в развитии и поддержании АГ на модели гипертонической болезни у крыс.

Материалы и методы

Крыс линии НИСАГ (ISIAN) с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией [6] и линии ВАГ (WAG, нормотензивный контроль) содержали в стандартных условиях вивария с водой и пищей без ограничения. Ультроструктуру миокарда правого предсердия изучали у эмбрионов на 18-е сут развития, у крысят — на 12-е и 21-е сут после рождения, у самцов — на 6-м мес жизни. У половозрелых животных измеряли систолическое базальное АД сфигмографическим методом на хвосте (tail-cuff method) на фоне кратковременного эфирного рауш-наркоза, что позволило минимизировать влияние психического стресса, связанного с процедурой измерения. Животных умерщвляли под эфирным наркозом гильотинированием согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС).

Для электронно-микроскопического исследования правое предсердие (от 5–6 животных в каждой группе) фиксировали в растворе 2,5% глутарового альдегида и 2% параформа, дофиксировали в 1,5% растворе OsO₄, заливали в смесь эпона с аралдитом. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, просматривали под электронным микроскопом «JEM-1400» (Jeol, Япония), фотографировали камерой «Veleta 4 Mpxl» (Olympus, Япония). В пакете «iTEM 5.1» (Olympus,

Япония) измеряли кардиомиоциты в области ядра и диаметры секреторных гранул в них. Не менее чем на 15 случайных полях зрения каждого образца при увеличении $\times 10\,000$ с помощью квадратной тестовой решетки с шагом 1 мкм определяли относительные объемы органоидов в цитоплазме кардиомиоцитов, подсчитывали численную плотность секреторных гранул.

Статистическую обработку вариационных рядов и проверку их на нормальность распределения проводили в пакете программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$). Достоверность различий с контролем определяли при помощи *t*-критерия Стьюдента для $p < 0,05$.

Результаты

Ультроструктурное исследование миокарда правого предсердия у 6-месячных крыс-гипертоников показало, что в цитоплазме многих кардиомиоцитов накапливается огромное число секреторных гранул, содержащих натрийуретические пептиды. В некоторых клетках они образуют крупные скопления возле ядра, располагаются между миофибриллами и на периферии клетки. Их число на срезе клетки может достигать нескольких сотен (рис. 1). Такие клетки удобнее определять как миоэндокринные, в отличие от сократительных, в срезе которых попадаются единичные гранулы, или же они вовсе отсутствуют.

Количественное ультроструктурное исследование продемонстрировало, что миоэндокринные клетки гипертонических животных значительно крупнее (диаметр в зоне ядра $11,8 \pm 0,40$ мкм против $7,8 \pm 0,11$ мкм в контроле). В их цитоплазме достоверно больший объем занимают органоиды, отвечающие за секреторный процесс, в первую очередь комплекс Гольджи, где формируются гранулы с запасами пептидов. При одинаковом размере гранул (252–255 нм в диаметре) их суммарный объем

5

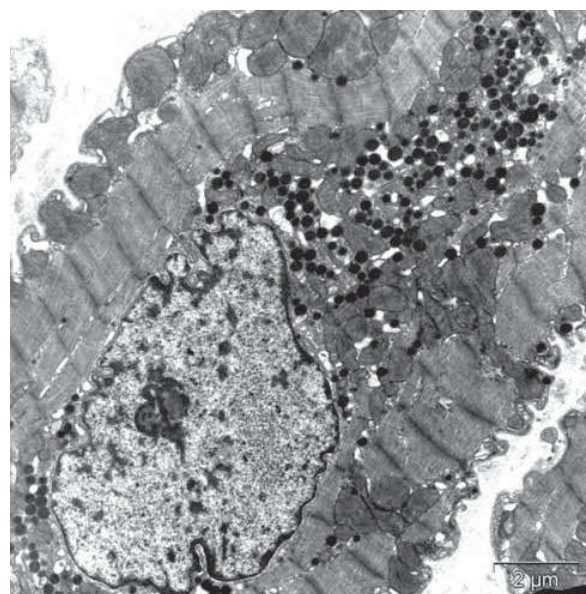


Рис. 1. Многочисленные крупные секреторные гранулы в миоэндокринной клетке правого предсердия у 6-месячной крысы с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией. Электронограмма. Масштаб 2 мкм.

