

Гаврилькевич В. К. Вплив натрійуретичних гормонів серця на нервову систему: 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. 2081–2098. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8\(54\)-2081-2098](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-8(54)-2081-2098). URL: <http://perspectives.pp.ua/index.php/pis/article/view/27974/27938>*

УДК 612.17:612.49:612.8(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>

ВПЛИВ НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ГОРМОНІВ СЕРЦЯ НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ: ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ОГЛЯД

Анотація. Стаття присвячена питанню гуморальних регуляторних впливів серця на нервову систему. Мета статті – дослідження сучасних наукових знань про регуляторний вплив натрійуретичних гормонів серця на нервову систему (НС). Здійснено огляд іноземних наукових публікацій. З'ясовано, що натрійуретичні гормони – передсердний натрійуретичний пептид (ANP), мозковий натрійуретичний пептид (BNP), натрійуретичний пептид С-типу (CNP), – які виробляються і секретуються клітинами серця у кров, можуть впливати на периферичну і центральну НС завдяки тому, що по всій НС у нейронах і клітинах нейроглії є відповідні мембранні рецептори. Натрійуретичні пептиди (НП) серцевого походження не можуть проникати через гематоенцефалічний і гематонервовий бар'єри, але можуть впливати на нервові центри в навколошлуночкових ділянках головного мозку, де гематоенцефалічний бар'єр більш проникний або відсутній. Клітини НС теж здатні виробляти НП, такі як ANP і CNP, що здійснюють місцеві регуляторні впливи, які доповнюють регуляторні впливи НП серцевого походження. У науковій літературі є вказівка на те, що BNP у головному мозку не виробляється, оскільки його інформаційну РНК у клітинах головного мозку не виявлено. BNP потрапляє у головний мозок із системи кровообігу. НП спричиняють багатоманітні регуляторні впливи на НС: пригнічують центри спраги і сольового апетиту в головному мозку, пригнічують активність симпатичної НС та протидіють активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (виключенням є CNP, який стимулює гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему); регулюють проліферацію та дозрівання нейронів і клітин нейроглії, забезпечують формування розгалужень аксонів, регулюють розвиток і формування структури НС в ембріональному періоді; захищають клітини НС від різноманітних пошкоджень і сприяють відновленню НС. Залишається не

визначеним співвідношення внеску НП серцевого походження і мозкового походження у зазначені регуляторні ефекти.

Ключові слова: серце, натрійуретичні гормони серця, натрійуретичні пептиди серця, передсердний натрійуретичний пептид, мозковий натріуретичний пептид, натрійуретичний пептид С-типу, вплив, головний мозок, нервова система.

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>

THE INFLUENCE OF CARDIAC NATRIURETIC HORMONES ON THE NERVOUS SYSTEM: A PHYSIOLOGICAL REVIEW

Abstract. The article is devoted to the issue of humoral regulatory effects of the heart on the nervous system. The purpose of the article is to study modern scientific knowledge about the regulatory effect of cardiac natriuretic hormones on the nervous system. A review of foreign scientific publications was carried out. It was found that natriuretic hormones – atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP), – which are produced and secreted by heart cells into the blood, can affect the peripheral and central nervous system because there are corresponding membrane receptors throughout the nervous system in neurons and neuroglia cells. Natriuretic peptides (NPs) of cardiac origin cannot penetrate the blood-brain and blood-nerve barriers, but can affect nerve centers in the periventricular areas of the brain, where the blood-brain barrier is more permeable or absent. Cells of the nervous system are also capable of producing NPs, such as ANP and CNP, which exert local regulatory effects that complement the regulatory effects of NPs of cardiac origin. There is an indication in the scientific literature that BNP is not produced in the brain because its messenger RNA has not been found in brain cells. BNP enters the brain from the blood circulation. Natriuretic peptides cause a variety of regulatory effects on the nervous system: they suppress the centers of thirst and salt appetite in the brain, suppress the activity of the sympathetic nervous system and counteract the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system (except for CNP, which stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal system); regulate the proliferation and maturation of neurons and neuroglial cells, ensure the formation of axon branches, regulate the development and formation of the nervous system structure in the embryonic period; protect cells of the nervous system from various damages and promote the recovery of the nervous system. The ratio of the contribution of cardiac and brain-derived NPs to these regulatory effects remains unclear.

Keywords: heart, cardiac natriuretic hormones, cardiac natriuretic peptides, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, C-type natriuretic peptide, influence, brain, nervous system.

Постановка проблеми. Як ми вже зазначали раніше у статті «Ендокринна активність серця: історія відкриття» [1] та у статті «Гормони серця та їхні регуляторні впливи: загальний фізіологічний огляд» [2], серце виробляє низку гормонів, і серед них є такі, що мають здатність впливати на інші органи і системи організму, клітини яких синтезують відповідні мембранні рецептори. З цими рецепторами гормони серця можуть зв'язуватися і викликати зміни в біохімічних процесах та функціях клітин, тканин, органів і систем.

Найбільшу історію досліджень мають натрійуретичні гормони серця, серед яких першим був відкритий *передсердний натрійуретичний фактор* (англ. *atrial natriuretic factor*; ANF). Досліджуючи історію відкриття натрійуретичних гормонів серця, ми дізналися, що невдовзі після відкриття і визначення амінокислотної структури ANF (de Bold A. J., Borenstein H. B., Veress A. T., Sonnenberg H., 1981; Flynn T. G., de Bold M. L., de Bold A. J., 1983), Rémi Quirion та співавтори (1984) виявили місця зв'язування ANF у головному мозку та пов'язаних із ним структурах [3]. Цей факт означає, що натрійуретичні гормони серця, які ще називають серцевими натрійуретичними пептидами (НП), мають здатність впливати на функціональний стан головного мозку і нервової системи (НС) загалом. Оскільки НС здійснює регуляцію життєдіяльності всього організму, і з нею пов'язані також психічні функції, регуляторні гормональні впливи серця на НС необхідно знати не тільки ендокринологам, а й неврологам, психіатрам і психологам. Ці знання необхідні, щоб мати більш цілісне уявлення про закономірності функціонування НС та складні двобічні регуляторні зв'язки, які існують між НС і серцем.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Як ми зазначали у статті «Ендокринна активність серця: історія відкриття» [1] та у статті «Гормони серця та їхні регуляторні впливи: загальний фізіологічний огляд» [2], в україномовній науковій і навчальній літературі з фізіології міститься досить мало відомостей про фізіологію гормонів серця. Зокрема, ми не знайшли роз'яснення того, як гормони серця впливають на НС. Проте, такі відомості є в іноземних наукових публікаціях. Наприклад, V. Della Corte та співавтори (2023) зазначили, що хоча НП спочатку були виявлені в кардіоміоцитах, про широку розповсюдженість НП та їхніх рецепторів у головному мозку тварин неодноразово повідомлялося. Було показано, що НП та їхні рецептори присутні в різних нейронних структурах, гліальних клітинах та судинах головного мозку [4, с. 17–18].

