

Гаврилькевич В. К. Ендокринна активність серця: історія відкриття. *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. № 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). URL: <http://perspectives.pp.ua/index.php/pis/article/view/26726/26700>

УДК 612.17:612.4.09

**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](mailto:havrylkevychv@khmnu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0001-9473-7844>

## ЕНДОКРИННА АКТИВНІСТЬ СЕРЦЯ: ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ

**Анотація.** Стаття присвячена проблемі вивчення ендокринної активності серця. Мета статті – дослідження історії відкриття ендокринної активності серця. Здійснено огляд наукових публікацій, присвячених ендокринній функції серця та гормонам, які виробляються в серці. Розглянуто хронологічну послідовність основних наукових подій які передували відкриттю гормонів серця. Подано хронологічну послідовність експериментальних досліджень, завдяки яким були відкриті серцеві натрійуретичні гормони, і серце було визнане ендокринним органом. Описано хронологію відкриття деяких інших гормонів серця: фактору диференціації росту 15, міостатину та ендотеліну. Подано загальний перелік відомих нині біологічно активних сполук, що виробляються клітинами серця. Зроблено висновок про те, що відкриттю ендокринної активності серця передував тривалий період наукових пошуків, які заклали теоретичні й технологічні основи для того, щоб стало можливим експериментально довести наявність у серця ендокринної функції. Цей підготовчий період тривав із другої половини XIX століття аж до 1981 року. Відкриття ендокринної активності серця стало дуже важливим науковим досягненням. Досить довго в західній науковій парадигмі серце вважалося тільки механічною помпою, що перекачує кров, виконуючи вказівки нервової та ендокринної систем. Відкриття ендокринної активності серця дало підстави змінити фундаментально-наукове і клінічне ставлення до серця та розглядати його не тільки як “робочий орган”, а як орган, що є активним регулятором функцій організму. Після 1981 року було відкрито ще багато різноманітних сполук із ендокринною, аутокринною та паракринною дією, які виробляються клітинами серця. Дослідження серцевих біологічно активних сполук відкриває нові перспективи у розумінні регуляторних механізмів організму, діагностиці та лікуванні різних захворювань, а також їх профілактиці.

**Ключові слова:** серце, гормони серця, ендокринна функція серця, ендокринна активність серця, відкриття, історія.

**Havrylkevych Viacheslav Kostiantynovych**, MD, PhD in Medical 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>

## **ENDOCRINE ACTIVITY OF THE HEART: A HISTORY OF DISCOVERY**

**Abstract.** The article is devoted to the issue of studying the endocrine activity of the heart. The purpose of the article is to study the history of the discovery of the endocrine activity of the heart. A review of scientific publications devoted to the endocrine function of the heart and hormones produced in the heart is carried out. The chronological sequence of the main scientific events that preceded the discovery of heart hormones is considered. The chronological sequence of experimental studies that led to the discovery of cardiac natriuretic hormones and the recognition of the heart as an endocrine organ is presented. The chronology of the discovery of some other heart hormones is described, such as growth differentiation factor 15, myostatin and endothelin. A general list of currently known biologically active compounds produced by heart cells is presented. It is concluded that the discovery of the endocrine activity of the heart was preceded by a long period of scientific research that laid the theoretical and technological foundations for experimentally proving the presence of endocrine function in the heart. This preparatory period lasted from the second half of the 19th century until 1981. The discovery of the endocrine activity of the heart has become a very important scientific achievement. For a long time in the Western scientific paradigm, the heart was considered only as a mechanical pump that pumps blood, following the instructions of the nervous and endocrine systems. The discovery of the endocrine activity of the heart gave grounds to change the fundamental scientific and clinical attitude to the heart and to consider it not only as a “working organ”, but as an organ that is an active regulator of the body’s functions. After 1981, many more various compounds with endocrine, autocrine and paracrine action, which are produced by heart cells, were discovered. The study of cardiac biologically active compounds opens up new perspectives in understanding the body’s regulatory mechanisms, diagnosis and treatment of various diseases, as well as their prevention.

**Keywords:** heart, heart hormones, endocrine function of the heart, endocrine activity of the heart, discovery, history.

**Постановка проблеми.** Ендокринна активність серця як встановлений науковий факт відома в західній науці з 1981 року – з того часу, як було опубліковане повідомлення канадського дослідника А. J. de Bold та його співавторів про результати їхніх досліджень, у яких вони виявили в екстракті передсердь надзвичайно потужний інгібітор реабсорбції натрію в ниркових каналцях [1]. Відтоді минуло вже понад сорок років. За цей тривалий період було проведено дуже багато різнобічних досліджень ендокринної функції серця і опубліковано величезну кількість наукових статей.

Історія відкриття ендокринної активності серця є дуже важливим розділом історії розвитку ендокринології, фізіології та біології. Знання цієї історії має

також освітнє значення як для підготовки фахівців, діяльність яких потребує системних знань з фізіології, так і для загальної шкільної освіти. Ці знання потрібні, щоб краще розуміти складну і життєво важливу регуляторну діяльність свого серця та більш поважно до нього ставитися.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Переглянувши низку сучасних україномовних підручників і навчальних посібників з фізіології, виданих за останні п'ять років [2; 3; 4 та ін.], ми з'ясували, що в деяких із них (наприклад: [4]) коротко згадується, що серце має ендокринну функцію, але викладу історії відкриття гормонів серця немає. В багатьох підручниках і навчальних посібниках з фізіології про ендокринну функцію серця взагалі немає згадки.

В україномовному сегменті наукової літератури за останні 20 років ми знайшли публікації, в яких згадуються натрійуретичні пептиди, що виробляються в серці, але їх значно менше, ніж іноземних. Ці публікації мають або клінічну спрямованість [див. наприклад: 5; 6; 7 та ін.], або вузько фізіологічну спрямованість [8], або морфологічну спрямованість [9], або біомедичну спрямованість з акцентом на біохімічних та інформаційних аспектах [10]. Знайдені нами публікації про ендокринну функцію серця і про гормони серця є досить цікавими з клінічної або біотехнологічної точки зору. Але ми не знайшли наукових праць, предметом яких була би історія відкриття ендокринної активності серця. Відповідно, ми вважаємо за необхідне зробити огляд цієї історії, який у подальшому можна було би використати в освітніх цілях у фізіологічних навчальних дисциплінах.

**Мета статті** – дослідження історії відкриття ендокринної активності серця.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Для досягнення зазначеної мети ми здійснили огляд наукових публікацій, присвячених ендокринній функції серця та гормонам, які в ньому виробляються.

