

Гаврилькевич В. К. Гормони серця та їхні регуляторні впливи: загальний фізіологічний огляд. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»): журнал / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; Видавнича група «Наукові перспективи»; Луганський державний медичний університет; та ін. Київ, 2025. № 8 (54). С. 2058–2080. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8\(54\)-2058-2080](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-2058-2080). URL: <http://perspectives.pp.ua/index.php/pis/article/view/27973/27937>*

УДК 612.17:612.49(048.8)

Гаврилькевич В'ячеслав Костянтинович, лікар, кандидат психологічних наук за спеціальністю «Медична психологія», доцент, доцент кафедри психології та педагогіки, Хмельницький національний університет, м. Хмельницький, e-mail: havrylkevychv@khmnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-9473-7844>

ГОРМОНИ СЕРЦЯ ТА ЇХНІ РЕГУЛЯТОРНІ ВПЛИВИ: ЗАГАЛЬНИЙ ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ОГЛЯД

Анотація. Стаття присвячена проблемі фізіологічного вивчення гормонів серця. Мета статті – загальний фізіологічний огляд сучасних наукових знань про гормони серця та їхні регуляторні впливи. Здійснено огляд наукових публікацій, присвячених ендокринній функції серця та гормонам, які виробляються в серці.

Розглянуті у статті наукові дані свідчать про те, що клітини серця виробляють і секретують досить багато різноманітних гормонів. Більшість із них мають аутокринну/паракринну дію, спричиняючи місцеві адаптаційні та захисні регуляторні ефекти в тканинах серця. Деякі гормони, що виробляються клітинами серця, секретуються в кров і проявляють ендокринну дію – спричиняють системні регуляторні ефекти, дистантно впливаючи на інші органи і системи організму. Це означає, що серце має добре розвинені механізми місцевої гуморальної саморегуляції, а також є важливим центром ендокринної регуляторної системи організму, що здійснює системну гуморальну саморегуляцію. Згідно розглянутих наукових даних, ендокринна дія добре задокументована для таких гормонів серця, як: передсердний натрійуретичний пептид (ANP), мозковий натрійуретичний пептид (BNP), натрійуретичний пептид С-типу (CNP), фактор-15 диференціації росту (GDF-15), міостатин. Ендокринний вплив на інші органи також засвідчений для таких біологічно активних речовин серцевого походження, як: мікроРНК-1; білок-9, споріднений з фактором некрозу пухлин С1q; мікроРНК-15b-5p; аналог 1 фолістатину. Інші гормони – адреномедулін і N-кінцевий 20 пептид проадреномедуліну (PAMP), окситоцин, релаксин, грелін, холецистокінін, компоненти ренін-ангіотензинзинової системи – виробляються клітинами серця, а також виробляються і секретуються в кров іншими органами та проявляють дистантні впливи. Щодо цих гормонів у науковій літературі поки немає чіткого висновку про те, який внесок у їхні ендокринні ефекти робить серце. Необхідні більш поглиблені дослідження цього питання.

Ключові слова: серце, ендокринна функція серця, гормони серця, регуляторні впливи, регуляторні ефекти, місцева гуморальна саморегуляція, системна гуморальна саморегуляція, аутокринна дія, паракринна дія, ендокринна дія, фізіологічний огляд.

Havrylkevych Viacheslav Kostiantynovych, PhD in Psychology, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Psychology and Pedagogy, Khmelnytskyi National University, Khmelnytskyi, havrylkevychv@khnmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-9473-7844>

CARDIAC HORMONES AND THEIR REGULATORY EFFECTS: A GENERAL PHYSIOLOGICAL REVIEW

Abstract. The article is devoted to the problem of physiological study of heart hormones. The purpose of the article is a general physiological review of modern scientific knowledge about heart hormones and their regulatory effects. A review of scientific publications devoted to endocrine function of the heart and hormones produced in the heart was carried out. The scientific data considered in the article indicate that heart cells produce and secrete quite a lot of various hormones. Most of them have an autocrine/paracrine effect, causing local adaptive and protective regulatory effects in heart tissues. Some hormones produced by heart cells are secreted into the blood and exhibit endocrine action - causing systemic regulatory effects, remotely affecting other organs and systems of the body. This means that the heart has well-developed mechanisms of local humoral self-regulation, and is also an important center of the endocrine regulatory system of the body, which carries out systemic humoral self-regulation. According to the reviewed scientific data, endocrine action is well documented for such cardiac hormones as: atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP), growth differentiation factor-15 (GDF-15), myostatin. Endocrine effects on other organs have also been demonstrated for such heart-derived biologically active substances as: microRNA-1; tumor necrosis factor-related protein-9 C1q; microRNA-15b-5p; follistatin analog 1. Other hormones – adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), oxytocin, relaxin, ghrelin, cholecystokinin, components of the renin-angiotensin system – are produced by cardiac cells, and are also produced and secreted into the blood by other organs and exert distant effects. Regarding these hormones, there is still no definitive conclusion in the scientific literature about the contribution of the heart to their endocrine effects. More in-depth studies of this issue are needed.

Keywords: heart, endocrine function of the heart, cardiac hormones, regulatory influences, regulatory effects, local humoral self-regulation, systemic humoral self-regulation, autocrine action, paracrine action, endocrine action, physiological review.

Постановка проблеми. У 1981 році канадський дослідник А. Ж. де Болд та його співавтори повідомили про те, що вони виявили в екстракті передсердь надзвичайно потужний натрійуретичний фактор [1]. Так було відкрито ендокринну функцію серця. Дослідження цієї функції серця тривають уже понад

сорок років. За цей час виявлено низку гормонів, які виробляються і секретуються клітинами серця, та опубліковано десятки тисяч наукових статей. Так, з нагоди тридцятиріччя відкриття ендокринної функції серця, А. J. de Bold у своїй статті, опублікованій 4 серпня 2011 року, зазначив, що на основі цього відкриття на той час приблизно 27000 публікацій описували широкий спектр біологічних властивостей серцевих гормонів, а також їх застосування як терапевтичних засобів та біомаркерів серцевих захворювань [2, с. 527].

Водночас в україномовній навчальній літературі міститься дуже мало інформації про гормони серця та про їхню роль у регуляції функцій організму. Так, наприклад, в підручнику з фізіології для студентів вищих медичних навчальних закладів, виданому в 2012 році [3], є кілька речень про ендокринну функцію серця. Зокрема, у п'яти реченнях пояснено роль передсердного натрійуретичного пептиду в регуляції водного балансу організму [3, с. 174, 175–176] та ще трьома реченнями описано гуморальну внутрішньосерцеву систему [3, с. 308–309]. У інших навчальних посібниках із фізіології людини, виданих пізніше [4; 5; 6; 7], про ендокринну активність серця і про гормони серця взагалі немає відомостей. У підручнику «Фізіологія людини» (Дуган О. М., Яловенко О. І., 2024) лише згадано залози серця, які належать до ендокринної APUD-системи [8, с. 390]. Так само і в навчальному посібнику «Фізіологія людини та тварин» (Соколенко В. М. та ін., 2024) лише побіжно згадано, що серце має ендокринну функцію [9, с. 145].

Щоб заповнити цю прогалину в навчальній літературі щодо сучасних знань про ендокринну активність серця і про роль гормонів серця в регуляції функцій організму, необхідно здійснити огляд відповідної наукової літератури.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. В україномовному сегменті наукової літератури за останні 20 років ми знайшли кілька сотень публікацій, у яких згадуються натрійуретичні пептиди, що виробляються в серці. Ці публікації мають переважно клінічну спрямованість, у них розглядається, зокрема, діагностичне значення натрійуретичних пептидів при різних патологічних процесах і станах організму [див. наприклад: 10; 11; 12 та ін.]. Кілька україномовних статей [13; 14; 15] дають можливість дізнатися про деякі фізіологічні аспекти дослідження гормонів серця, але таких публікацій на даний час є досить мало. Знайдені нами україномовні публікації про гормони серця є досить цікавими з вузько клінічної або біотехнологічної точки зору. Проте, у них розглянуто не всі відомі нині гормони серця у фізіологічному аспекті. Відповідно, ми вважаємо за необхідне зробити більш повний огляд, який в подальшому можна було б використати в освітніх цілях у фізіологічних навчальних дисциплінах.

Мета статті – загальний фізіологічний огляд сучасних наукових знань про гормони серця та їхні регуляторні впливи.

Виклад основного матеріалу дослідження. Для досягнення зазначеної мети ми здійснили огляд наукових публікацій, присвячених ендокринній функції серця та гормонам, які виробляються в серці. У цій статті поняттям «гормони серця» ми називаємо біологічно активні речовини, які синтезуються і секретуються клітинами серця. Одні з них потрапляють у кровоносне русло та

спричиняють дистантний регуляторний вплив на інші органи і системи організму, тобто мають ендокринну дію. Інші – секретуються у навколоклітинний простір і спричиняють місцеві регуляторні впливи, тобто виконують аутокринну дію, впливаючи на ту саму клітину, яка їх виробляє, і/або паракринну дію, впливаючи на сусідні клітини і тканини. Як буде розглянуто далі, деякі гормони серця можуть поєднувати ендокринну і аутокринну/паракринну дію.

J. Zhao & L. Pei у зробленому ними огляді зазначають, що серцеві клітини, такі як кардіоміоцити, фібробласти та ендотеліальні клітини, можуть секретувати велику кількість факторів у різних формах, від білків, ліпідів та малих молекул до екзосом. Деякі з цих факторів потрапляють у системний кровообіг. Багато факторів, що секретуються серцевими клітинами, потрапляють у локальне позаклітинне середовище, не потрапляючи в системний кровообіг. Було показано, що багато з них функціонують у локальному ремоделюванні серця, діючи аутокринним або паракринним чином [16].