Simin Mahinrad та співавтори (2016) відмітили, що НП традиційно відомі як серцеві гормони з сечогінними, натрійуретичними та антигіпертензивними властивостями. Дані свідчать про те, що НП та їхні рецептори є численними в центральній нервовій системі (ЦНС), що свідчить про їхню участь у регуляції різних функцій мозку. Було показано, що НП беруть участь у регуляції цілісності нейроваскулярного та гематоенцефалічного бар'єрів, нейрозапалення, нейропротекції, синаптичної передачі та гомеостазу мозкової рідини. Крім того, НП можуть сприяти гальмівному контролю головного мозку над гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю. Дослідження також показали, що високі системні рівні НП пов'язані з когнітивними порушеннями незалежно від факторів серцево-судинного ризику. Дослідники зробили огляд, у якому

обговорили потенційну роль НП у регуляції структурної та функціональної цілісності мозку [5].

Мета статті – дослідження сучасних наукових знань про регуляторний вплив натрійуретичних гормонів серця на нервову систему.

Виклад основного матеріалу дослідження. Для досягнення обраної мети ми здійснили огляд іноземних наукових публікацій, присвячених натрійуретичним гормонам серця.

Натрійуретичні гормони серця мають пептидну природу і тому їх ще називають натрійуретичними пептидами (НП). До них належать: *передсердний натрійуретичний пептид* (англ. *atrial natriuretic peptide*; ANP), який спочатку називали *передсердним натрійуретичним фактором* (англ. *atrial natriuretic factor*; ANF), *мозковий натрійуретичний пептид* (англ. *brain natriuretic peptide*; BNP), *натрійуретичний пептид С-типу* (англ. *C-type natriuretic peptide*; CNP). Назви цих гормонів були утворені відповідно до органу, де їх вперше було виявлено: перший – у передсердях, другий – у головному мозку, а лиш потім у серці. Третій гормон хоч і був теж спочатку виявлений у головному мозку, а потім у серці, але він був відкритий після перших двох, і його назва утворена відповідно до абеткової послідовності перших літер у назвах (аббревіатурах) перших двох НП, які були відкриті раніше. Тому, щоб не порушувати цю логіку назв натрійуретичних гормонів серця, у подальшому огляді для їх позначення ми будемо використовувати англійські аббревіатури, які зазвичай використовують у англомовних наукових публікаціях.

Клітинні рецептори натрійуретичних гормонів серця в головному мозку. Дослідження впливу натрійуретичних гормонів серця на ЦНС почалося з відкриття, про яке ми вже згадали вище, – у 1984 році Rémi Quirion та співавтори повідомили, що вони виявили місця зв'язування ANF у головному мозку та пов'язаних структурах. Візуалізація місць зв'язування міченого радіоактивним ізотопом [¹²⁵I]ANF у головному мозку щурів за допомогою авторадіографічного методу показала, що цих місць є багато в таких ділянках, як нюхова цибулина, субфорнікальний орган, *area postrema* та *nucleus tractus solitarius*. Помірна щільність місць зв'язування [¹²⁵I]ANF виявлена в очах щурів і морських свинок, тоді як низька щільність спостерігається в гіпофізі та шишкоподібній залозі (епіфізі). На думку авторів, такий розподіл свідчить про те, що певні серцево-судинні ефекти ANF можуть бути центрально опосередкованими, і що слід враховувати існування мозкових пептидів, споріднених із ANF [3].

К. Wiedemann, Н. Jahn, М. Kellner (2000) досліджуючи вплив НП на активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГГНС) та тривожну поведінку, зазначили, що НП (ANP, BNP та CNP) складають сімейство структурно споріднених пептидів, що походять від трьох різних генів і мають спільне внутрішнє кільце із 17 амінокислот. Окрім їхньої периферичної участі в діурезі та регуляції артеріального тиску, ці пептиди, їх біоактивні фрагменти та відповідні рецептори (рецептори НП: NPR-A, NPR-B та NPR-C) виявлені по всій ЦНС: NPR-A та NPR-C знаходяться на нейронах і астроцитах, тоді як NPR-B розташований переважно на нейронах і частково розміщується спільно з NPR-A. У ЦНС людини та гризунів NPR-A знаходиться переважно в корі головного

мозку та гіпокампі, тоді як NPR-B присутній у мигдалині та кількох регуляторних ділянках стовбура мозку. NPR-C широко розповсюджений у ЦНС, а саме в неокортексі, лімбічній корі, гіпокампі та мигдалині [6].

Тут варто зазначити, що ANP та BNP мають вищу спорідненість до NPR-A, тоді як CNP зв'язується більш специфічно з NPR-B (Koller K. J., et al., 1991). Третій рецептор, NPR-C, зв'язується з ANP, BNP та CNP із однаковою спорідненістю (Suga S., et al., 1992) і вважається передусім “рецептором очищення”, його головна функція – зв'язувати ці гормони та виводити їх із організму, тим самим регулюючи позаклітинні рівні цих гормонів і активацію NPR-A і NPR-B [7]. Вчені припускали, що він також може брати участь у передачі сигналів всередині клітини за допомогою G-білків, що свідчить про його можливі додаткові функції. Це припущення було підтверджене в подальших дослідженнях, зокрема щодо функцій NPR-C у НС.

У 2014 році A. Nodes & D. Lichtstein опублікували статтю [8], в якій представили огляд відомих на той час досліджень щодо участі натрійуретичних гормонів у функціях головного мозку. Було показано, що нейрони в субфорнікальному органі реагують на ANP збільшенням продукції циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) (de Vente J., Bol J. G., Steinbusch H. W., 1989). Нейрони циркумвентрикулярних органів експресують рецептори для більшості серцево-судинних гормонів (Smith P. M., Ferguson A. V., 2010), включаючи рецептори НП: NPR-A та NPR-B були виявлені в судинному органі lamina terminalis, субфорнікальному органі, area postrema та судинному сплетенні (Saavedra J. M., Kurihara M., 1991). Специфічний для CNP рецептор – NPR-B – досить поширений по всьому мозку: інформаційна РНК NPR-B була виявлена в корі головного мозку, лімбічній ділянці, преоптико-гіпоталамічних ділянках, рухових ядрах і стовбурі мозку (Herman J. P., et al., 1996) [8]. Ці дані про розміщення NPR-A збігаються з місцями зв'язування ANF у головному мозку, які описали Quirion Rémi та співавтори (1984) [3].

V. Della Corte та співавтори (2023) вважають, що повне розуміння впливу НП походить від оцінки розподілу рецепторів у різних ділянках мозку та специфічних функцій цих рецепторів: NPR-C добре представлений у всіх ділянках ЦНС, оскільки його дія тут полягає головним чином у блокуванні росту та проліферації гліальних клітин (Levin E. R., Frank H. J., 1991). NPR-A переважно розташований у ділянках поблизу третього шлуночка мозку, які не ізольовані від периферичного кровообігу гематоенцефалічним бар'єром: це дозволяє рецепторам зв'язуватися з НП, що виробляються в ЦНС, та з тими, що виробляються периферично. Цей рецептор, на відміну від попереднього, переважно опосередковує відчуття споживання води та апетит до солі, з прямим і переважним впливом на артеріальний тиск (Langub M. C., et al., 1995). NPR-B розподіляється переважно в гіпоталамусі та інших ростральних ділянках головного мозку, з регуляторним впливом на симпатичну НС та вегетативні функції. Дослідники, van der Weerd та співавтори, показали, що гени НП та рецепторів НП широко експресуються по всьому мозку здорових людей. Крім того, НП і рецептори НП присутні в різних клітинних структурах, включаючи нейрони, астроцитоподібні мережі та судини головного мозку. Велика кількість

НП та рецепторів НП у мозку людини свідчить про залучення НП до багатьох функцій мозку [4, с. 17–18]. Ці дані також збігаються з місцями зв'язування ANF у головному мозку, які описали Quirion Rémi та співавтори (1984) [3].