**Наукові події які передували відкриттю гормонів серця.** M. Volpe, G. Gallo, S. Rubattu [11] описали наукові відкриття, які відбулись у XIX столітті. Зокрема, після розвитку концепції ендокринних залоз у другій половині XIX століття, завдяки піонерським відкриттям Клода Бернара (Claude Bernard) про секрецію глюкози печінкою у ворітну вену [12] та дослідженням Томаса Аддісона (Thomas Addison) на тваринах з адреналектомією [12], у 1898 році Камілло Гольджі (Camillo Golgi) описав цитоплазматичні тіла, що містять гормони [13], а на початку 50-х років XX століття Джеймсон (Jameson) і Палейд (Palade) встановили функцію апарату Гольджі в транспортуванні секреторного білка [14]. Ці наукові досягнення заклали основи для подальших досліджень, які наблизили науковців до відкриття ендокринної функції серця.

У статті «Серце як ендокринна залоза» [15], опублікованій у 1986 році, її автори Marc Cantin & Jacques Genest описали основні наукові події які вже безпосередньо стосувалися пізнання ендокринної функції серця та передували офіційному відкриттю гормонів серця. Ще в 1935 році John Peters зі Школи медицини Єльського університету (США) припустив, що має існувати механізм або рецептор у серці, який би “відчував повноту кровотоку” і “регулював об'єм крові”. У 1950–1960-х роках дослідники висунули гіпотетичну ідею про існування “натрійуретичного гормону”. Такий гормон міг би пояснити

посилення натрійурезу і діурезу внаслідок розтягнення передсердь об'ємом крові за відсутності змін у інших відомих на той час регуляторних процесах [15, с. 76].

Перший емпіричний крок до відкриття такого натрійуретичного гормону відбувся у 1956 році, коли Bruno Kisch з Американського коледжу кардіології помітив наявність того, що він назвав “щільні тіла”, у м'язових клітинах передсердь морських свинок [15, с. 76]. За словами М. Volpe і співавторів [11], В. Kisch продемонстрував наявність секреторних гранул у передсердях ссавців [16]. У тому ж 1956 році J. P. Henry, O. H. Gauer & J. L. Reeves продемонстрували, що передсердя можуть відчувати “наповненість” серцево-судинної системи та коригувати ниркову екскрецію солі та води для підтримки постійного об'єму крові [17]. У їхніх експериментах розтягування передсердь шляхом надування балона у собак під наркозом призводило до посилення діурезу та натрійурезу у тварин, яких утримували на паралельному кровообігу [17].

У 1964 році James D. Jamieson & George E. Palade з Єльської школи медицини (США) повідомили, що ці щільні тіла, які виявив Bruno Kisch у м'язових клітинах передсердь, і функції яких залишалися невідомими, є в передсердях усіх досліджених ними ссавців, включаючи людей [15, с. 76].

Т. Ogawa & A. J. de Bold, посилаючись на праці В. Kisch [18] та J. D. Jamieson & G. E. Palade [19], про цей етап досліджень роз'яснюють, що поява електронного мікроскопа дала можливість побачити в передсердних кардіоміоцитах ссавців елементи, які раніше були виявлені в клітинах, що виробляють поліпептидні гормони. До них належали рясний шорсткий ендоплазматичний ретикулум, високорозвинений комплекс Гольджі та гранули зберігання, як назвали передсердно-специфічними гранулами. Функція цих утворень у м'язових клітинах передсердь не була очевидною, тому ці висновки залишалися функціонально загадкою протягом двох десятиліть [20].

У 1973 році A. J. de Bold & S. A. Vencosme з кафедри патології Королівського університету в місті Кінгстон (Онтаріо, Канада) оприлюднили результати свого дослідження м'язових клітин передсердь ссавців за допомогою електронної мікроскопії. Дослідники виявили у цих клітинах серця популяцію специфічних гранул. Це свідчило про те, що клітини передсердного м'яза можуть мати секреторну функцію. Як попередній крок до дослідження функції специфічних гранул дослідники розробили процедуру виділення цих частинок шляхом диференціального та градієнтного центрифугування гомогенатів передсердь щурів. Отриманий ними специфічний препарат гранул продемонстрував значний ступінь очищення щодо маркерних ферментів, а ізольовані гранули зберегли свою тонку структуру та властивості фарбування на місці [21].

У 1974 році дослідницька група з Монреальського університету (м. Монреаль, Канада) звернула увагу, що ці гранули були дуже схожі на гранули зберігання гормонів у ендокринних клітинах (наприклад, у підшлунковій залозі або передній частці гіпофіза). Було з'ясовано, що ці гранули містять білки і пептиди – як і гранули в інших ендокринних клітинах [15, с. 76].

У 1976 році Pierre-Yves Hatt і його колеги з Паризького університету (м. Париж, Франція) з'ясували, що кількість гранул у м'язових клітинах

передсердь збільшується, коли вміст натрію в дієті тварин зменшується. На основі цього спостереження вони припустили, що гранули зберігають якусь речовину, що має впливати на баланс натрію [15, с. 76].

У 1979 році А. J. de Bold з кафедри патології Королівського університету в м. Кінгстон (Онтаріо, Канада) у статті «Вплив змін водно-електролітного балансу на гранулярність передсердь» [22] опублікував результати експериментів, у яких за допомогою нового морфометричного методу вимірювали зернистість передсердь у щурів, які піддавалися процедурам, що змінюють водно-електролітний баланс. Було виявлено, що дефіцит води та натрію призводить до гіпергрануляції передсердь, тоді як комбіноване введення дезоксикортикостерону (2,5 мг/100 г маси тіла/день) та 2 % хлориду натрію у питній воді призводить до дегрануляції. Також було встановлено статистично значущу кореляцію між гранулярністю передсердь і значеннями гематокриту при дефіциті води; тварини з вищим гематокритом мали більше гранул. Ці результати вказали на зв'язок між специфічними гранулами передсердь і регуляцією водно-електролітного балансу в цих ситуаціях.

**Відкриття натрійуретичних гормонів серця.** У 1981 році Adolfo J. de Bold, Harald Sonnenberg і їхні колеги з Королівського університету в Кінгстоні (Онтаріо, Канада) експериментальним шляхом виявили, що витяжка з передсердя містить фактор, який викликає швидкий, масивний і короткотривалий діурез і натрійурез. За словами М. Cantin & J. Genest, дослідники назвали його *передсердним натрійуретичним фактором* (англ. *atrial natriuretic factor*, скорочено – ANF) [15, с. 76]. Результати цих експериментів були опубліковані у статті «Швидка та потужна натрійуретична реакція на внутрішньовенне введення екстракту міокарда передсердь у щурів» [1].

Т. Ogawa & А. J. de Bold [20] описали цю подію так: «У 1981 році, після розробки низки дослідницьких методів [21–26], А. J. de Bold та його колеги продемонстрували, що ін'єкція екстрактів м'язів передсердь щурам для біотесту викликає сильний натрійурез та діурез, а також гіпотензію, що супроводжується збільшенням гематокриту [1]».

У 1982 році, та потім у 1985 році, як зазначають автори статті [20], А. J. de Bold із колегами продемонстрували зв'язок передсердного натрійуретичного фактору зі специфічними гранулами передсердь [27; 28]. Згодом дослідники продемонстрували наявність натрійуретичної активності в передсердях ссавців, а також у передсердях і шлуночках серця хребетних, що не є ссавцями [29].