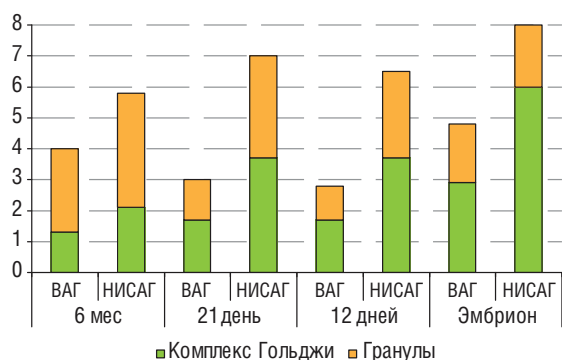


Рис. 2. Объемная доля (%) секреторных гранул и комплекса Гольджи в миоэндокринных клетках предсердий у крыс в онтогенезе.

у гипертензивных животных намного превышает таковую у одновозрастных животных из контрольной группы (рис. 2).

6

Для удобства анализа было выделено 3 основные морфологические формы гранул: формирующиеся, зрелые и растворяющиеся. Секреторные гранулы, представляющие собой на срезах округлые тельца с электронно-плотной сердцевиной, окруженной одинарной мембраной, принято обозначать как зрелые формы. Гранулы, имеющие сердцевины неравномерной и сниженной плотности без четкой ограничительной мембраны, края которых на срезе выглядели размытыми и неровными, относили к растворяющимся формам. Мелкие гранулы с четким светлым ободком под мембраной, располагающиеся в зоне Гольджи, считали формирующимися (рис. 3). Такая классификация достаточно информативна и успешно используется в морфологических исследованиях подобного рода.

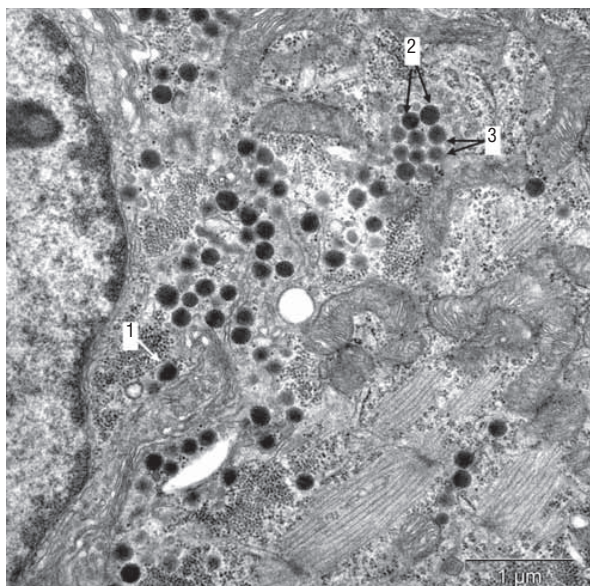


Рис. 3. Разнообразие секреторных гранул в миоэндокринных клетках правого предсердия у крыс. Электронограмма. Масштаб 1 мкм.

Примечание. 1 — формирующиеся, 2 — зрелые, 3 — растворяющиеся формы.

При помощи указанного методического приема удалось доказать, что клетки гипертензивных животных отличаются от таковых в контрольной группе не только по числу, но и по качественному составу гранул. Если у нормотензивных крыс преобладают зрелые формы, то у крыс линии НИСАГ достоверно больше формирующихся и растворяющихся разновидностей (рис. 4). Число зрелых гранул отражает объем секреторного депо как баланс между синтезом и выделением. Этот баланс у крыс с гипертонией явно нарушен. Наличие большой доли (52%) растворяющихся гранул в общем внутриклеточном пуле у гипертензивных животных можно интерпретировать как острую реакцию секреторного аппарата на внешние стимулы: повышенную стресс-чувствительность на манипуляции, связанные с проведением эксперимента (перемещение в другое помещение, взвешивание, наркоз и др.).