Отже, тенденції розміщення рецепторів НП у головному мозку, описані різними дослідниками, збігаються. Тільки дані, що представили K. Wiedemann, H. Jahn & M. Kellner (2000) [6], відрізняються. На нашу думку, це може бути зумовлене або використанням різних методів дослідження, або ще й тим, що клітинні рецептори до гормонів і нейромедіаторів не є застиглим і ригідним утворенням. Вони можуть з'являтися і зникати, відповідно до поточних умов і функціонального стану організму, і кількість таких рецепторів на клітинних мембранах може бути різною в різні періоди життя організму.

Загалом, наявність у ЦНС, зокрема в головному мозку, рецепторів до НП у ділянках, що не відмежовані від кровоносного русла гематоенцефалічним бар'єром, означає, що натрійуретичні гормони, які виробляються в серці та секретуються в кров, можуть впливати на відповідні нервові центри головного мозку. Наявність у головному мозку рецепторів до натрійуретичних пептидів у ділянках, захищених гематоенцефалічним бар'єром, означає, що ці рецептори призначені для НП, які виробляються місцево клітинами головного мозку.

Рецептори та місцеве вироблення натрійуретичних гормонів серця в спинному мозку. Hugo Juraver-Geslin та співавтори (2023) в оглядовій статті [7] відзначили, що CNP переважно локалізується в задньому розі спинного мозку, тоді як його рецептор, NPR-B, локалізується в сенсорних аксонах.

Місцеве вироблення натрійуретичних гормонів серця в головному мозку. У 2020 році G. Gallo та співавтори зазначили, що кілька досліджень на тваринах і людях показали значне поширення всіх НП у ЦНС [9]. У ЦНС високі концентрації ANP виявили в гіпоталамусі, тоді як нижчі концентрації – в середньому мозку та стовбурі мозку [10]. У 1992 році W. Huang та співавтори повідомили, що норадреналін або адреналін сприяють секреції ANP та експресії мРНК pro-ANP у довгострокових культурах нейронів гіпоталамуса щурів через їхній вплив на альфа-2-адренорецептори. Результати їхніх експериментів показали, що норадреналін або адреналін, діючи через свої альфа2-адренорецептори, можуть модулювати функцію нейронів, які виробляють ANP, у гіпоталамусі щурів шляхом регуляції секреції та продукування нейропептиду на геномному рівні [11]. У 2023 році V. Della Corte та співавтори узагальнивши згадане дослідження та йому подібні, зазначили, що натрійуретичні пептиди ANP, BNP та CNP виробляються в головному мозку, а біологічно активні речовини, що регулюють артеріальний тиск, та вазоактивні аміни, такі як ендотелін, норадреналін і вазопресин (не ангіотензин II), індукують вироблення молекул НП у культурах нейронів гіпоталамуса (Huang W., al., 1992) [4, с. 17–18].

Aldo Clerico та співавтори (2006) [12] вказали, що гени ANP, BNP та CNP експресуються в ЦНС, де вони, ймовірно, функціонують як нейромедіатори та/або нейромодулятори (Brunner-La Rocca H. P., et al., 2001; Chen H. H., Burnett J. C., 1998; Fermepín M. R., et al., 2000; Imura H., et al., 1992; Langub M. C., et al., 1995; Vatta M. S., et al., 1996). Цю гіпотезу підтверджує, наприклад,

спостереження, що у людей інтраназально введений ANP діє як центральний нервовий інгібітор стресової ГГНС (Perras B., et al., 2004).

У 2014 році A. Nodes & D. Lichtstein [8] зробили досить ретельний огляд досліджень представленості НП у головному мозку. Автори зазначили, що ANP, BNP, CNP та їхні рецептори експресуються в головному мозку, що вказує на можливу роль цих пептидів у функціонуванні головного мозку. CNP є найбільш поширеним натрійуретичним пептидом у головному мозку (Kaneko T., et al., 1993), і це свідчить про те, що він діє як нейромедіатор або нейромодулятор, а не як серцевий гормон (Komatsu Y., et al. 1991). ANP та BNP також присутні в головному мозку та мають цікаві нейромодуляторні функції. Експресію ANP вперше було виявлено в гіпоталамусі (Tanaka I., et al., 1984), який є основним джерелом НП у головному мозку (Kawata M., et al., 1985; Marei H. E., 2002). ANP присутній у нейронах і глії кори головного мозку (Mckenzie J. C., et al., 1994) та мозочка (Mckenzie J. C., et al., 2001). ANP також був описаний у нейронах і нервових волокнах лімбічної області, нюхової цибулини, таламуса та стріатуму (Kawata M., et al., 1985; Standaert D. G., et al., 1986; Brown J., Czarnecki A., 1990; Ryan M. C., Gundlach A. L., 1995). BNP був виявлений у гіпоталамусі (Abdelalim E. M., et al., 2006) та корі головного мозку (Mckenzie J. C., et al., 1994). На відміну від ANP і CNP, інформаційну РНК BNP у головному мозку не було виявлено (Langub M. C., et al., 1995), що свідчить про периферичне походження цього пептиду. ANP і BNP були описані в деяких циркумвентрикулярних органах головного мозку – високо васкуляризованих структурах гіпоталамуса, які забезпечують ендокринну комунікацію між периферією та ЦНС (Ganong W. F., 2000). Значна ANP-подібна імунореактивність була виявлена в нервових волокнах судинного органу кінцевої пластинки та субфорнікального органу в головному мозку щурів (Kawata M., et al., 1985).

Наведені дані є досить цікавими. Наявність у головному мозку BNP, який там місцево не виробляється, а має периферичне походження, вказує на те, що цей натрійуретичний пептид функціонує не як нейромедіатор, а як гормон, що опосередковує регуляторні впливи серця на головний мозок. Те, що цей гормон виявлений не тільки в гіпоталамусі, а й у корі головного мозку, означає, що серце може гуморально впливати на функціональний стан кори головного мозку. Ці дані збігаються зі згаданим вище фактом наявності в корі головного мозку рецепторів NPR-A, з якими може зв'язуватись BNP (Wiedemann K., Jahn H., Kellner M., 2000) [6].

Регуляторні впливи натрійуретичних гормонів серця на периферичну нервову систему. Т. Ogawa & A. J. de Bold (2014) підкреслили, що ANP і BNP мають багатосторонню дію на нервову активність, зокрема на рівні периферичної нервової системи ANP знижує активність серцевих і легеневих барорецепторів і хеморецепторів, що викликає пригнічення симпатичного впливу на серце; зниження симпатичної активності разом зі збільшенням вагусної аферентної активності призводить до зниження частоти серцевих скорочень і серцевого викиду (de Bold A. J., Bruneau V. G., 2000) [13].