У низці оглядових статей [16–19], опублікованих після 2011 року, розглянуто такі гормони, що виробляються і секретуються клітинами серця: *передсердний натрійуретичний пептид* [16–19]; *мозковий натрійуретичний пептид* [16–19]; *натрійуретичний пептид С-типу* [16; 18; 19]; *ендотелін-1* [16; 18; 19]; *адренормедулін* [18; 19]; *N-кінцевий 20 пептид проадренормедуліну* [18]; *трансформуючий ріст фактор-β1* [17]; *фактор-15 диференціації росту* [16; 17]; *міостатин* [16; 17]; *активін А* [16; 17]; *фактори росту фібробластів* [16]; *аналог 1 фолістатину* [16; 17]; *аналог 3 фолістатину* [16]; *фактор пригнічення міграції макрофагів* [17]; *мезенцефальний похідний від астроцитів нейротрофічний фактор* [16; 17]; *мікродНК* [16]; *інгібітор 16 протеази* [16; 17]; *інтерлейкін-33* [16; 17]; *розчинна ізоформа рецептору пригнічення пухлиногенезу-2* [16]; *фактор-α некрозу пухлини* [17]; *білок-9, споріднений з фактором некрозу пухлин С1q* [16]; *секретовані завитувато-споріднені білки* [16; 17]; *нейрегулін* [17]; *грелін* [19]; *холецистокінін* [19]; *апелін* [19]; *елабела* [19]; *ангіотензин II* [17]. Водночас є публікації, в яких вказано на те, що клітини серця виробляють не тільки ангіотензин II, а всі компоненти *ренін-ангіотензинової системи* [20; 21; 22], а також *релаксин* [23; 24] і *окситоцин* [25; 26]. Перелік відомих нині гормонів серця та історію відкриття ендокринної активності серця ми вже дослідили раніше [27]. Тепер зосередимось на регуляторних впливах відомих нині гормонів, що виробляються у серці.

Передсердний натрійуретичний пептид (англ. *atrial natriuretic peptide*; ANP) або ***передсердний натрійуретичний фактор*** (англ. *atrial natriuretic factor*; ANF) і ***мозковий натрійуретичний пептид*** (англ. *brain natriuretic peptide*; BNP) мають добре засвідчену ендокринну функцію, вони регулюють водний та електролітний баланс усього організму [16]. Т. Ogawa & A. J. de Bold в оглядовій статті [18] вказали низку регуляторних впливів ANP і BNP: 1) у нирках ANP і BNP збільшують швидкість клубочкової інфільтрації та фракцію фільтрації, розширюючи аферентні артеріоли та звужуючи еферентні артеріоли, що призводить до збільшення гідравлічного тиску в клубочкових капілярах, що посилює рушійну силу ультрафільтрації. ANP і BNP також пригнічують

реабсорбцію Na^+ на рівні збірної протоки нирок (Melo L. G., et al., 2000; Vanderheyden M., et al., 2004). Ці ниркові функції ANP та BNP лежать в основі їхніх гострого сильного сечогінного та натрійуретичного ефектів; 2) ANP і BNP мають багатосторонню дію на нервову активність; ANP знижує активність серцевих та легневих хеморецепторів і барорецепторів, що призводить до пригнічення симпатичної активації серця; зниження симпатичної активності разом зі збільшенням активності вагусних аферентних нервів призводить до зниження частоти серцевих скорочень і зменшення серцевого викиду (de Bold A. J., Bruneau B. G., 2000); 3) ANP і BNP знижують тонус гладких м'язів судин та периферичний судинний опір, а також зменшують апетит до солі та води, що призводить до зменшення об'єму позаклітинної рідини (Tarjan E., et al., 1988); 4) ANP пригнічує секрецію вазопресину із задньої частки гіпофіза, що призводить до зниження реабсорбції води у збірній протоці нирки (Samson W. K., 1985); 5) ANP і BNP пригнічують ріст кардіоміоцитів і фібробластів та мають антипроліферативні властивості (Calderone A., et al., 1998); 6) ANP пригнічує ремоделювання серцевого інтерстицію завдяки своїм антифібротичним ефектам (Tamura N., et al., 2000) а також пригнічує фіброз, індукований трансформуючим фактором росту (Chusho H., et al., 2000); 7) ANP антагонізує ріст клітин гладких м'язів судин (Itoh H., et al., 1992) та сприяє функції ендотеліальних клітин при атеросклерозі (Kuhn M., 2012); 8) ANP і BNP антагонізують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, пригнічуючи синтез і секрецію альдостерону, а також пригнічуючи вивільнення реніну (Franco-Saenz R., et al., 1989); 9) ANP і BNP мають потужний ліполітичний ефект в ізольованих жирових клітинах людини, а також у преадипоцитах (Sengenès C., et al., 2000; Sengenès C., et al., 2002; Sengenès C., et al., 2002; Sengenès C., et al., 2003; Galitzky J., et al., 2001); 10) пригнічує проліферацію вісцеральних преадипоцитів людини (Sarzani R., et al., 2008).

Отже, ANP і BNP мають ендокринну і аутокринну/паракринну дію.

Натрійуретичний пептид C-типу (англ. *C-type natriuretic peptide*; CNP). Т. Ogawa & A. J. de Bold в оглядовій статті «Серце як ендокринний орган» [18] вказали такі регуляторні впливи CNP: потужно розширює судини; пригнічує ріст гладком'язових клітин судин; пригнічує звуження і ріст судин; прямо впливає на функцію серця: спочатку збільшує силу скорочення серцевого м'яза та покращує розслаблення і кровонаповнення серця під час діастолі, а потім зменшує силу скорочення серцевого м'яза; пригнічує гіпертрофію кардіоміоцитів; пригнічує інтерстиціальний фіброз та експресію генів колагену I та III; знижує артеріальний тиск зі збільшенням діуретичної та натрійуретичної активності, але у десять разів слабше, ніж ANP.

Отже, CNP має аутокринну/паракринну та трохи ендокринну дію.

Ендотелін-1 (англ. *endothelin*, ET-1). В тканинах для ендотеліну-1 існує два типи рецепторів, пов'язаних з G-білком: ETA та ETB [28].

В наукових публікаціях [16; 18; 29] описані такі регуляторні ефекти ендотеліну-1: 1) потужно і тривало звужує судини, що призводить до підвищення артеріального тиску (Yanagisawa M., et al., 1988); 2) має прямий позитивний інотропний та хронотропний вплив на серцевий м'яз (Ishikawa T., et

al., 1988); 3) викликає синтез колагену в культивованих фібробластах серця людини; 4) стимулює секрецію та синтез ANP і BNP у серці (Bruneau V. G., et al., 1997; Horio T., et al., 1993; Suzuki E., et al., 1992); 5) звужує судини та стимулює ріст судин (через рецептор ETA, що знаходиться в гладком'язових клітинах); 6) розширює судини через посередництво оксиду азоту (через рецептор ETB, розташований в ендотеліальних клітинах) (Luscher T. F., Barton M., 2000); 7) викликає гіпертрофічні та фіброзні ефекти, що сприяють ремоделюванню серця при патологічних процесах (McMurray J. J., et al., 1992; Stewart D. J., et al., 1991; Giaid A., et al., 1993); 8) сприяє виживанню кардіоміоцитів (Zhao X. S., et al., 2006).

Отже, ендотелін має аутокринну і паракринну дію.

Адреномедулін (англ. *adrenomedullin*). У статтях [18; 19] розглянуто такі регуляторні ефекти адреномедуліну: 1) потужний судинорозширювальний вплив (Kitamura K., et al., 1993), що сприяє зниженню кров'яного тиску; 2) пригнічення проліферації серцевих фібробластів та вироблення колагену (позаклітинного матриксу) (Tsuruda T., et al., 1998; Nishikimi T., Matsuoka H., 2005; Nishikimi T., Kato J., 2022); 3) пригнічення гіпертрофії м'язових клітин серця (Nishikimi T., Matsuoka H., 2005; Nishikimi T., Kato J., 2022); 4) збільшення сили серцевих скорочень (Nishikimi T., Matsuoka H., 2005; Nishikimi T., Kato J., 2022); 5) збільшення натрійурезу та діурезу (Samson W. K., 1999).

Вважається, що підвищене вироблення серцевого адреномедуліну має кардіопротекторний ефект, зменшуючи перевантаження серця тиском, масу серця, а також фіброз. Подібно до серцевих натрійуретичних пептидів, адреномедулін має гіпотензивні, сечогінні та натрійуретичні властивості [18].

Отже, адреномедулін має ендокринну і аутокринну / паракринну дію.

N-кінцевий 20 пептид проадреномедуліну (англ. *proadrenomedullin N-terminal 20 peptide*; PAMP). T. Ogawa & A. J. de Bold (2014) [18] зазначили, що PAMP – це потужний гіпотензивний пептид, але його механізм зниження артеріального тиску відрізняється від механізму адреномедуліну (Shimosawa T., Fujita T., 1996). Адреномедулін знижує судинний тонус, тоді як PAMP знижує симпатичний тонус (Kamohara M., et al., 2005). На відміну від адреномедуліну, PAMP не впливає на синтез білка в кардіоміоцитах або серцевих фібробластах (Eto T., et al., 1999).

Отже, N-кінцевий 20 пептид проадреномедуліну, має ендокринну дію.

Трансформуючий ріст фактор-β1 (англ. *transforming growth factor-β1*; TGF-beta1; TGF-β1). J. el J. Schultz та співавтори (2002) [30] розглянувши попередні дослідження різних авторів, зазначили, що у серці TGF-β1 виробляється на високих рівнях під час розвитку серця (Millan F. A., et al., 1991; Pelton R. W., et al., 1991) та патології (Brand T., Schneider M. D., 1995; Li R. K., et al., 1997; Li G., et al., 1998; MacLellan W. R., et al., 1993). Фактично, TGF-β1 пов'язаний із ростом кардіоміоцитів (Takahashi N., et al., 1994), фіброзом (Eghbali M., et al., 1991; Villarreal F. J., Dillmann W. H., 1992; Kupfahl C., et al., 2000) та реекспресією фетальних ізоформ генів міофібрилярних білків (Parker T. G., et al., 1990), що є характеристиками гіпертрофії [30].