У крысят гипертензивной линии на 1-м мес жизни в период молочного вскармливания, когда АД еще не повышено, предсердные миоциты уже гипертрофированы, причем значительно (на 12-е сут жизни средний диаметр составил $7,3 \pm 0,1$ против $6,0 \pm 0,09$ мкм в группе контроля). В них уже имеются все достоверные морфологические признаки гиперактивного синтеза и секреции натрийуретических пептидов. Секреторный аппарат у них развит намного сильнее, чем у одновозрастного контроля, причем с разницей по относительному объему в 2–2,5 раза, т.е. значительно нагляднее, чем у взрослых животных с высоким давлением (в 1,5 раза) (см. рис. 2). По мере роста крысят на 1-м мес жизни в миоэндокринных клетках наблюдается определенная динамика в соотношении гранул разного типа. К 21-м сут постнатальной жизни, когда детеныши переходят на самостоятельное питание, секреторные гранулы у крысят НИСАГ по размеру сравнимы с таковыми у взрослых крыс-гипертоников и значительно крупнее, чем у одновозрастных животных из группы контроля (средний диаметр — $251 \pm 3,2$ и $227 \pm 3,0$ нм, соответственно). Их число в клетке превышает контрольное в 2 раза при значительном преобладании зрелых и растворяющихся форм (см. рис. 4). Эти качественные и количественные характеристики секреторного процесса сближают их с таковыми в миоэндокринных клетках у взрослых гипертензивных животных. У маленьких крысят на 12-е сут постнатальной жизни, когда только прорезываются глаза, гранулы мелкие (диаметр $211 \pm 4,4$ против $229 \pm 5,9$ нм в контроле), но их почти

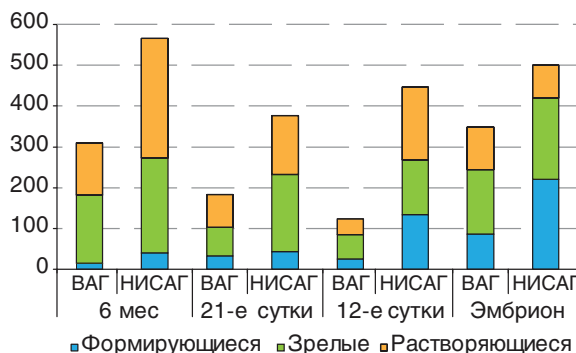


Рис. 4. Численная плотность (на 1000 мкм²) и состав секреторных гранул в миоэндокринных клетках предсердий у крыс в онтогенезе.

в 4 раза больше при приблизительно равном соотношении формирующихся, зрелых и растворяющихся форм.

В миоэндокринных клетках 18-суточных эмбрионов были обнаружены очень высокие показатели объемной доли многочисленных секреторных гранул всех типов и комплексов Гольджи (рис. 2, 5). Анализ показал, что у эмбрионов НИСАГ гранулы мельче (диаметр $143 \pm 1,9$ против $180 \pm 2,3$ нм в контроле), зато число гранул в 1,5 раза больше, чем в контроле, и почти 1/2 (44%) из них составляют формирующиеся (см. рис. 4). У одновозрастных эмбрионов контрольной линии ВАГ в составе гранул 1/2 зрелых и приблизительно по 1/4 формирующихся и растворяющихся разновидностей (см. рис. 4). Отметим, что баланс синтеза и выделения секрета у 18-суточных эмбрионов линии НИСАГ нарушен в пользу активного формирования гранул, что сближает их с клетками 12-суточных крысят, но категорически отличает от взрослых крыс-гипертоников с сильным преобладанием процессов выделения накопленного продукта (см. рис. 4). Можно заключить, что у крыс гипертензивной и стресс-чувствительной линии на самых ранних стадиях онтогенеза имеется повышенная потребность в натрийуретических пептидах, поэтому они активно синтезируются и выделяются в кровь. Это может быть вызвано генетически запрограммированными особенностями развития, но нельзя исключить и воздействия внешних факторов на эмбрион (высокое давление и гормональные дисбалансы беременной крысы) и на крысят при молочном вскармливании (повышенная стресс-чувствительность кормящих самок линии НИСАГ).

Обсуждение

Линия крыс НИСАГ была выведена как модель гипертензивной болезни в Институте цитологии и генетики СО РАН на основе аутбредной линии Вистар. Базальное АД у взрослых самцов этой линии колеблется в среднем на уровне 180 мм рт.ст., а в условиях эмоционального стресса достигает 220 мм рт.ст. (рис. 6). Стойкое достоверное повышение АД у крыс этой линии регистрируется на 2-м мес жизни и сопровождается изменениями гипофизарно-надпочечниковой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и инсулин-адреналовой системы, а также развитием соответствующих структурных изменений в органах [7]. У 6-месячных крыс на фоне высокого АД в левом желудочке сердца развиваются соответствующие морфологические изменения: кардиомегалия, гипертрофия кардиомиоцитов, кардиосклероз, утолщение стенок и уменьшение просвета коронарных артерий по сравнению с таковыми у одновозрастных нормотензивных крыс. Это свидетельствует об адекватности модели и на внутриорганном уровне. Следует отметить, что признаки гипертрофии левого желудочка и все остальные изменения в нем также появляются на 2-м мес жизни, когда генетически закрепленная гиперчувствительность к стрессу выражается в стойком повышении АД. В более раннем возрасте (на 21-й день жизни) при еще нормальном АД большинство показателей не отличаются или даже отстают от таковых у одновозрастных животных группы контроля [8]. Это говорит о том, что структурные изменения миокарда левого желудочка у взрослых крыс являются ответной компенсаторной реакцией на гемодинамические нарушения, обусловленные повышением периферического сопротивления.