Регуляторні впливи натрійуретичних гормонів серця на центральну нервову систему. У 1987 році Т. Hedner та співавтори вказали на те, що у ЦНС

ANP має антидипсогенну дію (пригнічує споживання води), зменшує апетит до солі та знижує артеріальний тиск. ANP, ймовірно, є циркулюючим гормоном, а також передбачуваним нейромедіатором із важливою регуляторною дією на гомеостаз солі та води, а також на регулювання артеріального тиску [10].

У 1990 році W. K. Samson зауважив, що дія НП на ЦНС, здається, частково відображає периферичну дію щодо гомеостазу рідини та електролітів. ANP діє центрально, зменшуючи споживання води та солі, дія, яка, ймовірно, проявляється в одному або кількох циркумвентрикулярних органах. Крім того, підвищення рівня циркулюючого ANP може значно пригнічувати базальну та стимульовану секрецію вазопресину через вплив на гіпоталамус, що також було продемонстровано у людей. Нарешті, ANP антагонізує стимульовану ангіотензином II секрецію адренкортикотропіну, – центральний ефект, який доповнює ниркову та надниркову дію пептиду [14, с. 178].

У 1991 році G. Fink та співавтори повідомили про те, що ANP пригнічує вивільнення кортикотропіну – адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізу [15]. K. Wiedemann, H. Jahn, M. Kellner (2000) вказали, що НП беруть участь у регуляції ГГНС: у людини та гризунів ANP пригнічує ГГНС на всіх регуляторних рівнях, тоді як CNP стимулює вивільнення кортизолу [6].

D. L. Vesely та співавтори (2001) опублікували докази того, що ANP знижує рівень циркулюючих у системі кровообігу кортикотропін-релізінг-гормону, АКТГ і кортизолу [16]. Ці докази свідчать про те, що ANP дійсно пригнічує ГГНС на всіх регуляторних рівнях.

M. Kellner, H. Jahn & K. Wiedemann (2003) [17] повторили та уточнили вже відомі на той час факти, що ANP пригнічує ГГНС-вісь, а CNP її активує. За рахунок цього ANP знижує тривожність, а CNP підвищує тривожність через стимуляцію секреції кортикотропін-релізінг-гормону.

Miklós Jászberényi та співавтори (2000) експериментально підтвердили думку про те, що BNP також бере участь у регуляції ГГНС [18].

Nana Hiraki та співавтори (2023) емпірично показали, що BNP, який потрапляє в кровеносне русло, знижує рівень АКТГ у людей під час важкої ішемічної атаки гострого коронарного синдрому, при якій має бути активована гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь. Це вказує на важливу роль натрійуретичних пептидів як механізму адаптації до гострих критичних стресових умов у людей [19]. Отже, BNP, так само як і ANP, протидіє активації ГГНС.

Aldo Clerico та співавтори (2006) [12] теж зазначили, що серцеві натрійуретичні гормони мають інгібуючу дію на нейрогормональні системи (Brunner-La Rocca H. P., et al., 2001; de Bold A. J., et al., 2001; Fermerín M. R., et al., 2000; Vatta M. S., et al., 1996). Вплив серцевих натрійуретичних гормонів на гемодинаміку, рідинний баланс організму та гомеостаз електролітів можна пояснити принаймні частково пригніченням систем контролю, а саме: симпатичної активації, реакції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та/або вазопресин/антидіуретичного гормону, а також вивільнення ендотелінів, цитокінів та факторів росту (Brunner-La Rocca H. P., et al., 2001; de Bold A. J., et al., 2001; Fermerín M. R., 2000; Vatta M. S., et al., 1996).

G. Gallo та співавтори (2020) [9] зазначили, що рецептори НП можуть впливати на функцію головного мозку через регуляцію цілісності гематоенцефалічного бар'єру, синаптичну передачу та модуляцію стресових реакцій НС, як на системному, так і на центральному рівнях. Фактично, відомо, що НП беруть участь у розвитку нейронів, вивільненні нейромедіаторів, синаптичній передачі, регуляції запальних процесів на рівні мікроглії та нейропротекції (Mahinrad S., et al., 2016; Cao L. H., Yang X. L., 2008; Prado J., et al., 2010; Quirion R., 1989).

V. Della Corte та співавтори (2023) [4, с. 17–18] спостерігали, як НП виробляються та діють на рівні ЦНС. Що стосується циркулюючих НП, то хоча вони не можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр, вони впливають на певні ділянки в ЦНС, досягаючи цілей поза ГЕБ, якими є: серединне узвишся гіпоталамуса або *area postrema* (невелика ділянка довгастого мозку на дні четвертого шлуночка, яка є хеморецепторною зоною). Вплив НП на рівні мозку доповнює та підсилює їхні впливи на інші органи-мішені, зокрема впливи НП на головний мозок посилюють натрійуретичну та сечогінну дії на рівні нирок (Blackburn R. E., 1995). Крім того, інші дослідження показують, що НП проявляють центральний ефект таким чином: прямо впливають на ядра гіпоталамуса і обмежують вироблення та вивільнення вазопресину, а в інших випадках впливають на гіпофіз і уповільнюють вироблення АКТГ, і таким чином модулюють всі регуляторні впливи на артеріальний тиск і циркуляцію крові (Samson W. K., 1992). НП знижують тонус симпатичного підрозділу вегетативної НС, сприяючи зниженню артеріального тиску. Більше того, у мишачих моделях із генетичними формами есенціальної гіпертензії блокування дії НП на ядро одиночного тракту ще більше підвищує показники артеріального тиску. Це свідчить про те, що гіпотензивний ефект НП пов'язаний із їхнім впливом на цю ділянку головного мозку (Yang R. H., et al., 1992). V. Della Corte та співавтори зауважили, що згадані вище дослідження, які вони розглянули у своїй статті, були проведені на тваринах, однак, є також дані, що свідчать про участь НП у роботі мозку людини [4, с. 17–18].

Отже, регуляторні впливи натрійуретичних гормонів серця на периферичну і центральну ланки НС узгоджені з впливами цих гормонів на інші органи та спрямовані зокрема на зменшення об'єму циркулюючої крові та зниження підвищеного артеріального тиску. Для досягнення цього результату натрійуретичні гормони серця (ANP і BNP) впливають на такі механізми: пригнічують у головному мозку центри споживання води і сольового апетиту; знижують активність симпатичного підрозділу вегетативної НС; пригнічують секреторну активність нейронів гіпоталамуса і вироблення та вивільнення в кров вазопресину (антидіуретичного гормону) через задню частку гіпофіза, а також кортикотропін-релізінг-гормону; пригнічують секреторну активність передньої частки гіпофіза та вивільнення в кров АКТГ. Тобто, ці гормони протидіють симпатичній активації організму як на периферичному, так і на центральному рівнях, через пригнічення як нервового, так і нейрогуморального шляхів цієї активації.