Отже, TGF- β 1 в серці діє аутокринно і паракрино та спричиняє такі регуляторні ефекти: 1) стимулює ріст м'язових клітин серця, що в патологічних умовах призводить до гіпертрофії міокарду; 2) стимулює фіброblastи, що в патологічних умовах призводить до фіброзу серця.

Фактор-15 диференціації росту (англ. *growth differentiation factor-15*; GDF-15) є дивергентним членом родини *трансформуючих факторів росту* (TGF- β) [16]. GDF-15 спричиняє такі регуляторні ефекти: 1) після потрапляння в кровообіг здійснює контроль росту тіла через рецептор нейротрофічного фактора α -подібного походження глії (GFRAL) [16]; уповільнює ріст тіла у дітей, пригнічуючи сигналізацію гормону росту печінки (Wang T., et al., 2017) [16]; 2) пригнічує апетит та викликає нудоту (Yang L., Chang C.C., Sun Z., et al., 2017; Mullican S.E., Lin-Schmidt X., Chin C.N., et al., 2017; Emmerson P.J., et al., 2017; Hsu J.Y., et al., 2017; Frikke-Schmidt H., et al., 2019; Borner T., et al., 2020) [16]; 3) захищає кардіоміоцити від апоптозу [31]; 4) призводить до ослаблення гіпертрофічної відповіді серця на перевантаження тиском [31]; 5) зменшує рекрутування поліморфонуклеарних лейкоцитів шляхом прямої модуляції сигналізації хемокінів та активації інтегринів, сприяючи усуненню запалення [17].

Таким чином, як зазначають дослідники, GDF-15 функціонує як вирішальний ендокринний сигнал для комунікації між серцем і тілом [16], а також GDF-15 функціонує як стрес-індукований серцевий пептид, який захищає серце від патологічного ремоделювання міокарда у відповідь на ішемію або перевантаження тиском [17].

Отже, фактор-15 диференціації росту, що виробляється в серці, має ендокринну, аутокринну і паракринну дію.

Міостатин (англ. *myostatin*) також відомий як *фактор-8 диференціації росту* (GDF-8 – від англ. *growth differentiation factor-8*), є членом надродини білків *трансформуючого фактора росту β* , які класично діють як інгібітори росту скелетних м'язів (McPherron A. C., et al., 1997) [17]. Міостатин, добре відома негативна регуляторна речовина м'язової маси, переважно експресується в скелетних м'язах (McPherron A. C., et al., 1997). Низькі рівні міостатину можна знайти в нормальних серцях, значною мірою – у волокнах Пуркін'є (Sharma M., et al., 1999) [16].

Було виявлено, що рівень міостатину в крові підвищується у відповідь на перевантаження тиском у мишей дикого типу, але не у мишей з нокаутом міостатину, специфічного для серцевих міоцитів, що вказує на те, що пошкоджене серце є основним джерелом циркулюючого міостатину за цих умов (Heineke J., et al., 2010) [17].

Отже, міостатин, що виробляється в серці, має ендокринну дію і пригнічує ріст скелетних м'язів.

Активін А (англ. *activin A*) так само, як і GDF-15 та міостатин, є членом надродини *трансформуючого фактора росту β* [17]. Було виявлено, що активін А захищає кардіоміоцити від стрес-індукованої клітинної смерті в умовах гіпоксії/реоксигенації і запобігає пошкодженню серця після ішемії/реперфузії [32].

Фактори росту фібробластів (англ. *fibroblast growth factors*; FGF). J. Zhao & L. Pei в оглядовій статті [16] зазначили, що кілька факторів росту фібробластів (FGF), разом із їхніми рецепторами, виявляються в різних типах серцевих клітин, і вони регулюють розвиток і функцію серця аутокринним/паракринним чином у мишей і людей (Itoh N., et al., 2016). FGF-2 пригнічує надмірну аутофагію та збільшує кліренс убіквітинованого білка (House S. L., et al., 2015; House S. L., et al., 2003; Wang Z. G., et al., 2015) [16]. FGF-9 забезпечує збереження систолічної функції (Korf-Klingebiel M., et al., 2011) [16]. FGF-16 запобігає гіпертрофії та фіброзу серця (Matsumoto E., et al., 2013) [16]. FGF-21 відіграє важливу роль у метаболізмі та функції серця через аутокринні та/або паракринні механізми: регулює серцевий метаболізм, сприяє окисленню жирних кислот у клітинах серця; протидіє патологічній гіпертрофії серця (Planavila A., et al., 2013; Planavila A., et al., 2015) [16]. FGF-23 сприяє розвитку фіброзу серця та діастолічній дисфункції (Leifheit-Nestler M., et al., 2016; Richter M., et al., 2015) [16].

Аналог 1 фолістатину (англ. *follistatin-like 1*; Fstl1). M. Shimano та співавтори в оглядовій статті [17] вказали на те, що Fstl1 чинить такі регуляторні ефекти: 1) захищає культивовані серцеві міоцити від апоптозу, індукованого гіпоксією/реоксигенацією; 2) захищає серце від ішемічного/реперфузійного пошкодження через аутокринну/паракринну сигналізацію (Ogura Y., et al., 2012); ця кардіопротекція пов'язана з пригніченням апоптозу міоцитів та пригніченням запалення міокарда (Fstl1 пригнічує запалення, блокуючи здатність кісткового морфогенного білка 4 активувати прозапальну сигналізацію); 3) може зменшувати гіпертрофію серця, індуковану перевантаженням тиском (Shimano M., et al., 2011); 4) стимулює ріст ендотеліальних клітин у відповідь на ішемію тканин у м'язах (Ouchi N., et al., 2008); вплив Fstl1 на судинну систему може сприяти його здатності захищати серце від перевантаження тиском та ішемічних пошкоджень (Shimano M., et al., 2011); 5) стимулює вироблення GDF-15 у серці (Widera C., et al., 2012), що свідчить про те, що ці білки функціонують як компоненти інтерактивної мережі, яка функціонує для контролю ремоделювання серця у відповідь на стрес і захисту серця від стресу.

Отже, аналог 1 фолістатину у серці має аутокринну/паракринну дію та чинить антиапоптотичну, антигіпертрофічну й проангіогенну дію на міокард та захищає серце від ішемічного/реперфузійного пошкодження.

Аналог 3 фолістатину (англ. *follistatin-like 3*, Fstl3). J. Zhao & L. Pei в оглядовій статті [16] вказують, що: на відміну від корисної ролі Fstl1, Fstl3 зв'язується з активіном А та антагонізує його захисну функцію для серця (Oshima Y., et al., 2009; Shimano M., et al., 2011); Fstl3, отриманий з міоцитів, впливає на серцевий фіброз, активуючи проліферацію фібробластів та вироблення колагену (Panse K. D., et al., 2012).

За висновком авторів, у сукупності ці результати вказують на те, що активін-А і Fstl3 мають протилежну дію та регулюють ріст міокарда, фіброз і реакцію на ішемічний стрес [17].

Отже, аналог 3 фолістатину в серці має аутокринну/паракринну дію.

Фактор пригнічення міграції макрофагів (англ. *macrophage migration inhibitory factor*; MIF). М. Shimano та співавтори в оглядовій статті [17] зазначили, що фактор пригнічення міграції макрофагів виробляється в серці кардіоміоцитами, і його секреція з серця збільшується під час ішемії/реперфузії (Miller E. J., et al., 2008). Він сприяє поглинанню глюкози в серці (Miller E. J., et al., 2008) і захищає серце від ішемічного/реперфузійного пошкодження [17].

Отже, фактор пригнічення міграції макрофагів в серці має аутокринну/паракринну кардіопротекторну дію.

Мезенцефальний похідний від астроцитів нейротрофічний фактор (англ. *mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor*; MАНF). М. Shimano та співавтори в оглядовій статті [17] зазначили, що MАНF виробляється в міоцитах і неміоцитарних клітинах серця мишей, а його вироблення і секреція індукується стресом ендоплазматичного ретикулуму.

Згідно огляду, який зробили М. Shimano та співавтори [17], MАНF чинить такі регуляторні впливи: 1) послаблює гіпертрофію серця та ішемічне пошкодження міокарда; MАНF зменшує загибель клітин у відповідь на ішемію/реперфузію, тоді як нокдаун MАНF посилює загибель кардіоміоцитів в умовах ішемії/реперфузії (Tadimalla A., et al., 2008); 2) пригнічує гіпертрофічні реакції, стимульовані агоністами, в культивованих кардіоміоцитах (Glembotski C. C., 2011).

Отже, мезенцефальний похідний від астроцитів нейротрофічний фактор, який виробляється в серці, має аутокринну/паракринну дію.

МікроРНК (англ. *microRNA*: miRNA-1, miRNA-208a(b), miRNA-499, miRNA-30a). J. Zhao & L. Pei в оглядовій статті [16] вказують, що мікроРНК, які продукуються серцевими клітинами, можуть бути інкапсульовані в екзосоми або мікровезикули (Bang C., et al., 2014; Wang X., et al., 2014; Garcia N. A., et al., 2016; Yang J., et al., 2018). У цій статті [16] також зазначено, що мікроРНК – це некодувальні РНК, які беруть участь у посттранскрипційній регуляції шляхом зв'язування з 3'-нетрансльованою ділянкою цільової інформаційної РНК. МікроРНК, що продукуються серцевими клітинами, опосередковують міжклітинну комунікацію в серці аутокринним або паракринним чином (Bang C., et al., 2014; Wang X., et al., 2014; Garcia N. A., et al., 2016; Yang J., et al., 2018).

Інгібітор 16 протеази (англ. *protease inhibitor 16*; PI16). М. Shimano та співавтори в оглядовій статті [17] зазначили, що PI16 секретується з культивованих серцевих міоцитів, і його експресія помітно підвищується при серцевій недостатності як у мишей, так і в клінічних зразках.

PI16 діє аутокринним/паракринним чином, пригнічуючи гіпертрофію серця (Frost R. J., Engelhardt S., 2007) [16; 17].