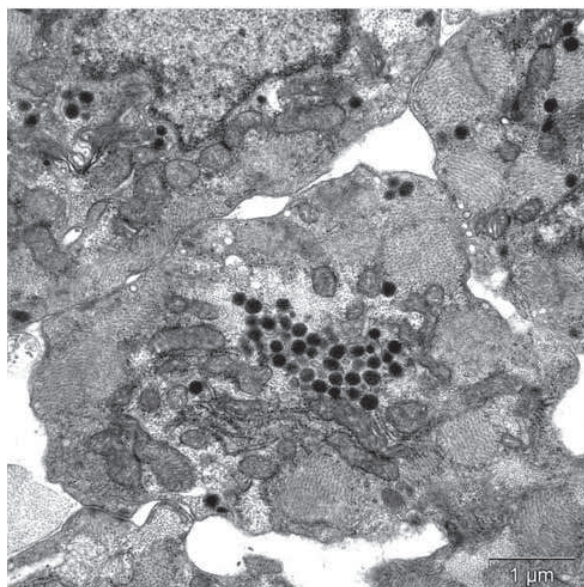


Рис. 5. Многочисленные секреторные гранулы в миоэндокринных клетках правого предсердия у эмбриона крысы с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (линии НИСАГ) на 18-е сут развития. Электронограмма. Масштаб 1 мкм.

Продемонстрированная в работе усиленная экспрессия натрийуретических пептидов в предсердиях взрослых гипертензивных крыс НИСАГ — факт малопонятный, но не уникальный. В литературе подобные наблюдения зафиксированы у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR, у SHR-SP с экспериментальной злокачественной гипертензией, у крыс с реноваскулярной гипертензией, с сердечной декомпенсацией после аортокавального шунтирования [9]. Известно также, что и у больных с сердечно-сосудистой патологией концентрация сердечных гормонов в крови значительно повышена, что может

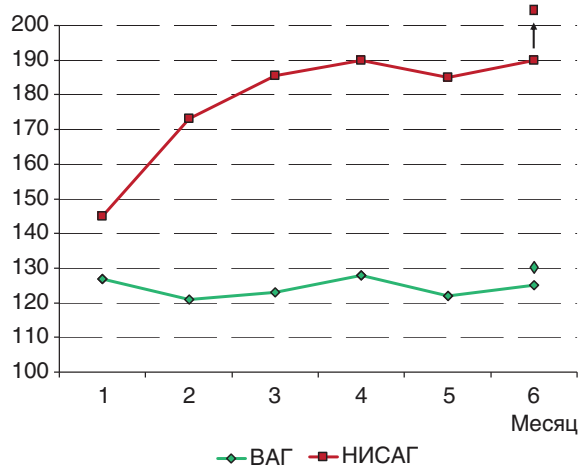


Рис. 6. Динамика базального артериального давления (мм рт.ст.) у крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (линии НИСАГ) и нормотензивных одновозрастных животных (ВАГ) в онтогенезе и повышение его при стрессе.

служить важным диагностическим и прогностическим критерием [10, 11].

Однако если внимательно анализировать представленный материал, должно возникнуть естественное недоумение. Если сердечные натрийуретические пептиды оказывают столь благотворное антигипертензивное и органосохраняющее действие на сердце, почки, гемодинамику и другие системы, то логично предположить, что при АГ именно это звено должно быть подавлено, а прессорная регуляция усилена. Однако в реальности картина другая. Почему у наших животных на фоне высокой миоэндокринной активности давление с возрастом неуклонно повышается, они хуже размножаются и рано гибнут? Почему у больных со злокачественной гипертензией концентрация гормонов в крови зашкаливает, а они страдают от отеков? Исследователи безуспешно пытаются найти объяснение «гормональному парадоксу»: почему при патологии натрийуретических пептидов много, а эффекта нет. Объяснение этому пока не найдено. Высказывают предположение о том, что происходит снижение чувствительности почек и уменьшение числа специфических рецепторов к гормону, следствием чего является задержка воды, и развивается т.н. неэффективная компенсация [12]. По мнению других авторов [13], «эндокринный парадокс» связан с недостаточностью внутриклеточного созревания (процессинга) прогормона в гормон.