Регуляторні впливи CNP, на відміну від ANP і BNP, є більш складними і неоднозначними. CNP на рівні ЦНС хоч і стимулює секрецію кортикотропін-рилізінг-гормону в гіпоталамусі та активує ГГНС (нейрогуморальний шлях симпатичної активації організму), що супроводжується суб'єктивним почуттям тривоги, але загалом він все одно зменшує об'єм циркулюючої крові та знижує артеріальний тиск, за рахунок інших регуляторних впливів, які описали Т. Ogawa & A. J. de Bold [13], і які ми вже згадували у статті «Гормони серця та їхні регуляторні впливи: загальний фізіологічний огляд» [2].

Роль натрійуретичних гормонів серця в розвитку головного мозку. Aldo Clerico та співавтори (2006) [12] звернули увагу на те, що кілька досліджень показали важливу роль CNP у розвитку певних систем, у тому числі головного мозку (Levin E. R., Frank H. J., 1991; Ryan M. C., Gundlach A. L., 1998; Simpson P. J., Miller I., Moon C., et al., 2002; Waschek J. A., 2004). Ознайомившись із статтями вказаних дослідників, ми дізналися, низку цікавих фактів.

Е. R. Levin & Н. J. Frank (1991) показали, що НП в мозку можуть служити антиростовими факторами для глії шляхом зв'язування з рецептором NPR-C, який раніше вважався виключно таким, що забезпечує зв'язування і виведення НП. Пригнічувальні впливи на розмноження клітин нейроглії в цьому випадку не є результатом пригнічення проліферативних ефектів ендogenous фактора росту та не залежать від циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) [20].

М. С. Ryan & А. L. Gundlach (1998) спостерігали, що рівень експресії ANP та CNP помітно зростає у більшості регіонів ЦНС, включаючи нюхову та гіпокампальні ділянки переднього мозку, а також у регіонах стовбура мозку, включаючи ядро мосту, парвоцелюлярне та латеральні ретикулярні та спинномозкові ядра трійчастого нерва, до десятого та тринадцятого днів після народження, але знизився з цього піку до еквівалентних рівнів у дорослих до двадцять восьмого дня після народження. На основі цього спостереження автори зробили висновок, що диференціальна та тимчасова експресія НП під час постнатального розвитку, разом із попередніми повідомленнями про онтогенну регуляцію експресії та патернів зв'язування рецепторів НП, додатково свідчить про їхню участь у процесах розвитку ЦНС у щурів [21].

Р. J. Simpson та співавтори (2002) експериментально встановили, що CNP індукує перемикання клітинного циклу від проліферації до диференціації в нюхових рецепторних нейронах, активованих нейротрофічним фактором мозку або фактором росту нервів. Їхні дослідження показали CNP як паракринний фактор, який може регулювати диференціацію або виживання нейронів. Дослідники зробили висновок, що існування високих рівнів CNP і клітинних рецепторів до цього пептиду в усьому мозку свідчить про роль цього пептиду та його рецептора в розвитку різних типів нервових клітин [22].

Ж. А. Waschek (2004) розглянув докази, що свідчать про те, що НП регулюють розвиток НС. Як зазначив дослідник, НП та їхні рецептори демонструють складні патерни експресії в НС, що розвивається, де було показано, що вони діють на нервові клітини вже на стадії ембріональної нервової трубки. Автор статті відзначив, що ріст як кісток, так і мозку, здається, використовує переважно CNP та CNP-специфічний рецептор типу В (NPR-B), а

можливо, і рецептор типу С (NPR-C). Дані *in vitro* вказують на те, що CNP може діяти на нейрони, астроцити та клітини Шванна, що розвиваються, подібно до класичного фактора росту, регулюючи проліферацію, формування патернів, фенотипічну специфікацію, виживання та визначення аксональних шляхів. НП також можуть відігравати певну роль у васкуляризації ембріонального мозку, встановленні гематоенцефалічного та гематонервового бар'єрів і, можливо, у регенерації нервів [23].

Z. Zhao & L. Ma (2009) повідомили про кілька унікальних проявів активності натрійуретичних гормонів у регуляції розвитку аксонів нервових клітин спинномозкових вузлів, що належать до дорсальних корінців спинномозкових нервів. По-перше, CNP експресується в обмеженій ділянці дорсального відділу спинного мозку та забезпечує сигнал, необхідний для біфуркації центральних сенсорних аферентів. По-друге, у культурі ембріональних нейронів дорсального кінця ганглію CNP стимулює формування гілок, індукує ріст аксонів і притягує конуси росту. Крім того, ця активність опосередковується сигналізацією цГМФ та може бути викликана іншими членами натрійуретичних пептидних гормонів. Таким чином, НП представляють собою новий клас позаклітинних факторів, які регулюють ключові аксональні процеси під час розвитку. Оскільки їхні рецептори присутні в багатьох ділянках ембріонального та дорослого мозку, дослідники припустили, що ці гормони мають широкий вплив на розвиток і функціонування НС [24].

Hugo Juraver-Geslin та співавтори (2023) в оглядовій статті [7] висвітлили нещодавні відкриття, які вказують на участь НП та їх рецепторів у регуляції різних аспектів ембріонального розвитку. НП беруть участь у побудові органів, в яких вони пізніше, у дорослому віці, контролюватимуть фізіологічні функції. Всі три сигнальні модулі (ANP BNP CNP та їхні клітинні рецептори) експресуються на ранніх стадіях ембріогенезу та, здається, регулюють кінетику проліферації, росту та диференціації ембріональних клітин-попередників у різних тканинах. Ці клітинні функції безпосередньо залежать від рівнів НП, доступних у позаклітинному просторі, діючи як дозозалежні регулятори ембріонального росту. Так, у центральній і периферичній нервовій системі НП (зокрема CNP і ANP) впливають на поділ клітин залежно від контексту і можуть регулювати проліферацію нейрональних клітин-попередників та їх диференціювання. НП також можуть регулювати формування нейронної структури ЦНС, проте на сьогоднішній день докази цього залишаються фрагментарними [7]. Дослідники також зазначили, що CNP та його рецептор NPR-B відіграють важливу роль у формуванні розгалужень аксонів під час розвитку НС [7].