У 1983 році, з екстрактів передсердь щурів був виділений і очищений поліпептид під назвою *кардіонатрин* (англ. *cardionatrin*), він же – *передсердний натрійуретичний фактор* [30], а також було визначено амінокислотну послідовність цього передсердного пептиду з потужними сечогінними та натрійуретичними властивостями [31]. Після встановлення пептидної природи цього передсердного натрійуретичного фактору, він отримав ще назву “*передсердний натрійуретичний пептид*” (англ. *atrial natriuretic peptide*, скорочено – ANP).

У 1984 році було виокремлено та визначено нуклеотидну послідовність клонованої дезоксирибонуклеїнової кислоти (кДНК) кардіонатрину [32].

У тому ж 1984 році, як зазначено в оглядовій статті «Серце як ендокринний орган» [20], К. Kangawa & Н. Matsuo з кафедри біохімії Медичного коледжу Міядзакі (Кіотаке, Міядзакі, Японія) виділили передсердний натрійуретичний фактор із передсердь людини, та визначили його повну амінокислотну послідовність [33].

Ці ранні відкриття, як стверджують Т. Ogawa & А. J. de Bold [20], забезпечили основу для визначення серця як ендокринного органу.

У 1988 році з головного мозку свині був виділений інший поліпептид – мозковий натрійуретичний пептид (англ. *brain natriuretic peptide*, скорочено – BNP). Згодом він був визначений як другий гормон, що виробляється передсерддями серця ссавців [20].

У 1990 році з головного мозку свині був виділений третій “натрійуретичний” пептид – натрійуретичний пептид С-типу (англ. *C-type natriuretic peptide*, скорочено – CNP). Було з'ясовано також, що він не має натрійуретичних властивостей, бо в його молекулах немає карбоксильного кінця, яке є в молекулах ANF та BNP [34]. CNP виробляється постійно, без додаткової стимуляції, як частина нормальної роботи клітин у мозку та гіпофізі, а також в ендотелії, гладком'язових клітинах внутрішньої оболонки, проміжному шарі стінки кровоносних або лімфатичних судин та *vasa vasorum* артерій, а також у макрофагах нормальних та уражених атеросклерозом коронарних артерій у людей [34; 35; 36]. І хоча, за словами Т. Ogawa & А. J. de Bold (2014) [20], початкові дослідження не виявили CNP у м'язових клітинах серця [37], згодом, у 2011 році, R. S. Del із колегами з Лабораторії серцево-судинної біохімії Інституту клінічної фізіології Національної дослідницької ради (м. Піза, Італія) показали присутність цього поліпептиду у м'язових клітинах серця за допомогою радіоімунологічного аналізу, імуноцитохімії та полімеразної реакції зі зворотною транскрипцією [38].

М. Volpe, G. Gallo, S. Rubattu в оглядовій статті «Ендокринні функції серця: від лабораторної лави – до лікарняного ліжка» [11], посилаючись на статтю інших авторів [39], щодо регуляторних впливів натрійуретичних пептидів, зазначили, що ANP і BNP викликають подібні ендокринні реакції, які сприяють інтенсивному натрійуретичному/сечогінному ефекту, тоді як CNP здебільшого бере участь у регуляції тонуусу кровоносних судин через паракринну функцію.

Підсумовуючи у 2014 році дослідження гормонів серця, Т. Ogawa & А. J. de Bold [20] зазначають, що передсердний натрійуретичний фактор (ANF) та споріднені до нього пептиди – мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і натрійуретичний пептид С-типу (CNP), – ці три поліпептиди утворили сімейство натрійуретичних пептидів (англ. *natriuretic peptides*, скорочено – NP). ANF та BNP переважно виробляються в серці, тому їх називають *серцевими натрійуретичними пептидами* (англ. *cardiac natriuretic peptides*, скорочено – cNP) [20].

**Відкриття інших гормонів серця.** У 1997 році були опубліковані перші повідомлення про відкриття *фактору диференціації росту 15* (англ. *growth differentiation factor-15*, скорочено – GDF-15). J. Zhao, L. Pei у статті «Серцева ендокринологія: гормони серцевого походження у фізіології та захворюваннях» [40] зазначили, що GDF-15 був вперше відкритий кількома незалежними групами та позначений як *цитокин 1, що інгібує макрофаги* (англ. *macrophage inhibitory cytokine*, скорочено – MIC) [41], *плацентарний кістковий морфогенетичний протеїн* (англ. *placental bone morphogenetic protein*, скорочено – PLAB) [42], *плацентарний трансформуючий рiст фактор-β* (англ. *transforming growth factor-beta*, скорочено – TGF-β) [43] або *фактор, що походить від простати* [44].

У 2006 році було емпірично доведено вироблення GDF-15 у м'язових клітинах серця. Про цю подію M. Shimano, N. Ouchi, K. Walsh в оглядовій статті «Кардіокіни» [45] написали, що за допомогою мікрочипового аналізу GDF-15 був ідентифікований як ген, індукований оксидом азоту, у кардіоміоцитах [46]. Це відкриття зробили Tibor Kempf із колегами з кафедри кардіології та ангіології, Ганноверської медичної школи (м. Ганновер, Німеччина). J. Zhao, L. Pei у згаданій вище статті [40] зазначили, що серцевий синтез та секреція GDF-15 значно збільшуються при різних серцево-судинних захворюваннях (зокрема, при серцевій недостатності), що сказано різними дослідниками [47; 48; 49]. Окрім того, що GDF-15 служить корисним сироватковим біомаркером серцево-судинних захворювань, у 2017 році було показано, що він уповільнює ріст тіла у дітей, пригнічуючи сигналізацію гормону росту печінки, таким чином функціонуючи як гормон, що походить від серця [50].

У 1997 році також A. C. McPherron, A. M. Lawler & S. J. Lee повідомили про відкриття *міостатину* – ще одного члену надродини білків трансформуючого рiст фактора-β (TGF-β), які класично діють як інгібітор росту скелетних м'язів [51]. Міостатин, також відомий як *фактор диференціації росту 8* (англ. *growth differentiation factor-8*, скорочено – GDF-8). Як зазначили J. Zhao & L. Pei в оглядовій статті [40], міостатин вперше був виявлений під час скринінгу в бібліотеці скелетних м'язів мишей.

У 2009 році Karsten Lenk із колегами з Клініки кардіології Університету Лейпцига (м. Лейпциг, Німеччина) за результатами своїх досліджень повідомили, що міостатин також виробляється в серці [52].

У 2010 році I. George та співавтори засвідчили, що вироблення міостатину підвищується в серцях людей з серцевою недостатністю [53]. У тому ж році J. Heineke та співавтори опублікували статтю, в якій за результатами своїх експериментальних досліджень зробили висновок, що міостатин, який вивільняється з кардіоміоцитів, викликає атрофію скелетних м'язів при серцевій недостатності [54].