8

Большое число исследований было проведено с целью использования показателей содержания сердечных пептидов в крови для прогнозирования смертности и/или выживаемости больных с сердечной патологией. Накопленный клинический опыт показал, что больные с сердечной недостаточностью хорошо отвечают на внутривенное введение синтетических гормонов. К сожалению, разработанный препарат на основе натрийуретических пептидов Nesiritide/Natrecog (SCIOS, Sunnysvale, CA, USA) пока обладает достаточно серьезными побочными эффектами [14].

В настоящем исследовании была сделана попытка обосновать тезис, что наличие натрийуретической секреции в предсердных кардиомиоцитах кардинальным образом отличает их от миокарда желудочков по отношению к гипертензии: их изменения предшествуют, а не следуют за повышением АД. Попытка объяснить гиперфункцию натрийуретической системы как неэффективную компенсаторную реакцию на высокое АД не согласуется с данными, полученными нами при изучении ранних этапов онтогенеза.

Показано, что у эмбрионов и у крысят линии НИСАГ на 1-м мес жизни, когда давление еще не повышено, в предсердных миоцитах уже имеются достоверные морфологические признаки гиперактивного синтеза и секреции натрийуретических пептидов. У одновозрастного контроля мы обнаружили меньшее число и более сбалансированный по составу гранулярный пул на всем протяжении раннего онтогенеза. Кроме того, у 12-суточных крысят гипертензивной линии уже имеются признаки гипертрофии миоэндокринных клеток, что принципиально отличает их от сократительных миоцитов левого желудочка.

Тщательный анализ числа и состава секреторных гранул миоэндокринных клеток на этапах онтогенеза у крысят линии НИСАГ позволил установить, что в период между 12-м и 21-м днем жизни крысят происходит изменение характера секреторного процесса в клетках. У эмбрионов и маленьких крысят гранул много, они мелкие, и преобладают формирующиеся формы. У более зрелых

крысят и взрослых крыс с высоким АД гранулы крупные, и подавляющее большинство из них — зрелые и растворяющиеся формы. Другими словами, на 3-й нед жизни у крыс линии НИСАГ происходит изменение характера секреции натрийуретических пептидов: условно говоря, с «транзитного» базального на «накопительный» регулируемый тип секреции [15]. С одной стороны, это может быть стадией перехода от «эффективной» адаптации к «неэффективной» компенсации, которая предшествует фенотипическому проявлению генетически запрограммированных нарушений в виде стойкой гипертензии. С другой — подтверждает хорошо известный тезис о том, что «корни» многих сердечно-сосудистых заболеваний нужно искать в эмбриогенезе и/или в раннем детстве.

Существуют лишь разрозненные указания на то, что в ответ на те же, что и у взрослых особей, стимулы, у эмбрионов концентрация пептидов в крови повышается, и они демонстрируют аналогичные физиологические эффекты. Разница состоит в том, что у эмбрионов существенный вклад в секрецию вносят еще и желудочки, а сами пептиды оказывают выраженное местное влияние на рост миоцитов и сердца в целом. Кроме того, они, расширяя сосуды плаценты, влияют на кровоснабжение плода [16].

Следует учесть, что у эмбрионов обеих изученных линий в миокарде предсердий встречались клетки на разных стадиях дифференцировки. Секреторные гранулы обнаруживали преимущественно в миоцитах со средним диаметром около 6 мкм, содержанием миофибрилл 36–37%, митохондрий — 17–19% и гликогена — 22–23%. Такая внутриклеточная композиция свидетельствует о незавершенности морфогенеза миокарда предсердий на этой стадии эмбриогенеза. Установленное высокое содержание секрета в этих миоэндокринных клетках (см. рис. 2) может не вполне соответствовать содержанию пептидов в крови эмбрионов, поскольку число таких клеток в миокарде на данной стадии онтогенеза доподлинно неизвестно. После завершения дифференцировки в постнатальном периоде секреторная активность клеток лучше отражает уровень пептидов в крови.

Из вышесказанного следует, что отношение к сердцу как к механическому насосу следует применять, в первую очередь, к «рабочему» миокарду желудочков, а предсердия рассматривать как одно из звеньев регуляции гемодинамики на всех этапах онтогенеза.