Захисна дія натрійуретичних гормонів серця на нервову тканину і головний мозок. A. Nades & D. Lichtstein (2014) представили огляд великої кількості досліджень нейропротекторної дії НП [8]. В експерименті, який провели R. R. Fiscus та співавтори (2001), ANP та BNP спричиняли підвищення рівня цГМФ та пригнічували апоптоз клітин. Однак прямих доказів цього ефекту в мозку немає. A. K. Wiggins та співавтори (2003) показали, що НП мають нейропротекторний ефект у культивованих клітинах та *in vivo*. K. Kuribayashi та співавтори (2006) продемонстрували нейропротекторний ефект НП у нейронах

сітківки щурів. Було постульовано, що нейропротекторний ефект ANP опосередковується через мозковий кровотік. Дійсно, M. Nogami та співавтори (2001) у білій речовині навколо ділянки інфаркту у щурів виявили підвищену кількість ANP-імунореактивних астроцитів та інших гліальних клітин. Цей нейропротекторний ефект може модулюватися сигналізацією цГМФ, оскільки P. Pifarre та співавтори (2010) виявили, що інгібітор цГМФ-фосфодіестерази має захисний ефект у моделі фокального пошкодження мозку у щурів. При ішемічному набряку мозку, індукованому у щурів, внутрішньовенне введення ANP виявилось корисним. У фармакологічних дозах пептид значно пригнічував підвищення вмісту води та натрію в мозку та зменшував площу набряку, як показали S. Nagase та співавтори (1991) за допомогою магнітно-резонансної томографії. ANP був корисним навіть після відкладеного введення та зменшував набряк мозку при внутрішньовенній ін'єкції через 4 години після індукції геморагічного пошкодження мозку у щурів (Rosenberg G. A., Estrada E. Y., 1995). BNP також був задіяний у нейропротекції після травми головного мозку. M. L. James та його колеги (2010) продемонстрували, що внутрішньовенне введення BNP покращує мозковий кровотік і зменшує запалення в моделях травм головного мозку у мишей, що проявляється зниженням нейродегенерації та покращенням функціонального результату (James M. L., et al., 2010). Хоча ці експерименти проводилися з використанням високих доз екзогенного рекомбінантного людського BNP (незиритиду), ендогенний BNP може відігравати певну роль у відновленні після травми головного мозку, оскільки підвищені рівні BNP пов'язані з цим станом. Підвищені рівні BNP у плазмі були описані у пацієнтів із черепно-мозковою травмою (Kirchhoff C., et al., 2006; Powner D. J., et al., 2007), інсультом (Koenig M. A., et al., 2007) та іншими пошкодженнями головного мозку (Mcgirt M. J., et al., 2004; James M. L., et al., 2009). Підвищені рівні BNP також були зареєстровані в спинномозковій рідині пацієнтів із травмами головного мозку (Kirchhoff C., et al., 2006). Однак ці зміни корелюють із поганим клінічним результатом у пацієнтів із травмами та інсультом (Svirni G. E., et al., 2006; Montaner J., et al., 2012). A. Nodes & D. Lichtstein вважають, що це може свідчити про недостатність ендогенного нейропротекторного механізму. Механізм нейропротекції НП може бути опосередкований імуномодуляцією, як було продемонстровано на периферії (De Vito P., 2014). Усі ці клінічні та доклінічні спостереження, на думку A. Nodes & D. Lichtstein, показують, що ANP і BNP у мозку є частиною ендогенного захисного механізму від травм або пошкоджень [8].

G. Gallo та співавтори (2020) у своїй статті розглянули низку досліджень, які засвідчують захисний вплив НП на НС. Зокрема, автори відзначили, що ANP було показано як нейропротекторний агент через підвищення регуляції шляху Wnt/ β -катенін у моделі хвороби Паркінсона *in vitro* (Colini Baldeschi A., et al., 2018). Збільшення рівня ANP після терапії інгібуванням неприлізину захищало від виникнення інсульту в моделі щурів зі спонтанною гіпертензією, схильних до інсульту, які отримували їжу з високим вмістом солі (Rubattu S., et al., 2018). Крім того, збільшення рівня циркулюючого ANP було прогностичним показником ризику інсульту у практично здорових осіб (Wang T. J., et al., 2004).

На думку G. Gallo та співавторів, підвищений рівень НП може свідчити про наявність початкового пошкодження мозку та судин, яке згодом переросте в супутній хворобливий стан. У цьому контексті, збільшення НП можна розглядати як маркер, так і як захисну ендогенну реакцію на пошкодження мозку. Інфузія BNP в ішемічних тваринних моделях показала значне зменшення обсягу інфаркту та краще сенсомоторне відновлення (Fernández-Susavila H., et al., 2017). У тому ж дослідженні повідомлялося, що пацієнти, які перенесли кардіоемболічний інсульт та мали вищий рівень циркулюючого BNP, мали кращий результат при 3-місячному спостереженні. Більше того, наявні дані показують, що низькі концентрації НП у мозку разом із підвищеною системною концентрацією пов'язані зі структурними та функціональними змінами головного мозку. З іншого боку, вищі рівні НП у мозку мають вирішальне значення для підтримки гомеостазу мозку (Mahinrad S., et al., 2016). Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що BNP здійснює прямий захисний вплив на мозок через власний рецептор, його підвищення може бути маркером поточного патологічного процесу в мозку [9].

V. Della Corte та співавтори (2023) зробили огляд досліджень щодо впливу НП на НС, в якому зауважили, що результати досліджень на тваринах свідчать про те, що НП можуть регулювати нейропластичність, цілісність гематоенцефалічного бар'єру, нейрозапалення та функцію пам'яті (Mahinrad S., et al., 2018). Нейропротекторний ефект НП пов'язаний із цГМФ. Рецептори НП є рецепторами гуанілатциклази, і численні докази показують, що цГМФ, незалежно від його джерела, відіграє життєво важливу роль у фізіології мозку. Його дія є значною щодо модуляції довготривалих змін синаптичної активності в гіпокампі, мигдалині, мозочку (шляхом пресинаптичного вивільнення медіатора) та постсинаптичних функціях через активацію різних ізоформ G-протеїнази. Нещодавні дослідження продемонстрували нейропротекторну роль НП та сигнального шляху цГМФ. Збільшення внутрішньоклітинної концентрації цГМФ захищає нейрони від позаклітинно токсичного, метаболічного, а також оксидативного пошкодження та нейротоксичності, індукованої N-метил d-аспартатом (Della Corte V., et al., 2018). Усі ці дані свідчать про можливу роль НП у функції та метаболізмі нервової тканини, а також НП можуть забезпечувати зв'язок між нирками, серцево-судинною та нервовою системами. Щоб прояснити всі ці аспекти, знадобляться подальші дослідження [4, с. 17–18].

Розглянуті вище регуляторні впливи НП на периферичну і центральну НС, та головний мозок зокрема, охоплюють як дистантні впливи натрійуретичних гормонів, що виробляються клітинами серця, так і місцеві нейромедіаторні та нейромодуляторні впливи НП, що виробляються місцево нейронами і клітинами нейроглії у НС. Який внесок у регуляцію НС роблять гормональні впливи серця, і який місцево вироблені НП, – це поки що чітко не розмежовано. Але у 2006 році Aldo Clerico та співавтори (2006) висловили думку, яка нам дуже сподобалась, – дослідники вказали, що гормональна дія, спільна для плазматичних ANP і BNP, може бути посилена НП, що виробляються локально в тканинах-мішенях [12]. Тобто, НП, які виробляються і секретуються у кров клітинами

серця, і НП, які виробляються місцево в НС, взаємно доповнюють свої регуляторні впливи на НС заради підтримання внутрішньої стабільності у функціонуванні організму.