У 1988 році відкрито поліпептид, який назвали «*ендомелін*» (англ. *endothelin*, скорочено – ET). T. Ogawa & A. J. de Bold в оглядовій статті «Серце як ендокринний орган» [20] розповіли, що пептид ET вперше виділили з кондиціонованого середовища культивованих ендотеліальних клітин у 1988 році M. Yanagisawa та співавтори [55]. У 1989 році, було ідентифіковано ще два

структурно подібні пептиди, що відрізняються двома та шістьма амінокислотами. Загалом пептиди були позначені як ET-1, ET-2 та ET-3 відповідно [56; 57]. У 1990-х роках різними дослідниками було встановлено, що найвища концентрація ET1 виявляється в ендотелії кровоносних судин [58; 59], і в менших кількостях ET1 виробляється в інших тканинах, включаючи кардіоміоцити, гладком'язові клітини судин та нирки [60; 61]. У багатьох інших дослідженнях було виявлено різноманітні судинні та серцеві тканинні ефекти ендотеліну, а також відкрито багато нових гормонів серця.

**Відомі нині гормони серця.** У 2011 році з нагоди тридцятиліття досліджень гормонів серця було опубліковано дві оглядові статті [62; 63]. З 2012 року і дотепер опубліковано ще кілька оглядових статей [9; 10; 11; 20; 40; 45; 64]. Крім того ми знайшли ще публікації про гормони, що виробляються у серці, які не розглянуті у згаданих вище оглядових статтях, – це статті про внутрішньосерцеві компоненти ренін-ангіотензинової системи [65; 66; 67; 68], релаксин [69; 70], окситоцин [71; 72].

Узагальнення інформації, викладеної у згаданих вище статтях, показало, що на даний час відомі такі гормони, що виробляються в серці: 1) *передсердний натрійуретичний фактор* (ANF – від англійської назви *atrial natriuretic factor*) або *передсердний натрійуретичний пептид* (англ. *atrial natriuretic peptide*, скорочено – ANP), або натрійуретичний пептид А-типу; 2) *мозковий натрійуретичний пептид* (англ. *brain natriuretic peptide*, скорочено – BNP) або натрійуретичний пептид В-типу; 3) *натрійуретичний пептид С-типу* (англ. *C-type natriuretic peptide*, скорочено – CNP); 4) *фактор диференціації росту 15* (англ. *growth differentiation factor 15*, скорочено – GDF-15); 5) *міостатин* (*myostatin*) або *фактор диференціації росту 8* (GDF-8); 6) *ендотелін-1* (ET-1 – від англійської назви *endothelin*); 7) *активін-А*; 8) *білок-9, пов'язаний з фактором некрозу пухлини C1q* (англ. *C1q/tumor necrosis factor-related protein-9*, скорочено – CTRP9); 9) *фактори росту фібробластів* (англ. *fibroblast growth factors*: FGF-2, FGF-9, FGF-16, FGF-21, FGF-23); 10) *фолістатиноподібний 1* (англ. *follistatin-like 1*, скорочено – FSTL1) або *аналог фолістатину 1*; 11) *фолістатиноподібний 3* (англ. *follistatin-like 3*, скорочено – FSTL3) або *аналог фолістатину 3*; 12) *фактор пригнічення міграції макрофагів* (англ. *macrophage migration inhibitory factor*, скорочено – MIF); 13) *інтерлейкін-33 та розчинна ізоформа рецептору пригнічення пухлиногенезу-2* (англ.: *interleukin-33 / soluble suppression of tumorigenesis-2*, скорочено: IL-33 / sST2); 14) *мезенцефальний нейротрофічний фактор, що походить із астроцитів* (англ. *mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor*, скорочено – MANF) або *мезенцефальний астроцитарний нейротрофічний фактор* (білок стрес-реакції, що секретується кардіоміоцитами); 15) *мікрорибонуклеїнові кислоти, мікроРНК* (англ. *microribonucleic acid, microRNA*: miRNA-1, miRNA-208a(b), miRNA-499, miRNA-30a); 16) *протеазний інгібітор 16* (англ. *protease inhibitor 16*, скорочено – PI16); 17) *секретовані завитувато-пов'язані білки* (англ. *secreted frizzled-related protein*, скорочено: sFRP2, sFRP3) або *frizzled-споріднені білки, що секретуються*; 18) *нейрегулін* (англ. *neuregulin*); 19) *адреномедулін* (англ. *adrenomedullin*) 20) *N-кінцевий 20 пептид проадреномедуліну* (англ.

*proadrenomedullin N-terminal 20 peptide*, скорочено – PAMP); 21) *грелін* (англ. *ghrelin*); 22) *холецистокінін* (англ. *cholecystokinin*, скорочено – ССК); 23) *апелін* (англ. *apelin*); 24) *ангіотензин II* (англ. *angiotensin II*); 25) *релаксин* (англ. *relaxin-2*); 26) *окситоцин* (англ. *oxytocin*).

Із цього переліку гормонів серця суто *ендокринна дія* (секреція у кровоносне русло і віддалена дія на інші органи і системи організму) науково доведена, поки що, тільки для: *передсердного натрійуретичного пептиду, мозкового натрійуретичного пептиду, фактору диференціації росту 15 та міостатину*. Для інших гормонів серця поки що науково доведена *аутокринна дія* (на ті самі клітини, які ці гормони виробляють) та *паракринна дія* (на сусідні клітини в межах тканин самого серця), хоча для деяких із них припускається наявність і ендокринної дії, що потребує подальших досліджень для перевірки цих припущень. З цього приводу J. Zhao & L. Pei 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 ремодельованні серця, діючи аутокринним або паракринним чином [40].

**Висновки.** Відкриттю ендокринної активності серця передував тривалий період наукових пошуків, які заклали теоретичні й технологічні основи для того, щоб стало можливим експериментально довести наявність у серця ендокринної функції. Цей підготовчий період тривав з другої половини ХІХ століття аж до 1981 року. Відкриття ендокринної активності серця та його передсердного натрійуретичного фактору в 1981 році стало дуже важливим науковим досягненням. Досить довго серце в західній науковій парадигмі вважалось тільки механічною помпою, що перекачує кров, виконуючи вказівки нервової та ендокринної систем організму. Відкриття ендокринної активності серця дало підстави змінити фундаментально-наукове і клінічне ставлення до серця та розглядати його не тільки як “робочий орган”, а як орган, що є активним регулятором функцій організму. Після 1981 року було відкрито ще багато різноманітних сполук із ендокринною, аутокринною та паракринною дією, які виробляються клітинами серця. Дослідження серцевих біологічно активних сполук відкриває нові перспективи у розумінні регуляторних механізмів організму, діагностиці та лікуванні різних захворювань, а також їх профілактиці.

**Перспективи подальших досліджень.** Наше дослідження історії відкриття ендокринної активності серця, представлене у цій статті, стосується переважно відкриття гормонів серця, що мають дистантну дію на інші органи і тканини організму. Залишається недослідженою історія відкриття великої кількості гормонів серця із аутокринною і паракринною дією. Дослідження цієї історії є одним із перспективних напрямів подальших досліджень.