Інтерлейкін-33 (англ. *interleukin-33*; IL-33). М. Shimano та співавтори [17] зазначили, що IL-33 є членом родини IL-1 та лігандом рецептора ST2 (Schmitz J., et al., 2005); IL-33 виробляється переважно серцевими фібробластами, а його експресія та секреція стимулюються механічним напруженням (Kakkar R., et al., 2012; Sanada S., et al., 2007). J. Zhao & L. Pei (2020) з цього приводу роз'яснили, що запальна реакція є одним із найпомітніших процесів, що відбуваються при багатьох формах серцевих захворювань, і включає численні запальні цитокіни.

Серед них синтез та секреція серцевого ІЛ-33 індукується переважно у серцевих фібробластах біомеханічними стимулами, і він паракринним чином активує свій рецептор, *пригнічення туморогенезу-2* (*suppression of tumorigenesis-2*, ST2), який експресується на кардіоміоцитах [16]. М. Shimano та співавтори [17] розглядають ІЛ-33 як медіатор комунікації фібробластів і міоцитів та вказують, що ІЛ-33 здійснює такі регуляторні впливи: 1) активує ядерний фактор-кВ та мітоген-активовані протеїнкінази через ST2, тим самим модулюючи запальні реакції (Schmitz J., et al., 2005; Dinarello C. A., 2005); 2) пригнічує гіпертрофічні реакції, послаблює гіпертрофію серця та фіброз після перевантаження тиском (Sanada S., et al., 2007); 3) послаблює апоптоз кардіоміоцитів та захищає від серцевої дисфункції після інфаркту міокарда через ST2-залежні механізми (Seki K., et al., 2009).

На думку М. Shimano та співавторів [17], ці спостереження вказують на те, що сигнальна вісь ІЛ-33–ST2 являє собою кардіопротекторну паракринну систему між фібробластами та кардіоміоцитами. Водночас автори зауважують, що інтерлейкін-33 сприяє еозинофільному перикардиту та серцевій дисфункції в мишачій моделі аутоімунного міокардиту (Abston E. D., et al., 2012). Автори статті [17] зробили висновок, що, дія ІЛ-33 на серце може бути як захисною, так і шкідливою, залежно від моделі захворювання.

Розчинна ізоформа рецептору пригнічення пухлиногенезу-2 (англ. *soluble suppression of tumorigenesis-2*; sST2) спричиняє антигіпертрофічний та антифіброзний ефект, як про це зазначили в оглядовій статті J. Zhao & L. Pei (2020) [16].

Фактор- α некрозу пухлини (англ. *tumor necrosis factor- α* ; TNF- α). Р. Kleinbongard і співавтори (2011) повідомили про те, що TNF- α відіграє вирішальну роль у патогенезі та прогресуванні ішемічного/реперфузійного пошкодження міокарда та серцевої недостатності. Активація міокардіального TNF- α та рецепторів TNF має амбівалентну роль в ішемічному/реперфузійному пошкодженні міокарда та захисті від нього. Надмірна експресія TNF- α та подальша стимуляція рецептора TNF 1-типу кардіоміоцитів викликають скоротливу дисфункцію, гіпертрофію, фіброз та загибель клітин, тоді як нижча концентрація TNF- α та подальша стимуляція рецептора TNF 2-типу кардіоміоцитів є захисними. Окрім концентрації та підтипу рецептора, дія TNF- α на міокард залежить від тривалості його впливу та його локалізації. Хоча TNF- α є шкідливим під час тривалої ішемії, він відіграє корисну роль у захисному ефекті ішемічного прекодиціонування серця, незалежно від того, чи йдеться про перше, друге або третє вікно захисту, і обидва рецептори TNF беруть участь у захисному каскаді передачі сигналів [33]. Ішемічне прекодиціонування серця – це явище, при якому короткі, нелетальні епізоди ішемії, тобто короткочасні обмеження кровотоку, які не призводять до значних пошкоджень, можуть захистити тканини від подальшої, більш тривалої та небезпечної ішемії. Це схоже на “тренування” органу, яке робить його більш стійким до ішемічного стресу. Існують різні періоди після короткого ішемічного епізоду, коли орган стає захищеним, і ці періоди називають “вікнами”. Отже, роль TNF- α є важливою для захисту незалежно від того, в якому “вікні” проявляється цей захист.

Білок-9, споріднений з фактором некрозу пухлин C1q (англ. *C1q/tumor necrosis factor-related protein-9*; CTRP9) здійснює кардіопротекцію, як про це вказують J. Zhao & L. Pei (2020) [16], посилаючись на дослідження інших авторів (Zhao D., et al., 2018; Zuo A., et al., 2020; Appari M., et al., 2017).

Секретовані завитувато-споріднені білки (англ. *secreted frizzled-related proteins*; Sfrp).

Секретований завитувато-споріднений білок 2 (Sfrp2). M. Shimano та співавтори [17] вказують, що серцевий фібробласт є основним джерелом цього білка, а його вироблення значно підвищується в серці після інфаркту міокарда (Kobayashi K., et al., 2009; He W., et al., 2010), що свідчить про те, що Sfrp2 діє як стрес-індукований білок, що виробляється клітинами серця [17].

Sfrp2 належить до родини Sfrp, які функціонують переважно для зв'язування Wnt-білків та антагонізування їхніх функцій. Sfrp2 захищає кардіоміоцити від апоптозу шляхом пригнічення канонічної Wnt-сигналізації (Zhang Z., et al., 2009), але є дані, що вказують на те, що Sfrp2 також функціонує для модуляції серцевого фіброзу в інфарктному серці незалежно від Wnt-сигналізації (Kobayashi K., et al., 2009). Sfrp2 безпосередньо посилює активність проколагенової С-протеїнази кісткового морфогенного білка 1/толоїд-подібних металопротеїназ, тим самим призводячи до збільшення відкладення колагену. На противагу цьому, інше дослідження показало, що Sfrp2 проявляє двофазний ефект на активність кісткового морфогенного білка 1. Висока доза Sfrp2 пригнічує активність кісткового морфогенного білка 1 *in vitro*, тоді як Sfrp2 у низьких концентраціях збільшує активність кісткового морфогенного білка 1 (He W., et al., 2010) [17].

Wnt-сигналізація – це філогенетично стародавній механізм міжклітинної взаємодії, що регулює розвиток та гомеостаз тканин. Він контролює такі процеси як клітинна проліферація, диференціація, міграція та апоптоз. Wnt-сигналізація відіграє важливу роль у ембріональному розвитку, а також у розвитку та підтримці тканин у дорослому організмі. Wnt-сигнальний шлях – це комплекс процесів, за допомогою яких клітини спілкуються між собою. Він включає в себе зв'язування Wnt-білків із рецепторами на поверхні клітин, що призводить до активації певних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Порушення Wnt-сигналізації може призводити до розвитку злоякісних пухлин та інших захворювань.

Секретований завитувато-споріднений білок 3 (Sfrp3) і секретований завитувато-споріднений білок 4 (Sfrp4). J. Zhao & L. Pei (2020) [16] зазначають, що Sfrp3 так само, як і Sfrp2, є антагоністом Wnt-сигналізації. E. T. Askevold і співавтори (2014) виявили зв'язок між підвищеною експресією Sfrp3 та несприятливим результатом при серцевій недостатності, що свідчить про те, що сам міокард, функція якого порушена, сприяє збільшенню циркулюючого Sfrp3 [34].

H. Schumann та співавтори (2000), досліджуючи роль секретованих завитувато-споріднених білків у виникненні серцевої недостатності, отримали результати, які підтвердили їхню гіпотезу про те, що в міокарді людини, який страждає від недостатності, шлях Wnt/бета-катеніну послаблюється посиленою експресією Sfrp3 та Sfrp4 – двох ендогенних Wnt-антагоністів, що виробляються

в м'язових клітинах серця. Це може сприяти появі схильності до апоптозу перевантаженого міокарда людини [35].

Із цих повідомлень, ми зробили висновок, що роль *секретованих завитувато-споріднених білків* у життєдіяльності серця є неоднозначною і потребує подальших досліджень.

Нейрегулін (англ. *neuregulin*). M. Shimano та співавтори [17] вказали, що нейрегулін експресується в ендотеліальних клітинах серця людини, і його секреція стимулюється у відповідь на ішемію/реперфузію (Hedhli N., et al., 2011). Нейрегулін, отриманий із ендотеліальних клітин, захищає серцеві міоцити від апоптозу, індукованого гіпоксією/реоксигенацією (Hedhli N., et al., 2011). Таким чином, нейрегулін, що виробляється в серці, має паракринну дію та захищає серце від пошкодження, спричиненого ішемією/реперфузією.

Грелін (англ. *ghrelin*). María J. Iglesias та співавтори (2004) за результатами своїх досліджень вперше повідомили, що грелін синтезується та секретується ізольованими кардіоміоцитами мишей та людини, ймовірно, з паракринними/аутокринними ефектами, і може бути задіяний у захисті цих клітин від апоптозу [36]. N. Theodorakis і співавтори (2025) [37] зазначають, що грелін переважно секретується в кровотік клітинами слизової оболонки шлунка, але також вивільняється локально в різних тканинах, включаючи серце та скелетні м'язи. Грелін здійснює свій вплив через клітинні рецептори секреції гормону росту (GHSR), які поширені в багатьох тканинах, включаючи міокард, скелетні м'язи та ендотелій. Завдяки як ендокринним, так і паракринним ефектам грелін має численні фізіологічні функції: регуляцію апетиту, інотропні ефекти, судинорозширювальні властивості, збереження маси скелетних м'язів та метаболічні ефекти (Ghigo E., et al., 2005; Papotti M., et al., 2000). Грелін та гормон гіпоталамусу, що вивільняє гормон росту, є основними стимуляторами секреції гормону росту передньою часткою гіпофіза (Ghigo E., et al., 2005; Papotti M., et al., 2000).