Висновки. Огляд наукових досліджень показав, що НП, які виробляються і секретуються клітинами серця в кров, можуть впливати на периферичну і центральну нервову систему завдяки тому, що в нейронах і клітинах нейроглії є відповідні мембранні рецептори, які можуть зв'язуватися з НП та сприймати їхні регуляторні впливи. Специфічні рецептори НП є по всій нервовій системі: як у ділянках, захищених гематоенцефалічним і гематонервовим бар'єрами, так і в навколошлуночкових ділянках головного мозку, де гематоенцефалічний бар'єр більш проникний або відсутній. Клітини нервової системи теж здатні виробляти НП, такі як ANP і CNP, що здійснюють місцеві регуляторні впливи, які доповнюють регуляторні впливи НП серцевого походження. Згідно опублікованих даних, BNP, хоч і був спочатку виявлений у головному мозку, а потім у серці, насправді у головному мозку не виробляється, оскільки його інформаційну РНК у клітинах головного мозку не виявлено. BNP потрапляє у головний мозок із системи кровообігу. НП спричиняють багатоманітні регуляторні впливи на нервову систему: пригнічують центри споживання води і сольового апетиту в головному мозку, пригнічують активність симпатичної нервової системи як через периферичні, так і через центральні ланки, пригнічують секрецію вазопресину (антидіуретичного гормону) і кортикотропін-релізінг-гормону в гіпоталамусі та адренкортикотропного гормону в гіпофізі. Завдяки цим впливам НП протидіють активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи. Виключенням є CNP, який стимулює гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему. НП регулюють проліферацію та дозрівання нейронів і клітин нейроглії, забезпечують формування розгалужень аксонів, регулюють розвиток і формування структури нервової системи в ембріональному періоді. Крім цього, НП мають здатність захищати клітини нервової системи від різноманітних пошкоджень і сприяють клітинному відновленню нервової системи. Залишається не визначеним співвідношення внеску НП серцевого походження і НП мозкового походження у зазначені регуляторні ефекти. Встановлено, що НП виробляються ембріональними клітинами та регулюють ембріональний розвиток організму. Але поки не досліджено, яку роль натрійуретичні гормони серцевого походження відіграють в ембріональному розвитку нервової системи.

Перспективи подальших досліджень ми бачимо в тому, щоб більш детально дослідити, що відомо в сучасній науці про регуляторні впливи натрійуретичних гормонів серця на перебіг психічних процесів, адже вони тісно пов'язані з нервовою системою.

Література

1. Гаврилькевич В. К. Ендокринна активність серця: історія відкриття. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*. 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).

2. Гаврилькевич В. К. Гормони серця та їхні регуляторні впливи: загальний фізіологічний огляд. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*. Київ, 2025. № 8 (54).
3. Quirion R., Dalpé M., De Lean A., Gutkowska J., Cantin M., Genest J. Atrial natriuretic factor (ANF) binding sites in brain and related structures. *Peptides*. 1984. Vol. 5, Issue 6. P. 1167–1172. DOI: [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(84\)90183-9](https://doi.org/10.1016/0196-9781(84)90183-9).
4. Della Corte V., Pacinella G., Todaro F., Pecoraro R., Tuttolomondo A. The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, Issue 11. Article 9642. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119642>.
5. Mahinrad S., de Craen A. J. M., Yasar S., van Heemst D., Sabayan B. Natriuretic peptides in the central nervous system: Novel targets for cognitive impairment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016. Vol. 68. P. 148–156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.022>.
6. Wiedemann K., Jahn H., Kellner M. Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2000. Vol. 108, Issue 1. P. 5–13. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329209>.
7. Juraver-Geslin H., Devotta A., Saint-Jeannet J.-P., Developmental roles of natriuretic peptides and their receptors. *Cells & Development*. 2023. Vol. 176. Article 203878. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2023.203878>.
8. Hodes A., Lichtstein D. Natriuretic hormones in brain function. *Frontiers in Endocrinology*. 2014. Vol. 5. Article 201. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00201>.
9. Gallo G., Bianchi F., Cotugno M., Volpe M., Rubattu S. Natriuretic Peptides, Cognitive Impairment and Dementia: An Intriguing Pathogenic Link with Implications in Hypertension. *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol. 9, Issue 7. Article 2265. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9072265>.
10. Hedner T., Hedner J., Andersson O., Persson B., Pettersson A. ANP – a cardiac hormone and a putative central neurotransmitter. *European Heart Journal*. May 1987. Vol. 8, Issue suppl_B. P. 87–98. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl_B.87.
11. Huang W., Lee D., Yang Z., Copolov D. L., Lim A. T. Norepinephrine stimulates immunoreactive (ir) atrial natriuretic peptide (ANP) secretion and pro-ANP mRNA expression from rat hypothalamic neurons in culture: effects of alpha 2-adrenoceptors. *Endocrinology*. 1992. Vol. 130, Issue 4. P. 2426–2428. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo.130.4.1312457>.
12. Clerico A., Recchia F. A., Passino C., Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. January 2006. Vol. 290, Issue 1. P. H17–H29. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00684.2005>.
13. 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>.
14. Samson W. K. Cardiac Hormones and Neuroendocrine Function. In: Porter J. C., Ježová D. (Eds.) *Circulating Regulatory Factors and Neuroendocrine Function. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1990. Vol. 274. Springer, Boston, MA. P. 177–190. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5799-5_11.
15. Fink G., Dow R. C., Casley D., Johnston C. I., Lim A. T., Copolov D. L., Bennie J., et al. Atrial natriuretic peptide is a physiological inhibitor of ACTH release: evidence from immunoneutralization in vivo. *Journal of Endocrinology*. 1991. Vol. 131, Issue 3. P. R9–12. DOI: <https://doi.org/10.1677/joe.0.131R009>.
16. Vesely D. L., San Miguel G. I., Hassan I., Schocken D. D. Atrial natriuretic hormone, vessel dilator, long-acting natriuretic hormone, and kaliuretic hormone decrease the circulating concentrations of CRH, corticotropin, and cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001. Vol. 86, Issue 9. P. 4244–4249. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7829>.
17. Kellner M., Jahn H., Wiedemann K. Natriuretic peptides and panic disorder: therapeutic prospects. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2003. Vol. 3, Issue 3. P. 381–386. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737175.3.3.381>.

18. Jászberényi M., Bujdosó E., Telegdy G. Effects of brain natriuretic peptide on pituitary-adrenal activation in rats. *Life Sciences*. 2000. Vol. 66, Issue 17. P. 1655–1661. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00485-9](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00485-9).
19. Hiraki N., Nagoshi T., Okuyama T., Tanaka T. D., Oi Yu., Kashiwagi Yu., Inoue Ya., et al. Inhibitory action of B-type natriuretic peptide on adrenocorticotrophic hormone in patients with acute coronary syndrome. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2023. Vol. 325, Issue 4. P. H856–H865. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00315.2023>.
20. Levin E. R., Frank H. J. Natriuretic peptides inhibit rat astroglial proliferation: mediation by C receptor. *The American journal of physiology*. 1991. Vol. 261, Issue 2 Pt 2. P. R453–R457. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.261.2.R453>.
21. Ryan M. C., Gundlach A. L. Ontogenic expression of natriuretic peptide mRNAs in postnatal rat brain: implications for development? *Brain research. Developmental brain research*. Vol. 105, Issue 2. P. 251–268. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(97\)00183-1](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(97)00183-1).
22. Simpson P. J., Miller I., Moon C., Hanlon A. L., Liebl D. J., Ronnett G. V. Atrial natriuretic peptide type C induces a cell-cycle switch from proliferation to differentiation in brain-derived neurotrophic factor- or nerve growth factor-primed olfactory receptor neurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002. Vol. 22, Issue 13. P. 5536–5551. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-13-05536.2002>.
23. Waschek J. A. Developmental actions of natriuretic peptides in the brain and skeleton. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2004. Vol. 61, Issue 18. P. 2332–2342. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4159-z>.
24. Zhao Z., Ma L. Regulation of axonal development by natriuretic peptide hormones, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009. Vol. 106, Issue 42. P. 18016–18021. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0906880106>.