## 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. 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).
3. 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).
4. 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).
5. 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](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2018_3_4_6) (дата звернення: 06.07.2025).
6. 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://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/24950> (дата звернення: 06.07.2025).
7. 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>.
8. Лисаченко О. Д. Ендокринна функція кардіоміоцитів передсердь щурів 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).
9. 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>.
10. 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>.
11. Volpe M., Gallo G., Rubattu S. Endocrine functions of the heart: from bench to bedside. *European Heart Journal*. 21 February 2023. Vol. 44, Issue 8. P. 643–655. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac759>.
12. Eknoyan G. Emergence of the concept of endocrine function and endocrinology. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2004. Vol. 11, Issue 4. P. 371–376. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2004.07.003>.
13. Dröscher A. Camillo Golgi and the discovery of the Golgi apparatus. *Histochemistry and Cell Biology*. 1998. Vol. 109. P. 425–430. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004180050245>.
14. Weibel E. R., Palade G. E. New cytoplasmic components in arterial endothelia. *Journal of Cell Biology*. 1964. Vol. 23, Issue 1. P. 101–112. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.23.1.101>.
15. Cantin M., Genest J. The Heart as an Endocrine Gland. *Scientific American*. 1986. Vol. 254, no. 2. P. 76–81. URL: <http://www.jstor.org/stable/24975892> (last accessed: 05.07.2025).
16. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Experimental medicine and surgery*. 1956. Vol. 14, Issue 2–3. P. 99–112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13365605> (last accessed: 13.07.2025).
17. Henry J. P., Gauer O. H., Reeves J. L. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circulation Research*. 1956. Vol. 4, № 1. P. 85–90. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.4.1.85>.

18. Kisch B. A significant electron microscopic difference between the atria and the ventricles of the mammalian heart. *Experimental Medicine and Surgery*. 1963. Vol. 21. P. 193–221. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14120999> (last accessed: 13.07.2025).
19. Jamieson J. D., Palade G. E. Specific granules in atrial muscle cells. *Journal of Cell Biology*. 1964. Vol. 23, Issue 1. P. 151–172. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.23.1.151>.
20. 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>.
21. de Bold A. J., Bencosme S. A. Studies on the relationship between the catecholamine distribution in the atrium and the specific granules present in atrial muscle cells: 1. Isolation of a purified specific granule subfraction. *Cardiovascular Research*. May 1973. Vol. 7, Issue 3. P. 351–363. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/7.3.351>.
22. de Bold A. J. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1979. Vol. 161. P. 508–511. DOI: <https://doi.org/10.3181/00379727-161-40584>.
23. de Bold A. J., Bencosme S. A. Autoradiographic analysis of label distribution in mammalian atrial and ventricular cardiocytes after exposure to tritiated leucine. *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism. The Cardiac Sarcoplasm*. Eds. P-E Roy & P Harris. Baltimore, MD, USA: University Park Press, 1975.
24. de Bold A. J., Bencosme S. A. Selective light microscopic demonstration of the specific granulation of the rat atrial myocardium by lead-hematoxylin-tartrazine. *Stain Technology*. 1975. Vol. 50, No. 3. P. 203–205. URL: <https://surl.lu/makjsj> (last accessed: 13.07.2025).
25. de Bold A. J. Morphometric assessment of granulation in rat atrial cardiocytes: effect of age. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1978. Vol. 10. P. 717–724. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(78\)90406-6](https://doi.org/10.1016/0022-2828(78)90406-6).
26. de Bold A. J., Raymond J. J., Bencosme S. A. Atrial specific granules of the rat heart: light microscopic staining and histochemical reactions. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 1978. Vol. 26. P. 1094–1102. DOI: <https://doi.org/10.1177/26.12.83339>.
27. de Bold A. J. Tissue fractionation studies on the relationship between an atrial natriuretic factor and specific atrial granules. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1982. Vol. 60. P. 324–330. DOI: <https://doi.org/10.1139/y82-045>.
28. de Bold M. L., de Bold A. J. Immunocytochemical Demonstration of Cardionatrin in Human Atrial Myocardium. *Immunocytochemistry in Tumor Diagnosis. Developments in Oncology*. J. Russo (Ed.). Springer, Boston, MA, USA, 1985. Vol. 34. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2615-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2615-1_12).
29. de Bold A. J., Salerno T. A. Natriuretic activity of extracts obtained from hearts of different species and from various rat tissues. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1983. Vol. 61. P. 127–130. DOI: <https://doi.org/10.1139/y83-018>.
30. de Bold A. J., Flynn T. G. Cardionatrin I – a novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Life Sciences*. 1983. Vol. 33. P. 297–302. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(83\)90390-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(83)90390-9).
31. Flynn T. G., de Bold M. L., de Bold A. J. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1983. Vol. 117. P. 859–865. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(83\)91675-3](https://doi.org/10.1016/0006-291X(83)91675-3).
32. Kennedy B. P., Marsden J. J., Flynn T. G., de Bold A. J., Davies P. L. Isolation and nucleotide sequence of a cloned cardionatrin cDNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1984. Vol. 122. P. 1076–1082. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(84\)91201-4](https://doi.org/10.1016/0006-291X(84)91201-4).
33. Kangawa K., Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP). *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1984. Vol. 118, Issue 1. P. 131–139. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(84\)91077-5](https://doi.org/10.1016/0006-291X(84)91077-5).
34. Kojima M., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H. Cloning and sequence analysis of a cDNA encoding a precursor for rat C-type natriuretic peptide (CNP). *FEBS Letters*. 1990. Vol. 276, Issue 1–2. P. 209–213. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)80544-S](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80544-S).