Холецистокінін (англ. *cholecystokinin*). T. Nishikimi та співавтори [19] зазначають, що холецистокінін, пептид кишечника та мозку, експресується на рівні інформаційної РНК та білка у міоцитах передсердь і шлуночків (Goetze J. P., et al., 2018). Jens P. Goetze & Jens F. Rehfeld (2025) зауважують, що експресія холецистокініну в серці є відносно новим відкриттям. Його експресія в кардіоміоцитах суттєво відрізняється від експресії в нейроендокринних клітинах з точки зору посттрансляційної обробки прохолецистокініну. У здоровому серці виробляються лише слідові кількості карбоксиамідованого холецистокініну, що означає обмежений внесок серця в біоактивний пул холецистокініну в кровообігу. Ця різниця гарантує, що фізіологія кишкового холецистокініну не перетинається з експресією серця, хоча локальну роль не можна виключати. Натомість, у серцевій тканині домінує великий проміжний продукт обробки прохолецистокініну. Чи є ця органоспецифічна форма, чи її менші фрагменти, власною біологічно активною речовиною серцевої тканини з можливим впливом на серцево-судинну систему, ще належить дослідити [38].

Апелін (англ. *apelin*) є ендогенним пептидним лігандом для рецептора APJ, який широко експресується в організмі людини [19]. Система апелін/APJ

здійснює різні фізіологічні функції: розширення судин, інотропні ефекти, розвиток серця, контроль гомеостазу рідини та ожиріння.

Апелін, так само як і ангіотензин II, є субстратом для ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2), який розкладає ці пептиди і таким чином зменшує їхню агоністичну активність. Крім того, ендогенний апелін пригнічує ренін-ангіотензинову систему шляхом збільшення активності АПФ2 [39]. Keiji Kuba та співавтори згадують дослідження, в якому було показано, що внутрішньовенне введення апеліну щурам знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск на 10–20% [40]. Апелін має інотропну і кардіопротекторну дію при серцевій недостатності [19].

Отже, апелін, що виробляється в серці, має аутокринну і паракринну дію.

Елабела (англ. *elabela*). Результати досліджень, проведених S. C. Chng та його колегами (2013), показали існування пептидного гормону елабела, який разом із рецептором апеліну утворює важливу сигнальну вісь для раннього розвитку серцево-судинної системи [41]. Peiran Yang і співавтори (2015) [42] вказують на те, що елабела: сприяв ангіогенезу та індукував вазодилатацію в аорті миші (Wang Z., et al., 2015); послаблював пресорний ефект, індукований ангіотензином II, у мишей *in vivo* (Yang P., et al., 2014).

Keiji Kuba та співавтори (2019) [40], оглядаючи наукові публікації, вказують, що елабела: 1) у серці дорослих щурів зв'язується з рецептором апеліну та підвищує скоротливість серця; 2) відіграє кардіопротекторну роль залежно від рецептору апеліну при серцевій недостатності, спричиненій перевантаженням тиском; 3) антагонізує пошкодження серця, викликані ангіотензином II; 4) вірогідно є фізіологічно важливим для плацентарного ангіогенезу; 5) відіграє вирішальну роль у розвитку серця та диференціації ендодерми; 6) експресується позаклітинно автономно, стимулюючи рухливість клітин мезодерми, що пов'язано з нодальною сигналізацією; 7) активує міграцію ангіобластів до середньої лінії при формуванні дорсальної аорти; 8) знижує артеріальний тиск; 9) збільшує силу скорочень серцевого м'яза; 10) здійснює кардіопротекторну дію, пригнічуючи активність ренін-ангіотензинової системи шляхом зниження рівнів експресії транскрипційного фактора FoxM1 та ангіотензинперетворювального ферменту, – механізмом, відмінним від пригнічення ренін-ангіотензинової системи апеліном.

Серцева ренін-ангіотензинова система (англ. *renin-angiotensin system*; RAS). Klaus Lindpaintner & Detlev Ganten (1991) [21], а потім David E. Dostal, Kenneth M. Baker (1999) [22] зробили огляди наукових досліджень і розглянули докази наявності в серці функціональної серцевої RAS. Зокрема, D. E. Dostal & K. M. Baker (1999) зазначили, що зроблений ними огляд надає суттєві молекулярні та біохімічні докази наявності RAS у серці. Усі компоненти RAS та рецепторів ангіотензину II (AT₁ та AT₂) були ідентифіковані в серцевій тканині. Синтез та диференціальні регуляторні реакції компонентів RAS на фізіологічні та фармакологічні збурення свідчать про функціональність серцевої RAS. Дія серцевої RAS набагато ширша, ніж вважалося спочатку, і охоплює регуляцію/модуляцію функції серця та коронарних судин, апоптоз, запалення, метаболізм, а також ріст і ремоделювання серця. Однак, – зауважили автори, –

розрізнення локальних та циркулюючих компонентів RAS є серйозною проблемою для визначення її ролі у функції серця [22, с. 648].

Релаксин (англ. *relaxin*) здебільшого виробляється в жовтому тілі та плаценті ссавців, проте він також може вироблятися іншими тканинами, включаючи мозок, серце та нирки (Bathgate R. A., et al., 2013), про що сказано у статті [23]. У людей було продемонстровано, що релаксин експресується в тканині передсердь і шлуночків серця (Dschietzig et al., 2001), як зазначили у своїй статті S. Feijóo-Bandín і співавтори (2017) [24].

Пептидний гормон релаксин традиційно пов'язують із материнською адаптацією серцево-судинної системи протягом першого триместру вагітності [23]. Зараз визнано, що релаксин має плейотропні ефекти, включаючи розширення судин, антифіброзний, ангиогенний (сприяє утворенню нових кровоносних судин), антиапоптозичний (запобігає загибелі клітин) та протизапальний ефекти як у чоловіків, так і у жінок. Релаксин здійснює ці ефекти, зв'язуючись зі спорідненим рецептором та активуючи різноманітні сигнальні шляхи, включаючи циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) та мітоген-активовані протеїнкінази (MAPKs), а також змінюючи експресію генів трансформуючого фактору росту бета (TGF- β), матричних металопротеїназ (MMPs), ангиогенних факторів росту та рецепторів ендотеліну [43].

Окситоцин (англ. *oxytocin*). Нині відомо, що окситоцин виробляють: супраоптичне і паравентрикулярне ядра гіпоталамуса [26], внутрішньосерцеві нейрони, тканини серця, включаючи кардіоміоцити передсердь і шлуночків та фібробласти [25]. M. Jankowski та співавтори (1998) [25] експериментально встановили, що окситоцин, який виробляється клітинами серця, секретується в кровоносне русло. Отже, окситоцин серцевого походження може діяти дистантно як ендокринний гормон.

Ендокринні регуляторні впливи окситоцину достатньо описані у відповідній науковій і навчальній літературі. Крім того, описано серцево-судинну активність окситоцину, яка включає: 1) зниження артеріального тиску; 2) зменшення сили і частоти серцевих скорочень; 3) парасимпатичну нейромодуляцію; 4) розширення судин; 5) протизапальну дію; 6) антиоксидантну дію; 7) метаболічні ефекти. Ці результати опосередковуються, принаймні частково, стимуляцією кардіопротекторних медіаторів, таких як оксид азоту та передсердний натрійуретичний пептид (ANP). Крім того, окситоцин має здатність генерувати кардіоміоцити з різних типів стовбурових клітин, включаючи ті стовбурові клітини, що вже є безпосередньо в серці. Мезенхімальні клітини (ще один тип універсальних клітин, які можуть перетворюватися на різні типи тканин), під впливом окситоцину стають більш живучими: вони гірше піддаються запрограмованій клітинній смерті (апоптозу), тобто не так легко самознищуються. Більше того, вони починають набувати властивостей ендотеліальних клітин, які утворюють внутрішню оболонку кровоносних судин. Окситоцин збільшує поглинання глюкози в культивованих кардіоміоцитах новонароджених і дорослих щурів у нормальних, гіпоксичних та навіть інсулінорезистентних умовах. В патологічних станах окситоцин має

протизапальні та кардіопротекторні властивості, а також покращує судинні та метаболічні функції [45]. Окситоцин бере участь у диференціації стовбурових клітин у серцеві лінії та стимулює диференціацію ендотеліальних і гладком'язових клітин, сприяючи ангиогенезу [46].

Отже, окситоцин, що виробляється в серці, має ендокринну, аутокринну і паракринну дію.

Для підсумку зробленого огляду є доречними слова Toshio Nishikimi та Johji Kato: «Протягом тривалого часу серце вважалося органом, який перекачує кров по всьому тілу. Однак відкриття ANP також показало, що серце має властивість ендокринного органу, і подальші дослідження виявили, що серце секретує багато серцевих пептидів. Таким чином, серце ссавців на сьогоднішній день є усталеним ендокринним органом, який секретує різноманітні серцеві пептиди. Серце не тільки секретує різні серцеві пептиди, але й є органом-мішенню, що експресує рецептори для цих серцевих пептидів. Було з'ясовано, що ці серцеві пептиди відіграють важливу роль у патофізіології серцевої недостатності, і деякі з них дійсно були застосовані клінічно. Крім того, досі повідомляється про нові результати дослідження серцевих пептидів» [19, с. 2]. Дійсно, вже коли ця наша стаття була майже завершена, ми знайшли відомості про те, що у відповідь на гіпоксію кардіоміоцити вивільняють у навколоклітинний простір такі паракринні фактори, як: *аденозин*, що викликає розслаблення гладком'язових клітин судин та, як наслідок, розширення судин (Winegrad S, et al., 1999), а також сприяє ангиогенезу шляхом стимуляції синтезу інформаційної РНК *фактора росту судинного ендотелію* (Takagi H, et al., 1996), який теж вивільняється у позаклітинний простір [47].