References

1. Havrylkevych, V. K. (2025). Endokrynna aktyvnist sertsia: istoriia vidkryttia [Endocrine activity of the heart: history of discovery]. *Perspektyvy ta innovatsii nauky (Seriiia «Pedagogika», Seriiia «Psykholohiia», 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).
2. Havrylkevych, V. K. (2025). Hormony sertsia ta yikhni rehuliatorni vplyvy: zahalnyi fiziologichnyi ohliad [Cardiac hormones and their regulatory effects: a general physiological review]. *Perspektyvy ta innovatsii nauky (Seriiia «Pedagogika», Seriiia «Psykholohiia», Seriiia «Medytsyna») – Perspectives and innovations of science (Series «Pedagogy», Series «Psychology», Series «Medicine»), 8(54). C. 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).
3. Quirion, R., Dalpé, M., De Lean, A., Gutkowska, J., Cantin, M., & Genest, J. (1984). Atrial natriuretic factor (ANF) binding sites in brain and related structures. *Peptides*, 5(6), 1167–1172. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(84\)90183-9](https://doi.org/10.1016/0196-9781(84)90183-9).
4. Della Corte, V., Pacinella, G., Todaro, F., Pecoraro, R., & Tuttolomondo, A. (2023). The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9642. <https://doi.org/10.3390/ijms24119642>.
5. Mahinrad, S., de Craen, A. J. M., Yasar, S., van Heemst D., & Sabayan, B. (2016). Natriuretic peptides in the central nervous system: Novel targets for cognitive impairment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 148–156, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.022>.
6. Wiedemann, K., Jahn, H., & Kellner, M. (2000). Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 108(1), 5–13. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329209>.

7. Juraver-Geslin, H., Devotta, A., & Saint-Jeannet, J.-P., (2023). Developmental roles of natriuretic peptides and their receptors. *Cells & Development*, 176, 203878. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2023.203878>.
8. Hodes, A. & Lichtstein, D. (2014). Natriuretic hormones in brain function. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 201. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00201>.
9. Gallo, G., Bianchi, F., Cotugno, M., Volpe, M., & Rubattu, S. (2020). Natriuretic Peptides, Cognitive Impairment and Dementia: An Intriguing Pathogenic Link with Implications in Hypertension. *Journal of clinical medicine*, 9(7), 2265. <https://doi.org/10.3390/jcm9072265>.
10. Hedner, T., Hedner, J., Andersson, O., Persson, B., & Pettersson, A. (1987). ANP – a cardiac hormone and a putative central neurotransmitter. *European Heart Journal*, 8, suppl_B, 87–98. https://doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl_B.87.
11. Huang, W., Lee, D., Yang, Z., Copolov, D. L., & Lim, A. T. (1992). Norepinephrine stimulates immunoreactive (ir) atrial natriuretic peptide (ANP) secretion and pro-ANP mRNA expression from rat hypothalamic neurons in culture: effects of alpha 2-adrenoceptors. *Endocrinology*, 130(4), 2426–2428. <https://doi.org/10.1210/endo.130.4.1312457>.
12. Clerico, A., Recchia, F. A., Passino, C., & Emdin, M. (January 2006). Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 290(1), H17–H29. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00684.2005>.
13. Ogawa, T., & de Bold, A. J. (2014). The heart as an endocrine organ. *Endocrine Connections*, 3(2), R31–R44. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0012>.
14. Samson, W. K. (1990). Cardiac Hormones and Neuroendocrine Function. In: Porter, J. C., Ježová, D. (Eds.) *Circulating Regulatory Factors and Neuroendocrine Function. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 274. Springer, Boston, MA, pp. 177–190. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5799-5_11.
15. Fink, G., Dow, R. C., Casley, D., Johnston, C. I., Lim, A. T., Copolov, D. L., Bennie, J., et al. (1991). Atrial natriuretic peptide is a physiological inhibitor of ACTH release: evidence from immunoneutralization in vivo. *Journal of Endocrinology*, 131(3), R9–12. <https://doi.org/10.1677/joe.0.131R009>.
16. Vesely, D. L., San Miguel, G. I., Hassan, I., & Schocken, D. D. (2001). Atrial natriuretic hormone, vessel dilator, long-acting natriuretic hormone, and kaliuretic hormone decrease the circulating concentrations of CRH, corticotropin, and cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(9), 4244–4249. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7829>.
17. Kellner, M., Jahn, H., & Wiedemann, K. (2003). Natriuretic peptides and panic disorder: therapeutic prospects. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 3(3), 381–386. <https://doi.org/10.1586/14737175.3.3.381>.
18. Jászberényi, M., Bujdosó, E., & Telegdy, G. (2000). Effects of brain natriuretic peptide on pituitary-adrenal activation in rats. *Life Sciences*, 66(17), 1655–1661. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00485-9](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00485-9).
19. Hiraki, N., Nagoshi, T., Okuyama, T., Tanaka, T. D., Oi, Yu., Kashiwagi, Yu., Inoue, Ya., et al. (2023). Inhibitory action of B-type natriuretic peptide on adrenocorticotrophic hormone in patients with acute coronary syndrome. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 325(4), H856–H865. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00315.2023>.
20. Levin, E. R., & Frank, H. J. (1991). Natriuretic peptides inhibit rat astroglial proliferation: mediation by C receptor. *The American journal of physiology*, 261(2 Pt 2), R453–R457. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.261.2.R453>.
21. Ryan, M. C., & Gundlach, A. L. (1998). Ontogenic expression of natriuretic peptide mRNAs in postnatal rat brain: implications for development? *Brain research. Developmental brain research*, 105(2), 251–268. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(97\)00183-1](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(97)00183-1).
22. Simpson, P. J., Miller, I., Moon, C., Hanlon, A. L., Liebl, D. J., & Ronnett, G. V. (2002). Atrial natriuretic peptide type C induces a cell-cycle switch from proliferation to differentiation in brain-derived neurotrophic factor- or nerve growth factor-primed olfactory receptor neurons. *The*

Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 22(13), 5536–5551. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-13-05536.2002>.

23. Waschek, J. A. (2004). Developmental actions of natriuretic peptides in the brain and skeleton. *Cellular and molecular life sciences*, 61(18), 2332–2342. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4159-z>.

24. Zhao, Z., & Ma, L. (2009). Regulation of axonal development by natriuretic peptide hormones. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(42), 18016–18021. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906880106>.