35. Komatsu Y., Nakao K., Suga S., Ogawa Y., Mukoyama M., Arai H., et al. C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans. *Endocrinology*. 1991. Vol. 129. P. 1104–1106. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo-129-2-1104>.
36. Casco V. H., Veinot J. P., Kuroski de Bold M. L., Masters R. G., Stevenson M. M., de Bold A. J. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2002. Vol. 50, Issue 6. P. 799–809. DOI: <https://doi.org/10.1177/002215540205000606>.
37. Takahashi T., Allen P. D., Izumo S. Expression of A-, B-, and C-type natriuretic peptide genes in failing and developing human ventricles. Correlation with expression of the Ca<sup>2+</sup>-ATPase gene. *Circulation Research*. 1992. Vol. 71. P. 9–17. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.71.1.9>.
38. Del R. S., Cabiati M., Vozzi F., Battolla B., Caselli C., Forini F., et al. Expression of C-type natriuretic peptide and its receptor NPR-B in cardiomyocytes. *Peptides*. 2011. Vol. 32. P. 1713–1718. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.06.014>.
39. Goetze J. P., Bruneau B. G., Ramos H. R., Ogawa T., de Bold MK, de Bold A. J. Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17. P. 698–717. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>.
40. 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>.
41. Bootcov M. R., Bauskin A. R., Valenzuela S. M., Moore A. G., Bansal M., He X. Y., et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997. Vol. 94. P. 11514–11519. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.21.11514>.
42. Hromas R., Hufford M., Sutton J., Xu D., Li Y., Lu L. PLAB, a novel placental bone morphogenetic protein. *Biochimica et biophysica acta*. October 1997. Vol. 1354, Issue 1. P. 40–44. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-4781\(97\)00122-x](https://doi.org/10.1016/s0167-4781(97)00122-x).
43. Lawton L.N., Bonaldo M.F., Jelenc P.C., Qiu L., Baumes S. A., Marcelino R. A., et al. Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. *Gene*. 1997. Vol. 203. P. 17–26. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(97\)00485-x](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(97)00485-x).
44. Paralkar V. M., Vail A. L., Grasser W.A., Qi H., Owen Th. A., Thompson D. D., et al. Cloning and characterization of a novel member of the transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein family. *The Journal of biological chemistry*. 1998. Vol. 273, Issue 22. P. 13760–13767. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.22.13760>.
45. 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>.
46. Kempf T., Eden M., Strelau J., Naguib M., Willenbockel C., Tongers J., et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation research*. 2006. Vol. 98, Issue 3. P. 351–360. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202805.73038.48>.
47. Eggers K. M., Kempf T., Lagerqvist B., Lindahl B., Olofsson S., Jantzen F., et al. Growth-differentiation factor-15 for long-term risk prediction in patients stabilized after an episode of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. *Circulation. Cardiovascular genetics*. 2010. Vol. 3. P. 88-96. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.877456>.
48. Anand I. S., Kempf T., Rector T. S., Tapken H., Allhoff T., Jantzen F., et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010. Vol. 122, No. 14. P. 138-195. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928846>.
49. Wollert K. C., Kempf T., Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clinical chemistry*. 2017. Vol. 63. P. 140-151. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255174>.

50. Wang T., Liu J., McDonald C., Lupino K., Zhai X., Wilkins B. J., et al. GDF15 is a heart-derived hormone that regulates body growth. *EMBO molecular medicine*. 2017. Vol. 9. P. 1150-1164. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201707604>.
51. McPherron A. C., Lawler A. M., Lee S. J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997. Vol. 387. P. 83-90. DOI: <https://doi.org/10.1038/387083a0>.
52. Lenk K., Schur R., Linke A., Erbs S., Matsumoto Y., Adams V., Schuler G. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *European journal of heart failure*. 2009. Vol. 11, Issue 4. P. 342-348. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp020>.
53. George I., Bish L. T., Kamalakkannan G., Petrilli C. M., Oz M. C., Naka Y., et al. Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. *European journal of heart failure*. 2010. Vol. 12, Issue 5. P. 444-453. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq039>.
54. Heineke J., Auger-Messier M., Xu J., Sargent M., York A., Welle S., Molken J. D. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. *Circulation*. 2010. Vol. 121, Issue 3. P. 419-425. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882068>.
55. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988. Vol. 332. P. 411-415. DOI: <https://doi.org/10.1038/332411a0>.
56. Yanagisawa M., Masaki T. Endothelin, a novel endothelium-derived peptide. Pharmacological activities, regulation and possible roles in cardiovascular control. *Biochemical Pharmacology*. 1989. Vol. 38. P. 1877-1883. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(89\)90484-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90484-X).
57. Yanagisawa M., Masaki T. Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1989. Vol. 10, Issue 9. P. 374-378. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(89\)90011-4](https://doi.org/10.1016/0165-6147(89)90011-4).
58. Davenport A. P., Ashby M. J., Easton P., Ella S., Bedford J., Dickerson C., et al. A sensitive radioimmunoassay measuring endothelin-like immunoreactivity in human plasma: comparison of levels in patients with essential hypertension and normotensive control subjects. *Clinical Science*. 1990. Vol. 78, Issue 3. P. 261-264. DOI: <https://doi.org/10.1042/cs0780261>.
59. Wei C. M., Lerman A., Rodeheffer R. J., McGregor C. G., Brandt R. R., Wright S., et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation*. 1994. Vol. 89, No. 4. P. 1580-1586. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.4.1580>.
60. Sakurai T., Yanagisawa M., Inoue A., Ryan U. S., Kimura S., Mitsui Y., et al. cDNA cloning, sequence analysis and tissue distribution of rat preproendothelin-1 mRNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1991. Vol. 175, Issue 1. P. 44-47. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(05\)81197-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(05)81197-0).
61. Wong W. H., Wong B. P., Wong E. F., Huang M. H., Wong N. L. Downregulation of endothelin B receptors in cardiomyopathic hamsters. *Cardiology*. 1998. Vol. 89, Issue 3. P. 195-201. DOI: <https://doi.org/10.1159/000006787>.
62. Clerico A., Giannoni A., Vittorini S., Passino C. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. July 2011. Vol. 301, Issue 1. P. H1-H268. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00226.2011>.
63. 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>.
64. 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>.

65. 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).
66. 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>.
67. 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>.
68. Schuijt M. P., Danser A. H. J. Cardiac angiotensin II: an intracrine hormone? *American Journal of Hypertension*. December 2002. Vol. 15, Issue 12. P. 1109–1116. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)02972-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)02972-2).
69. 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>.
70. 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>.
71. 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>.
72. 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>.

## 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. Hrytsuliak, B. V., & Hrytsuliak, V. B. (2021). Anatomii i fiziologii liudyny: navchalnyi posibnyk [Human anatomy and physiology: a textbook]. Ivano-Frankivsk, 135 p. URL: <https://surl.li/tttama> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].
3. Kots, S. M., & Kots, V. P. (2022). Fiziologhiia liudyny: navchalnyi posibnyk [Human physiology: a study guide]. Kharkiv: KhNPU, 380 p. URL: <https://dspace.hnpu.edu.ua/handle/123456789/13020> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].
4. Duhan, O. M., & Yalovenko, O. I. (2024). Fiziologhiia liudyny: pidruchnyk [Human anatomy: a textbook]. Kyiv: KPI imeni Ihoria Sikorskoho, Vydavnytstvo «Politekhnik», 588 p. URL: <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/67517> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].
5. Erhard, N. M. (2018). Diahnostychni znachennia mozkovoho natriiuretychnoho peptydu (BNP) dlia otsinky tryvalosti antemortalnogo 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](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2018_3_4_6) (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].
6. Zoz, V. I., & Malyk, N. V. (2019). Rol N-kintsevoho frahmentu mozkovoho natriiuretychnoho peptydu v diahnostytsi 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].

7. Dunaieva, I. (2024). Natriuretychnyi peptyd: diahnostychnye, prohnostychnye ta klinichne znachennia u patsientiv z tsukrovym diabetom 2 typu, arterialnoiu hipertenziieiu 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].