Зовсім нещодавно з'явилася стаття M. G. Sen та співавторів (2025) [48], в якій сказано, що крім класичного секреторного шляху, яким у кров вивільняються натрійуретичні пептиди та інші досліджені раніше гормони серця, кардіоміоцити використовують і кілька неklasичних шляхів секреції біологічно активних речовин. Одним із таких шляхів є *екзосоми* або *позаклітинні везикули*, які можуть бути навантажені різним вмістом (нуклеїновими кислотами, білками або ліпідами) залежно від поточного ситуаційного контексту факторів, що впливають на клітини серця (гіпоксія, високий рівень глюкози, ліки тощо). Позаклітинні везикули, що вивільняються серцевими клітинами, спроможні впливати на інші клітини серця, а також на клітини периферичних тканин, а зміни у вантажі позаклітинних везикул можуть викликати захисні або шкідливі сигнальні каскади (Femmino et al., 2020; Gabisonia et al., 2022; Saheera et al., 2021). Наприклад, у мембранозв'язаних везикулах, які називаються екзосомами, вивільняються з кардіоміоцитів *білки теплового шоку* (англ. *heat shock proteins* (HSPs)), такі як HSP20 (Wang et al., 2016; Zhang et al., 2012) та HSP60 (Gupta & Knowlton, 2007; Malik et al., 2013). Деякі білки виділяються у позаклітинний простір через мікроевезикули, які відбруньковуються зовні від плазматичної мембрани, зокрема: *галектин 1*, *галектин 3* (Cooper & Barondes, 1990; Mansour et al., 2022; Mehul & Hughes, 1997; Popa et al., 2018; Sato et al., 1993) та *трансглутамінази* (зокрема *трансглутаміназа-2*) (Al-U'datt et al., 2022; Sane et al., 2007; Wang & Griffin, 2012; Wang et al., 2018). Крім місцевих регуляторних

впливів у тканинах серця, позаклітинні везикули відіграють важливу роль у забезпеченні перехресного зв'язку між серцем та іншими органами. Цим секреторним шляхом через кровообіг від серця до інших органів, у тому числі й до головного мозку, можуть доставлятися біологічно активні речовини, для яких раніше була відома тільки аутокринна/паракринна дія, наприклад – мікроРНК-1 (Duan et al., 2018; Ma et al., 2015; Sun et al., 2018), білок-9, споріднений з фактором некрозу пухлин C1q (CTRP9), мікроРНК-15b-5p (Dewey et al., 2016; Pantaleão et al., 2024), аналог 1 фолістатину (Fstl1) [48].

Висновки. Розглянуті у статті наукові дані свідчать про те, що клітини серця виробляють і секретують досить багато різноманітних гормонів. Більшість із них мають аутокринну/паракринну дію, спричиняючи місцеві адаптаційні та захисні регуляторні ефекти в тканинах серця. Деякі гормони, що виробляються клітинами серця, секретуються в кров і проявляють ендокринну дію – спричиняють системні регуляторні ефекти, дистантно впливаючи на інші органи і системи організму. Це означає, що серце має добре розвинені механізми місцевої гуморальної саморегуляції, а також є важливим центром ендокринної регуляторної системи організму.

Згідно розглянутих наукових даних, ендокринна дія добре задокументована для таких гормонів серця, як: атріальний натрійуретичний пептид (ANP), мозковий натрійуретичний пептид (BNP), натрійуретичний пептид С-типу (CNP), фактор-15 диференціації росту (GDF-15), міостатин. Ендокринний вплив на інші органи також засвідчений для таких біологічно активних речовин серцевого походження, як: мікроРНК-1; білок-9, споріднений з фактором некрозу пухлин C1q; мікроРНК-15b-5p; аналог 1 фолістатину. Інші гормони – адреномедулін і N-кінцевий 20 пептид проадреномедуліну (PAMP), окситоцин, релаксин, грелін, холецистокінін, компоненти ренін-ангіотензинзинової системи – виробляються клітинами серця, а також виробляються і секретуються в кров іншими органами та проявляють дистантні впливи. Щодо цих гормонів у науковій літературі поки немає чіткого висновку про те, який внесок у їхні ендокринні ефекти робить серце. Необхідні більш поглиблені дослідження цього питання.

Перспективи подальших досліджень ми бачимо, зокрема, в тому, щоб зробити більш детальні огляди про гормони серця з ендокринною дією, а також про вплив гормонів серця на нервову систему і психічні функції.

Література

1. 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 Sciences*. 1981. Vol. 28, Issue 1. P. 89–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90370-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90370-2).
2. de Bold A. J. Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2011. Vol. 89, Issue 8. P. 527–531. DOI: <https://doi.org/10.1139/y11-019>.
3. Фізіологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / В. Г. Шевчук, В. М. Мороз, С. М. Белан та ін.; за редакцією В. Г. Шевчука. Вінниця: Нова Книга, 2012. 448 с. URL: <https://chmnu.edu.ua/wp-content/uploads/2016/07/za-red.-V.G.Shevchuka-Fiziologiya.pdf> (дата звернення: 06.07.2025).

4. Грицуляк Б. В., Грицуляк В. Б. *Анатомія і фізіологія людини: навчальний посібник*. Івано-Франківськ, 2021. 135 с. URL: <https://surl.li/tttama> (дата звернення: 06.07.2025).
5. *Фізіологія людини: навч. посіб. Вид. 2-ге, доп.* / Є. О. Яремко, Л. С. Вовканич, Д. І. Бергтраум та ін. Львів: ЛДУФК, 2013. 208 с. URL: <http://library.megu.edu.ua:8180/jspui/handle/123456789/3073> (дата звернення: 06.07.2025).
6. Коц С. М., Коц В. П. *Фізіологія людини: навчальний посібник*. Харків: ХНПУ, 2022. 380 с. URL: <https://dspace.hnpu.edu.ua/handle/123456789/13020> (дата звернення: 06.07.2025).
7. Васьковець Л. А. *Фізіологія людини: консп. лекц. для студ. спец. 263 – Цивільна безпека, освітня програма – Охорона праці. Ч. 1*. Харків: НТУ «ХПІ», 2024. 291 с. URL: <https://files.znu.edu.ua/files/Bibliobooks/Inshi81/0061402.pdf> (дата звернення: 06.07.2025).
8. Дуган О. М., Яловенко О. І. *Фізіологія людини: підручник*. Київ: КПІ імені Ігоря Сікорського, Видавництво «Політехніка», 2024. 588 с. URL: <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/67517> (дата звернення: 06.07.2025).
9. Соколенко В. М., Весніна Л. Е., Шарлай Н. М., Шевченко К. В., Юдіна К. Є. *Фізіологія людини та тварин: навч. посіб. Ч. 1*. Полтава: ПП «Астроя», 2024. 224 с. URL: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/23423> (дата звернення: 06.07.2025).
10. Ергард Н. М. Діагностичне значення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) для оцінки тривалості антемортального періоду при травмі у судово-медичній практиці. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Том 3, № 4. С. 25–27. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2018_3_4_6 (дата звернення: 06.07.2025).
11. Зоз В. І., Малик Н. В. Роль N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду в діагностиці кардіальної патології. *Сучасні питання лабораторної медицини: матеріали п'ятої міжвузівської науково-практичної конференції для молодих вчених, студентів та лікарів-інтернів (Харків, 13 листопада 2019) / ХНМУ*. Харків, 2019. С. 16–17. URL: <https://hero.knmu.edu.ua/handle/123456789/24950> (дата звернення: 06.07.2025).
12. Дунаєва І. Натрійуретичний пептид: діагностичне, прогностичне та клінічне значення у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією та ожирінням. *Проблеми ендокринної патології*. 2024. Вип. 81 (1). С. 7–14. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.1.01>.
13. Лисаченко О. Д. Ендокринна функція кардіоміоцитів передсердь шурів при різних функціональних станах організму. *Світ медицини та біології*. 2005. № 1. С. 22–26. URL: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/7934> (дата звернення: 06.07.2025).
14. Пикалюк В. С., Слободян О. М., Антонюк О. П., Лавренюк В. Є., Апончук Л. С. Морфологічні аспекти ендокринної функції серця. *Вісник проблем біології і медицини*. Полтава. 2024. Вип. 2 (173), (додаток). С. 39–41. DOI: <https://doi.org/10.29254/2523-4110-2024-2-173/addition-39-41>.
15. Мінцер О. П., Заліський В. М., Болгов М. Ю. Гормони серця: біомедичні дослідження дистантних, паракринних і аутокринних взаємодій. *Медична інформатика та інженерія*. 2020. Вип. 3. С. 4–17. DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2020.3.11603>.
16. Zhao J., Pei L. Cardiac endocrinology: heart-derived hormones in physiology and disease. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020. Vol. 5, No. 9. P. 949–960. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.05.007>.
17. Shimano M., Ouchi N., Walsh K. Cardiokines. *Circulation*. American Heart Association, 2012. Vol. 126, Issue 21. P. e327–e332. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.150656>.
18. Ogawa T., de Bold A. J. The heart as an endocrine organ. *Endocrine Connections*. 2014. Vol. 3, Issue 2. P. R31–R44. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-14-0012>.
19. Nishikimi T., Kato J. Cardiac Peptides – Current Physiology, Pathophysiology, Biochemistry, Molecular Biology, and Clinical Application. *Biology*. 2022. Vol. 11, No. 2. Article 330. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11020330>.
20. Dzau V. J. Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects. *The American Journal of Medicine*. 1988. Vol. 84, Issue 3, Supplement 1. P. 22–27. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90201-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90201-X).