Заключение

Активность синтеза и секреции натрийуретических пептидов в предсердиях у крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ) выше, чем у нормотензивных одновозрастных животных. Наиболее существенная разница наблюдается на ранних этапах онтогенеза, когда наследственная патология (гипертензия) еще не проявляется.

Секреторная гиперактивность предсердных миоцитов у крыс линии НИСАГ на ранних этапах онтогенеза предшествует проявлению наследственной гипертензии и участвует в ее развитии, а изменения миокарда желудочков отражают компенсаторную реакцию на повышение сосудистого сопротивления и артериального давления.

Натрийуретические пептиды — гипотензивный контур в регуляции гемодинамики на всех этапах онтогенеза и дополнительное к другим гормональным системам регуляторное звено формирования гипертензии.

REFERENCES

1. de Bold A.J., Bruneau B.G., de Bold M.L. Mechanical and neuro-endocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc. Res.* 1996; 31: 7–18.
2. D'Souza S.P., Davis M., Baxter G.F. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol. Ther.* 2004; 101 (2): 113–129.
3. Clerico A., Ry S.D., Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin. Chemistry.* 2000; 46: 1529–1534.
4. Maksimov V.F., Korostyshevskaya I.M. *Ross. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova — I.M. Sechenov Physiological Journal.* 2011; 97 (3): 263–275.
5. Korostyshevskaya I.M., Maksimov V.F. *Ontogenez — Ontogeny.* 2012; 43 (3): 217–228.
6. Markel' A.L. *Izv. AN SSSR. Ser. biol. — Biology Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR.* 1985; 3: 466–469.
7. Maslova L.N., Shishkina G.N., Bulygina V.V. et al. *Ross. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova — I.M. Sechenov Physiological Journal.* 1996; 82 (4): 30–38.
8. Shmerling M.D., Buzueva I.I., Korostyshevskaya I.M. et al. *Morfologiya — Morphology.* 2005; 128 (4): 85–90.
9. Kawakami H., Okayama H., Hamada M. et al. Alteration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide gene expression associated with progression and regression of cardiac hypertrophy in renovascular hypertensive rats. *Clin. Sci.* 1996; 90: 197–204.
10. Clerico A., Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin. Chem.* 2004; 50: 33–50.
11. Goetze J.P. Biosynthesis of cardiac natriuretic peptides. *Results Probl. Cell Differ.* 2010; 50: 97–120.
12. Qing G., Garcia R. Characterisation of plasma and tissue atrial natriuretic factor during development of moderate high output heart failure in the rat. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27 (3): 464–470.
13. Goetze J.P., Kastrup J., Rehfeld J.F. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: does the endocrine heart also fail in heart failure? *Eur. Heart. J.* 2003; 24: 1471–1472.
14. Vesely D.L. Discovery of new cardiovascular hormones for the treatment of congestive heart failure. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Targets.* 2007; 7 (1): 47–62.
15. Ogawa T., Vatta M., Bruneau B.G. et al. Characterization of natriuretic peptide production by adult heart atria. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 1999; 276 (Issue 6): 1977–1986.
16. Cameron V.A., Ellmers L.J. Minireview: natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. *Endocrinology.* 2003; 144 (6): 2191–2194.

FOR CORRESPONDENCE

Jacobson Gregory Semenovich, Academician of the Russian Academy of Medical Science, Chief Research Scientist of Research Institute of Physiology Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

Address: 630117, Novosibirsk, Timakov st. 4, **tel.:** (383) 334-89-61; **e-mail:** jakobsongs@ngs.ru

Maximov Valery Fedorovich, PhD, Chief Research Scientist of Research Institute of Physiology Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

Address: 630117, Moscow, Timakov st., 4, **tel.:** (383) 334-89-70; **e-mail:** kor@physiol.ru

Korostyshevskaya Irina Markovna, PhD, Leading Research Scientist of Research Institute of Physiology Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

Address: 630117, Moscow, Timakov st., 4, **tel.:** (383) 334-89-70; **e-mail:** kor@physiol.ru

Filyushina Elena Evgen'evna, PhD, Leading Research Scientist of Research Institute of Physiology Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

Address: 630117, Moscow, Timakov st. 4, **tel.:** (383) 334-89-61; **e-mail:** eefil@physiol.ru

Markel Arkadii Lvovich, D.Biol.Sc., Chief Research Scientist of Institute of Cytology and Genetics Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

Address: 630090, Novosibirsk, Lavrentiev avenue, 10, **tel.:** (383) 363-49-35; **e-mail:** markel@bionet.nsc.ru