8. Lysachenko, O. D. (2005). Endokryнна 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 biologii – World of Medicine and Biology*, 1, 22–26. URL: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/7934> (last accessed: 06.07.2025) [in Ukrainian].

9. 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 biologii 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].

10. 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>.

11. Volpe M., Gallo G., & Rubattu S. (2023). Endocrine functions of the heart: from bench to bedside. *European Heart Journal*, 44(8), 643–655. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac759> [in Ukrainian].

12. Eknayan, G. (2004). Emergence of the concept of endocrine function and endocrinology. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 11(4), 371–376. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2004.07.003>.

13. Dröscher, A. (1998). Camillo Golgi and the discovery of the Golgi apparatus. *Histochemistry and Cell Biology*, 109, 425–430. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004180050245>.

14. Weibel, E. R., & Palade, G. E. (1964). New cytoplasmic components in arterial endothelia. *Journal of Cell Biology*, 23(1), 101–112. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.23.1.101>.

15. Cantin, M., & Genest, J. (1986). The Heart as an Endocrine Gland. *Scientific American*, 254(2), 76–81. URL: <http://www.jstor.org/stable/24975892> (last accessed: 05.07.2025).

16. Kisch, B. (1956). Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Experimental medicine and surgery*, 14(2–3), 99–112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13365605> (last accessed: 13.07.2025).

17. Henry, J. P., Gauer, O. H., & Reeves, J. L. (1956). Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circulation Research*, 4(1), 85–90. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.4.1.85>.

18. Kisch, B. (1963). A significant electron microscopic difference between the atria and the ventricles of the mammalian heart. *Experimental Medicine and Surgery*, 21, 193–221. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14120999> (last accessed: 13.07.2025).

19. Jamieson, J. D., & Palade, G. E. (1964). Specific granules in atrial muscle cells. *Journal of Cell Biology*, 23(1), 151–172. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.23.1.151>.

20. Ogawa, T., & de Bold, A. J. (2014). The heart as an endocrine organ. *Endocrine Connections*, 3(2), R31–R44. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-14-0012>.

21. de Bold, A. J., & Bencosme, S. A. (1973). Studies on the relationship between the catecholamine distribution in the atrium and the specific granules present in atrial muscle cells: 1. Isolation of a purified specific granule subfraction. *Cardiovascular Research*, 7(3), 351–363. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/7.3.351>.

22. de Bold, A. J. (1979). Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 161, 508–511. DOI: <https://doi.org/10.3181/00379727-161-40584>.
23. de Bold, A. J., & Bencosme, S. A. (1975). Autoradiographic analysis of label distribution in mammalian atrial and ventricular cardiocytes after exposure to tritiated leucine. *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism. The Cardiac Sarcoplasm*. Eds. P-E Roy & P Harris. Baltimore, MD, USA: University Park Press.
24. de Bold, A. J., & Bencosme, S. A. (1975). Selective light microscopic demonstration of the specific granulation of the rat atrial myocardium by lead-hematoxylin-tartrazine. *Stain Technology*, 50(3), 203–205. URL: <https://surl.lu/makjsj> (last accessed: 13.07.2025).
25. de Bold, A. J. (1978). Morphometric assessment of granulation in rat atrial cardiocytes: effect of age. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 10, 717–724. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(78\)90406-6](https://doi.org/10.1016/0022-2828(78)90406-6).
26. de Bold, A. J., Raymond, J. J., & Bencosme, S. A. (1978). Atrial specific granules of the rat heart: light microscopic staining and histochemical reactions. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 26, 1094–1102. DOI: <https://doi.org/10.1177/26.12.83339>.
27. de Bold, A. J. (1982). Tissue fractionation studies on the relationship between an atrial natriuretic factor and specific atrial granules. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 60, 324–330. DOI: <https://doi.org/10.1139/y82-045>.
28. de Bold, M. L., & de Bold, A. J. (1985). Immunocytochemical Demonstration of Cardionatrin in Human Atrial Myocardium. *Immunocytochemistry in Tumor Diagnosis. Developments in Oncology*. J. Russo (Ed.). Springer, Boston, MA, USA, 34. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2615-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2615-1_12).
29. de Bold, A. J., & Salerno, T. A. (1983). Natriuretic activity of extracts obtained from hearts of different species and from various rat tissues. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 61, 127–130. DOI: <https://doi.org/10.1139/y83-018>.
30. de Bold, A. J., & Flynn, T. G. (1983). Cardionatrin I – a novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Life Sciences*, 33, 297–302. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(83\)90390-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(83)90390-9).
31. Flynn, T. G., de Bold, M. L., & de Bold, A. J. (1983). The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 117, 859–865. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(83\)91675-3](https://doi.org/10.1016/0006-291X(83)91675-3).
32. Kennedy, B. P., Marsden, J. J., Flynn, T. G., de Bold, A. J., & Davies, P. L. (1984). Isolation and nucleotide sequence of a cloned cardionatrin cDNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 122, 1076–1082. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(84\)91201-4](https://doi.org/10.1016/0006-291X(84)91201-4).
33. Kangawa, K., & Matsuo, H. (1984). Purification and complete amino acid sequence of a-human atrial natriuretic polypeptide (a-hANP). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 118(1), 131–139. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(84\)91077-5](https://doi.org/10.1016/0006-291X(84)91077-5).
34. Kojima, M., Minamino, N., Kangawa, K., & Matsuo, H. (1990). Cloning and sequence analysis of a cDNA encoding a precursor for rat C-type natriuretic peptide (CNP). *FEBS Letters*, 276(1–2), 209–213. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)80544-S](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80544-S).
35. Komatsu, Y., Nakao, K., Suga, S., Ogawa, Y., Mukoyama, M., Arai, H., et al. (1991). C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans. *Endocrinology*, 129, 1104–1106. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo-129-2-1104>.
36. Casco, V. H., Veinot, J. P., Kuroski de Bold, M. L., Masters, R. G., Stevenson, M. M., & de Bold, A. J. (2002). Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 50(6), 799–809. DOI: <https://doi.org/10.1177/002215540205000606>.
37. Takahashi, T., Allen, P. D., & Izumo, S. (1992). Expression of A-, B-, and C-type natriuretic peptide genes in failing and developing human ventricles. Correlation with expression of the Ca<sup>2+</sup>-ATPase gene. *Circulation Research*, 71, 9–17. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.71.1.9>.