21. Lindpaintner K., Ganten D. The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circulation Research*. American Heart Association, 1991. Vol. 68, Issue 4. P. 905–921. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.68.4.905>.
22. Dostal D. E., Baker K. M. The Cardiac Renin-Angiotensin System. *Circulation Research*. American Heart Association, 1999. Vol. 85, Issue 7. P. 643–650. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.7.643>.
23. Raleigh J. M. V., Toldo S., Das A., Abbate A., Salloum F. N. Relaxin' the Heart: A Novel Therapeutic Modality. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2015. Vol. 21, Issue 4. P. 353–362. DOI: <https://doi.org/10.1177/1074248415617851>.
24. Feijóo-Bandín S., Aragón-Herrera A., Rodríguez-Penas D., Portolés M., Roselló-Lletí E., Rivera M., et al. Relaxin-2 in Cardiometabolic Diseases: Mechanisms of Action and Future Perspectives. *Frontiers in Physiology*. 2017. Vol. 8. Article 599. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00599>.
25. Jankowski M., Hajjar F., Kawas S. A., Mukaddam-Daher S., Hoffman G., McCann S. M., Gutkowska J. Rat heart: A site of oxytocin production and action. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998. Vol. 95, Issue 24. P. 14558-14563. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14558>.
26. Camerino C. The Long Way of Oxytocin from the Uterus to the Heart in 70 Years from Its Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, Issue 3. Article 2556. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032556>.
27. Гаврилькевич В. К. Ендокринна активність серця: історія відкриття. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»): журнал*. 2025. № 7 (53). С. 1878–1896. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-7\(53\)-1878-1896](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-7(53)-1878-1896).
28. Haendler B., Hechler U., Schleuning W. D. Molecular cloning of human endothelin (ET) receptors ETA and ETB. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1992. Vol. 20 (Suppl. 12). P. S1–S4. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005344-199204002-00002>.
29. Zhao X. S., Pan W., Bekerajian R., Shohet R. V. Endogenous endothelin-1 is required for cardiomyocyte survival in vivo. *Circulation*. 2006. Vol. 114, Issue 8. P. 830–837. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577288>.
30. Schultz J. el J., Witt S. A., Glascock B. J., Nieman M. L., Reiser P. J., Nix S. L., Kimball T. R., Doetschman T. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *The Journal of clinical investigation*. 2002. Vol. 109, Issue 6. P. 787–796. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI14190>.
31. Xu J., Kimball T. R., Lorenz J. N., Brown D. A., Bauskin A. R., Klevitsky R., Hewett T. E., et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circulation research*. 2006. Vol. 98, Issue 3. P. 342–350. URL: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0>.
32. Oshima Y., Ouchi N., Shimano M., Pimentel D. R., Papanicolaou K. N., Panse K. D., Tsuchida K., Lara-Pezzi E., Lee S.-J., Walsh K. Activin A and Follistatin-Like 3 Determine the Susceptibility of Heart to Ischemic Injury. *Circulation*. American Heart Association, 2009. Vol. 120, Number 16. P. 1606–1615. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872200>.
33. Kleinbongard P., Schulz R., Heusch G. TNF α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart failure reviews*. 2011. Vol. 16, Issue 1. P. 49–69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9180-8>.
34. Askevold E. T., Aukrust P., Nymo S. H., Lunde I. G., Kaasbøll O. J., Aakhus S., Florholmen G., et al. The cardiokine secreted Frizzled-related protein 3, a modulator of Wnt signalling, in clinical and experimental heart failure. *Journal of internal medicine*. 2014. Vol. 275, Issue 6. P. 621–630. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12175>.
35. Schumann H., Holtz J., Zerkowski H. R., Hatzfeld M. Expression of secreted frizzled related proteins 3 and 4 in human ventricular myocardium correlates with apoptosis related gene expression. *Cardiovascular research*. 2000. Vol. 45, Issue 3. P. 720–728. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00376-4](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00376-4).

36. Iglesias M. J., Piñeiro R., Blanco M., Gallego R., Diéguez C., Gualillo O., González-Juanatey José R., Lago F. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*. June 2004. Vol. 62, Issue 3, P. 481–488, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.01.024>.
37. Theodorakis N., Feretzakis G., Kreouzi M., Anagnostou D., Hitas C., Verykios V. S., Nikolaou M. Ghrelin: An Emerging Therapy for Heart Failure. *Clinical Endocrinology*. 2025. Vol. 102. P. 403–412. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.15196>.
38. Goetze J. P., Rehfeld J. F. Chapter 17 – Cholecystokinin in cardiac myocytes. Editor(s): Ch. Feinle-Bisset, J. F. Rehfeld. *Molecular Mediators in Health and Disease: How Cells Communicate. Cholecystokinin*. Academic Press, 2025, P. 423–438. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-23720-1.00017-4>.
39. Sato T., Suzuki T., Watanabe H., Kadowaki A., Fukamizu A., Liu P.P., Kimura A., et al. Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts. *The Journal of clinical investigation*. 2013. Vol. 123, Issue 12. P. 5203–5211. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI69608>.
40. Kuba K., Sato T., Imai Y., Yamaguchi T. Apelin and Elabela/Toddler; double ligands for APJ/Apelin receptor in heart development, physiology, and pathology. *Peptides*. 2019. Vol. 111. P. 62–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.04.011>.
41. Chng S. C., Ho L., Tian J., Reversade B. ELABELA: A Hormone Essential for Heart Development Signals via the Apelin Receptor. *Developmental Cell*. 2013. Vol. 27, Issue 6. P. 672–680, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.11.002>.
42. Yang P., Maguire J. J., Davenport A. P. Apelin, Elabela/Toddler, and biased agonists as novel therapeutic agents in the cardiovascular system. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015. Vol. 36, Issue 9. P. 560–567. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.06.002>.
43. Sarwar M., Du X.-J., Dschietzig Th. B., Summers R. J. The actions of relaxin on the human cardiovascular system. *British Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 174. P. 933–949. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5406304/pdf/BPH-174-933.pdf> (last accessed: 04.07.2025).
44. Camerino C. The Long Way of Oxytocin from the Uterus to the Heart in 70 Years from Its Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, Issue 3. Article 2556. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032556>.
45. Gutkowska J., Jankowski M. Oxytocin Revisited: Its Role in Cardiovascular Regulation. *Journal of Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 24. P. 599–608. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02235.x>.
46. Tsingotjidou A. S. Oxytocin: A Multi-Functional Biomolecule with Potential Actions in Dysfunctional Conditions; From Animal Studies and Beyond. *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, Issue 11. Article 1603. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12111603>.
47. Doroudgar Sh., Glembotski Ch. C. Chapter 10 – Communication in the Heart: Cardiokines as Mediators of a Molecular Social Network. *Muscle*. Editor(s): J. A. Hill, E. N. Olson. Academic Press, 2012, P. 127–139. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381510-1.00010-7>.
48. Sen M. G., Chooi R., McMullen J. R. Heart-derived factors and organ cross-talk in settings of health and disease: new knowledge and clinical opportunities for multimorbidity. *The Journal of Physiology*. 31 January 2025. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP287400>.

References

1. de Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T., & Sonnenberg, H. (1981). A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sciences*, 28(1), 89–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90370-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90370-2).
2. de Bold, A. J. (2011). Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 89(8), 527–531. DOI: <https://doi.org/10.1139/y11-019>.
3. Физиологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів [Physiology: a textbook for students of higher medical educational institutions] / V. H. Shevchuk, V. M. Moroz, S. M. Bielan, et al.; V. H. Shevchuka (ed.). (2012). Vinnytsia, Ukraine: Nova Knyha,

448 p. URL: <https://chmnu.edu.ua/wp-content/uploads/2016/07/za-red.-V.G.Shevchuka-Fiziologiya.pdf> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

4. Hrytsuliak, B. V., & Hrytsuliak, V. B. (2021). *Anatomiia i fiziolohiia liudyny: navchalnyi posibnyk* [Human anatomy and physiology: a textbook]. Ivano-Frankivsk, Ukraine, 135 p. URL: <https://surl.li/tttama> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

5. *Fiziolohiia liudyny: navchalnyi posibnyk* [Human physiology: a textbook]. 2nd ed., suppl. / Ye. O. Yaremko, L. S. Vovkanych, D. I. Berhtraum, et al. (2013). Lviv, Ukraine, 208 p. URL: <http://library.megu.edu.ua:8180/jspui/handle/123456789/3073> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

6. Kots, S. M., & Kots, V. P. (2022). *Fiziolohiia liudyny: navchalnyi posibnyk* [Human physiology: a textbook]. Kharkiv, Ukraine: KhNPU, 380 p. URL: <https://dspace.hnpu.edu.ua/handle/123456789/13020> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

7. Vaskovets, L. A. (2024). *Fiziolohiia liudyny: konspekt lektsii dlia studentiv spetsialnosti 263 – Tsyvilna bezpeka, osvitalia prohrama – Okhorona pratsi. Chastyna 1* [Human Physiology: lecture notes for students of specialty 263 – Civil Security, educational program – Occupational Safety. Part 1]. Kharkiv, 291 p. URL: <https://files.znu.edu.ua/files/Bibliobooks/Inshi81/0061402.pdf> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

8. Duhan, O. M., & Yalovenko, O. I. (2024). *Fiziolohiia liudyny: pidruchnyk* [Human physiology: a textbook]. Kyiv, Ukraine: KPI imeni Ihoria Sikorskoho, Vydavnytstvo «Politehnika», 588 p. URL: <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/67517> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

9. Sokolenko V. M., Vesnina L. E., Sharlai N. M., Shevchenko K. V., Yudina K. Ye. (2024). *Fiziolohiia liudyny ta tvaryn: navchalnyi posibnyk. Chastyna 1* [Human and animal physiology: a textbook. Part 1]. Poltava, Ukraine, 224 p. URL: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/23423> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

10. Erhard, N. M. (2018). *Diahnostychnie znachennia mozkovoho natriiuretychnoho peptydu (BNP) dlia otsinky tryvalosti antemortalnoho periodu pry travmi u sudovo-medychnii praktytsi* [Diagnostic value of brain natriuretic peptide (BNP) for assessing the duration of the antemortem period in trauma in forensic practice]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 3(4), 25–27. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2018_3_4_6 (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

11. Zoz, V. I., & Malyk, N. V. (2019). *Rol N-kintsevoho frahmentu mozkovoho natriiuretychnoho peptydu v diahnozytsi kardialnoi patolohii* [The role of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiac pathology]. *Suchasni pytannia laboratornoi medytsyny: materialy piatoi mizhvuzivskoi naukovo-praktychnoi konferentsii dlia molodykh vchenykh, studentiv ta likariv-interniv (Kharkiv, 13 lystopada 2019) – Current issues of laboratory medicine: materials of the fifth interuniversity scientific and practical conference for young scientists, students and interns (Kharkiv, November 13, 2019) / KhNMU. Kharkiv*, 16–17. URL: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/24950> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

12. Dunaieva, I. (2024). *Natriiuretychnyi peptyd: diahnostychnie, prohnostychnie ta klinichne znachennia u patsientiv z tsukrovym diabetom 2 typu, arterialnoiu hipertenziiu ta ozhyrinniam* [Natriuretic peptide: diagnostic, prognostic and clinical significance in patients with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and obesity]. *Problemy endokrynnoi patolohii – Problems of endocrine pathology*, 81(1), 7–14. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.1.01> [in Ukrainian].