38. Del, R. S., Cabiati, M., Vozzi, F., Battolla, B., Caselli, C., Forini, F., et al. (2011). Expression of C-type natriuretic peptide and its receptor NPR-B in cardiomyocytes. *Peptides*, *32*, 1713–1718. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.06.014>.
39. Goetze, J. P., Bruneau, B. G., Ramos, H. R., Ogawa, T., de Bold, M. K., & de Bold, A. J. (2020). Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology*, *17*, 698–717. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>.
40. Zhao, J., & Pei, L. (2020). Cardiac endocrinology: heart-derived hormones in physiology and disease. *JACC: Basic to Translational Science*, *5*(9), 949–960. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.05.007>.
41. Bootcov, M. R., Bauskin, A. R., Valenzuela, S. M., Moore, A. G., Bansal, M., He, X. Y., et al. (1997). MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*, 11514–11519. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.21.11514>.
42. Hromas, R., Hufford, M., Sutton, J., Xu, D., Li, Y., & Lu, L. (1997). PLAB, a novel placental bone morphogenetic protein. *Biochimica et biophysica acta*, *1354*(1), 40–44. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-4781\(97\)00122-x](https://doi.org/10.1016/s0167-4781(97)00122-x).
43. Lawton, L. N., Bonaldo, M. F., Jelenc, P. C., Qiu, L., Baumes, S. A., Marcelino, R. A., et al. (1997). Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. *Gene*, *203*, 17–26. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(97\)00485-x](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(97)00485-x).
44. Paralkar, V. M., Vail, A. L., Grasser, W. A., Qi, H., Owen, Th. A., Thompson, D. D., et al. (1998). Cloning and characterization of a novel member of the transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein family. *The Journal of biological chemistry*, *273*(22), 13760–13767. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.22.13760>.
45. Shimano, M., Ouchi, N., & Walsh, K. (2012). Cardiokines. *Circulation, (American Heart Association)*, *126*(21), e327–e332. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.150656>.
46. Kempf, T., Eden, M., Strelau, J., Naguib, M., Willenbockel, C., Tongers, J., et al. (2006). The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation research*, *98*(3), 351–360. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202805.73038.48>.
47. Eggers, K. M., Kempf, T., Lagerqvist, B., Lindahl, B., Olofsson, S., Jantzen, F., et al. (2010). Growth-differentiation factor-15 for long-term risk prediction in patients stabilized after an episode of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. *Circulation. Cardiovascular genetics*, *3*, 88–96. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.877456>.
48. Anand, I. S., Kempf, T., Rector, T. S., Tapken, H., Allhoff, T., Jantzen, F., et al. (2010). Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*, *122*(14), 138–195. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928846>.
49. Wollert, K. C., Kempf, T., & Wallentin, L. (2017). Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clinical chemistry*, *63*, 140–151. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255174>.
50. Wang, T., Liu, J., McDonald, C., Lupino, K., Zhai, X., Wilkins, B. J., et al. (2017). GDF15 is a heart-derived hormone that regulates body growth. *EMBO molecular medicine*, *9*, 1150–1164. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201707604>.
51. McPherron, A. C., Lawler, A. M., & Lee, S. J. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*, *387*, 83–90. DOI: <https://doi.org/10.1038/387083a0>.
52. Lenk, K., Schur, R., Linke, A., Erbs, S., Matsumoto, Y., Adams, V., & Schuler, G. (2009). Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *European journal of heart failure*, *11*(4), 342–348. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp020>.

53. George, I., Bish, L. T., Kamalakkannan, G., Petrilli, C. M., Oz, M. C., Naka, Y., et al. (2010). Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. *European journal of heart failure*, 12(5), 444–453. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq039>.
54. Heineke, J., Auger-Messier, M., Xu, J., Sargent, M., York, A., Welle, S., & Molkentin, J. D. (2010). Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. *Circulation*, 121(3), 419–425. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882068>.
55. Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., et al. (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332, 411–415. DOI: <https://doi.org/10.1038/332411a0>.
56. Yanagisawa, M., & Masaki, T. (1989). Endothelin, a novel endothelium-derived peptide. Pharmacological activities, regulation and possible roles in cardiovascular control. *Biochemical Pharmacology*, 38, 1877–1883. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(89\)90484-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90484-X).
57. Yanagisawa, M., & Masaki, T. (1989). Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends in Pharmacological Sciences*, 10(9), 374–378. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(89\)90011-4](https://doi.org/10.1016/0165-6147(89)90011-4).
58. Davenport, A. P., Ashby, M. J., Easton, P., Ella, S., Bedford, J., Dickerson, C., et al. (1990). A sensitive radioimmunoassay measuring endothelin-like immunoreactivity in human plasma: comparison of levels in patients with essential hypertension and normotensive control subjects. *Clinical Science*, 78(3), 261–264. DOI: <https://doi.org/10.1042/cs0780261>.
59. Wei, C. M., Lerman, A., Rodeheffer, R. J., McGregor, C. G., Brandt, R. R., Wright, S., et al. (1994). Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation*, 89(4), 1580–1586. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.4.1580>.
60. Sakurai, T., Yanagisawa, M., Inoue, A., Ryan, U. S., Kimura, S., Mitsui, Y., et al. (1991). cDNA cloning, sequence analysis and tissue distribution of rat preproendothelin-1 mRNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 175(1), 44–47. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(05\)81197-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(05)81197-0).
61. Wong, W. H., Wong, B. P., Wong, E. F., Huang, M. H., & Wong, N. L. (1998). Downregulation of endothelin B receptors in cardiomyopathic hamsters. *Cardiology*, 89(3), 195–201. DOI: <https://doi.org/10.1159/000006787>.
62. Clerico, A., Giannoni, A., Vittorini, S., & Passino, C. (2011). Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 301(1), H1–H268. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00226.2011>.
63. 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>.
64. Nishikimi, T., & Kato, J. (2022). Cardiac Peptides – Current Physiology, Pathophysiology, Biochemistry, Molecular Biology, and Clinical Application. *Biology*, 11(2), 330. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11020330>.
65. Dzau, V. J. (1988). Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects. *The American Journal of Medicine*, 84(3), Supplement 1, 22–27. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90201-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90201-X).
66. Lindpaintner, K., & Ganten, D. (1991). The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circulation Research*, (American Heart Association), 68(4), 905–921. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.68.4.905>.
67. Dostal, D. E., & Baker, K. M. (1999). The Cardiac Renin-Angiotensin System. *Circulation Research*, (American Heart Association), 85(7), 643–650. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.7.643>.
68. Schuijt, M. P., & Danser, A. H. J. (2002). Cardiac angiotensin II: an intracrine hormone? *American Journal of Hypertension*, 15(12), 1109–1116. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)02972-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)02972-2).

69. Raleigh, J. M. V., Toldo, S., Das, A., Abbate, A., & Salloum, F. N. (2015). Relaxin' the Heart: A Novel Therapeutic Modality. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 21(4), 353–362. DOI: <https://doi.org/10.1177/1074248415617851>.
70. Feijóo-Bandín, S., Aragón-Herrera, A., Rodríguez-Penas, D., Portolés, M., Roselló-Lletí, E., Rivera, M., et al. (2017). Relaxin-2 in Cardiometabolic Diseases: Mechanisms of Action and Future Perspectives. *Frontiers in Physiology*, 8, 599. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00599>.
71. Jankowski, M., Hajjar, F., Kawas, S. A., Mukaddam-Daher, S., Hoffman, G., McCann, S. M., & Gutkowska, J. (1998). Rat heart: A site of oxytocin production and action. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(24), 14558-14563. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14558>.
72. 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. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032556>.