13. Lysachenko, O. D. (2005). *Endokrynna funktsiia kardiomiotsytiv peredserd shchuriv pry riznykh funktsionalnykh stanakh orhanizmu* [Endocrine function of rat atrial cardiomyocytes in different functional states of the organism]. *Svit medytsyny ta biolohii – World of Medicine and Biology*, 1, 22–26. URL: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/7934> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

14. Pykaliuk, V. S., Slobodian, O. M., Antoniuk, O. P., Lavreniuk, V. Ye., & Aponchuk, L. S. (2024). *Morfolohichni aspekty endokrynnoi funktsii sertsia* [Morphological aspects of the endocrine function of the heart]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine. Poltava*, 2(173), (supplement), 39–41. DOI: <https://doi.org/10.29254/2523-4110-2024-2-173/addition-39-41> [in Ukrainian].

15. Mintser, O. P., Zaliskyi, V. M., & Bolhov, M. Yu. (2020). Hormony sertsia: biomedychni doslidzhennia dystantnykh, parakrynykh i autokrynykh vzaiemodii [Heart hormones: biomedical studies of distant, paracrine and autocrine interactions]. *Medychna informatyka ta inzheneriia – Medical Informatics and Engineering*, 3, 4–17. DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2020.3.11603>.
16. Zhao J., Pei L. Cardiac endocrinology: heart-derived hormones in physiology and disease. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020. Vol. 5, No. 9. P. 949–960. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.05.007>.
17. Shimano M., Ouchi N., Walsh K. Cardiokines. *Circulation*. American Heart Association, 2012. Vol. 126, Issue 21. P. e327–e332. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.150656>.
18. Ogawa T., de Bold A. J. The heart as an endocrine organ. *Endocrine Connections*. 2014. Vol. 3, Issue 2. P. R31–R44. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-14-0012>.
19. Nishikimi T., Kato J. Cardiac Peptides – Current Physiology, Pathophysiology, Biochemistry, Molecular Biology, and Clinical Application. *Biology*. 2022. Vol. 11, No. 2. Article 330. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11020330>.
20. Dzau V. J. Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects. *The American Journal of Medicine*. 1988. Vol. 84, Issue 3, Supplement 1. P. 22–27. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90201-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90201-X).
21. Lindpaintner K., Ganten D. The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circulation Research*. American Heart Association, 1991. Vol. 68, Issue 4. P. 905–921. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.68.4.905>.
22. Dostal D. E., Baker K. M. The Cardiac Renin-Angiotensin System. *Circulation Research*. American Heart Association, 1999. Vol. 85, Issue 7. P. 643–650. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.7.643>.
23. Raleigh J. M. V., Toldo S., Das A., Abbate A., Salloum F. N. Relaxin' the Heart: A Novel Therapeutic Modality. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2015. Vol. 21, Issue 4. P. 353–362. DOI: <https://doi.org/10.1177/1074248415617851>.
24. Feijóo-Bandín S., Aragón-Herrera A., Rodríguez-Penas D., Portolés M., Roselló-Lletí E., Rivera M., et al. Relaxin-2 in Cardiometabolic Diseases: Mechanisms of Action and Future Perspectives. *Frontiers in Physiology*. 2017. Vol. 8. Article 599. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00599>.
25. Jankowski M., Hajjar F., Kawas S. A., Mukaddam-Daher S., Hoffman G., McCann S. M., Gutkowska J. Rat heart: A site of oxytocin production and action. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998. Vol. 95, Issue 24. P. 14558–14563. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14558>.
26. Camerino C. The Long Way of Oxytocin from the Uterus to the Heart in 70 Years from Its Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, Issue 3. Article 2556. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032556>.
27. Havrylkevych, V. K. (2025). Endokrynnia aktyvnist sertsia: istoriia vidkryttia [Endocrine activity of the heart: history of discovery]. *Perspektyvy ta innovatsii nauky (Seriia «Pedagogika», Seriiia «Psykhohiia», Seriiia «Medytsyna») – Perspectives and innovations of science (Series «Pedagogy», Series «Psychology», Series «Medicine»)*, 7(53), 1878–1896. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-7\(53\)-1878-1896](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-7(53)-1878-1896).
28. Haendler, B., Hechler, U., & Schleuning, W. D. (1992). Molecular cloning of human endothelin (ET) receptors ETA and ETB. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 20(Suppl 12), S1–S4. <https://doi.org/10.1097/00005344-199204002-00002>.
29. Zhao, X. S., Pan, W., Bekeradjian, R., & Shohet, R. V. (2006). Endogenous endothelin-1 is required for cardiomyocyte survival in vivo. *Circulation*, 114(8), 830–837. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577288>.
30. Schultz, J. el J., Witt, S. A., Glascock, B. J., Nieman, M. L., Reiser, P. J., Nix, S. L., Kimball, T. R., & Doetschman, T. (2002). TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *The Journal of clinical investigation*, 109(6), 787–796. <https://doi.org/10.1172/JCI14190>.

31. Xu, J., Kimball, T. R., Lorenz, J. N., Brown, D. A., Bauskin, A. R., Klevitsky, R., Hewett, T. E., Breit, S. N., & Molkentin, J. D. (2006). GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circulation research*, *98*(3), 342–350. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0>.
32. Oshima, Y., Ouchi, N., Shimano, M., Pimentel, D. R., Papanicolaou, K. N., Panse, K. D., Tsuchida, K., et al. (2009). Activin A and Follistatin-Like 3 Determine the Susceptibility of Heart to Ischemic Injury. *Circulation*. American Heart Association, Vol. 120, Number 16. P. 1606–1615. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872200>.
33. Kleinbongard, P., Schulz, R., & Heusch, G. (2011). TNF α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart failure reviews*, *16*(1), 49–69. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9180-8>.
34. Askevold, E. T., Aukrust, P., Nymo, S. H., Lunde, I. G., Kaasbøll, O. J., Aakhus, S., Florholmen, G., et al. (2014). The cardiokine secreted Frizzled-related protein 3, a modulator of Wnt signalling, in clinical and experimental heart failure. *Journal of internal medicine*, *275*(6), 621–630. <https://doi.org/10.1111/joim.12175>.
35. Schumann, H., Holtz, J., Zerkowski, H. R., & Hatzfeld, M. (2000). Expression of secreted frizzled related proteins 3 and 4 in human ventricular myocardium correlates with apoptosis related gene expression. *Cardiovascular research*, *45*(3), 720–728. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00376-4](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00376-4).
36. Iglesias, M. J., Piñeiro, R., Blanco, M., Gallego, R., Diéguez, C., Gualillo, O., González-Juanatey, J. R., & Lago, F. (2004). Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*, Vol. 62, Issue 3, Pages 481–488, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.01.024>
37. Theodorakis, N., Feretzakis, G., Kreouzi, M., Anagnostou, D., Hitas, C., Verykios, V. S. & Nikolaou, M. (2025). Ghrelin: An Emerging Therapy for Heart Failure. *Clinical Endocrinology*, *102*, 403–412. <https://doi.org/10.1111/cen.15196>.
38. Goetze, J. P., & Rehfeld, J. F. (2025). Chapter 17 – Cholecystokinin in cardiac myocytes. Editor(s): Ch. Feinle-Bisset, J. F. Rehfeld. In: *Molecular Mediators in Health and Disease: How Cells Communicate. Cholecystokinin*, Academic Press, 423–438, <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-23720-1.00017-4>.
39. Sato, T., Suzuki, T., Watanabe, H., Kadowaki, A., Fukamizu, A., Liu, P. P., Kimura, A., et al. (2013). Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts. *The Journal of clinical investigation*, *123*(12), 5203–5211. <https://doi.org/10.1172/JCI69608>.
40. Kuba, K., Sato, T., Imai, Y., & Yamaguchi, T. (2019). Apelin and Elabela/Toddler; double ligands for APJ/Apelin receptor in heart development, physiology, and pathology. *Peptides*, *111*, 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.04.011>.
41. Chng, S. C., Ho L., Tian, J., & Reversade, B. (2013). ELABELA: A Hormone Essential for Heart Development Signals via the Apelin Receptor. *Developmental Cell*, *27*(6), 672–680. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.11.002>.
42. Yang, P., Maguire, J. J., & Davenport, A. P. Apelin, Elabela/Toddler, and biased agonists as novel therapeutic agents in the cardiovascular system. *Trends in Pharmacological Sciences*, *36*(9), 2015, 560–567. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.06.002>.
43. Sarwar, M., Du, X.-J., Dschietzig, Th. B., & Summers, R. J. (2017). The actions of relaxin on the human cardiovascular system. *British Journal of Pharmacology*, *174*, 933–949. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5406304/pdf/BPH-174-933.pdf> (accessed: 04.07.2025).
44. Camerino, C. (2023). The Long Way of Oxytocin from the Uterus to the Heart in 70 Years from Its Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(3), 2556. <https://doi.org/10.3390/ijms24032556>
45. Gutkowska, J. & Jankowski, M. (2012). Oxytocin Revisited: Its Role in Cardiovascular Regulation. *Journal of Neuroendocrinology*, *24*, 599–608. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02235.x>.

46. Tsingotjidou, A. S. (2022). Oxytocin: A Multi-Functional Biomolecule with Potential Actions in Dysfunctional Conditions; From Animal Studies and Beyond. *Biomolecules*, 12, 1603. <https://doi.org/10.3390/biom12111603>.
47. Doroudgar Sh., & Glembotski Ch. C. Chapter 10 – Communication in the Heart: Cardiokines as Mediators of a Molecular Social Network. *Muscle*. Editor(s): J. A. Hill, E. N. Olson. Academic Press, 2012, Pages 127-139, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381510-1.00010-7>.
48. Sen, M. G., Chooi, R., & McMullen, J. R. (31 January 2025). Heart-derived factors and organ cross-talk in settings of health and disease: new knowledge and clinical opportunities for multimorbidity. *The Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/JP287400>.