

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: КЛАССИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОЗИЦИИ

Обрезан А. Г., Куликов Н. В.

В статье рассматриваются современные представления о нейрогормональном дисбалансе при хронической сердечной недостаточности, в том числе компенсаторной гиперактивации симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальной системы, системы эндопептидов, а также снижении эффективности системы натрийуретических пептидов (предсердного натрийуретического пептида, мозгового натрийуретического пептида, эндотелиального натрийуретического пептида). В обзоре показано, что хроническая сердечная недостаточность как клинический синдром характеризуется тесным взаимодействием между гемодинамической дисфункцией миокарда и компенсаторными нейрогуморальными механизмами. Все нейрогуморальные механизмы неразрывно участвуют в компенсации и прогрессировании хронической сердечной недостаточности, при этом многие из них имеют как компенсаторное, так и патологическое значение.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 83–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92>

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, нейрогуморальная дисбаланс, нейрогуморальные механизмы.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Обрезан А. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, главный врач Международного медицинского центра “СОГАЗ”, Куликов Н. В. — ординатор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kulikov.med@yandex.ru

A-I — ангиотензин I, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДНУП — дигиталисоподобный натрийуретический пептид, МР — минералокортикоидный рецептор альдостерона, НУП — натрийуретический пептид, ПНУП — предсердный натрийуретический пептид, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС — симпатическая нервная система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, ЭНУП — эндотелиальный натрийуретический пептид, CSAR — кардиальный симпатический афферентный рефлекс, EDRFs — эндотелиальные факторы релаксации, EDCFs — эндотелиальные факторы констрикции.

Рукопись получена 01.09.2017

Рецензия получена 04.09.2017

Принята к публикации 08.09.2017

NEURO-HUMORAL DISBALANCE IN CHRONIC HEART FAILURE: CLASSIC AND MODERN PERSPECTIVES

Obrezan A. G., Kulikov N. V.

In the article, recent data is reviewed, on neuro-humoral disbalance in chronic heart failure, including compensatory hyperactivation of sympathetic system, renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial system, endopeptides, and decrease of efficacy of the system of natriuretic peptides (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, endothelial natriuretic peptide). In the review, it is shown that chronic heart failure as clinical syndrome is characterized by close interaction of hemodynamical dysfunction of myocardium and compensatory neuro-humoral mechanisms. All neuro-humoral mechanisms closely bound together acting in compensation of chronic heart failure progression, and many of them show compensatory role, as pathologic.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 83–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92>

Key words: chronic heart failure, neuro-humoral disbalance, neuro-humoral mechanisms.

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia.

В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) играют роль как традиционные кардиальные факторы, так и чрезмерная активация нейрогуморальных систем, которая может приводить к гипертрофии миокарда, ремоделированию миокарда и сосудов, развитию гипертрофии миокарда, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. В литературе имеются данные об изменении при ХСН концентрации норадреналина, адреналина, ангиотензина II (А-II), натрийуретических пептидов, вазопрессина, эндотелиальных факторов релаксации (NO, эндотелиального фактора гиперполяризации, простациклина, брадикинина) и констрикции (эндотелины 1,2,3; эндопероксид, тромбосан-A2; супероксид-анион); опухолевого некротизирующего фактора и т.д.

Современные представления о нейрогуморальной активации при ХСН позволяют выделить изменения следующих систем:

- Симпатической нервной системы (СНС).
- Ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).
- Системы натрийуретических пептидов: предсердный натрийуретический пептид (ПНУП или ANP), мозговой натрийуретический пептид (МНУП или BNP), эндотелиальный натрийуретический пептид (ЭНУП или CNP), дигиталисоподобный натрийуретический пептид (ДНУП), уродилатин и др.
- Эндотелиальной системы: эндотелиальные факторы релаксации — (Endothelium Derived Relaxing Factor, EDRFs); эндотелиальный гиперполяризирующий фактор (Endothelium Derived Hyperpolarizing

Factor, NO-EDHF); простаглицлин-брадикинин; эндотелиальные факторы констрикции (Endothelium Derived Constricting Factor. EDCFs).

— Системы эндопептидов: антидиуретический гормон (АДГ); эндотелины 1, 2, и 3 — $E_{1,2,3}$, лептин [1].

Действуя в совокупности, прессорные системы приводят к избыточной периферической (в т.ч. коронарной) вазоконстрикции, снижению экскреции натрия и воды, нарушению энергетического обмена кардиомиоцитов, усилению фиброза миокарда и к прямому кардиотоксическому эффекту. На первом этапе гиперактивация нейрогормонов, сопровождающаяся наклоном равновесия в сторону СНС и РААС, эндотелина и вазопрессина, стимулирует защитные механизмы. Развиваются так называемая компенсаторная или “тоногенная” дилатация левого желудочка (ЛЖ), компенсаторная гипертрофия его миокарда и компенсаторная тахикардия. Происходит усиление выработки натрийуретических пептидов, что положительно сказывается на сократимости миокарда и увеличении экскреции натрия. Однако, уже через некоторое время происходит истощение этих компенсаторных механизмов. Сегодня мы говорим не просто о гиперактивации прессорных систем, а об их дисбалансе с компенсаторными антиконстрикторными системами, в частности, СНС/РААС, с одной стороны, и натрийуретической/брадикининовой, с другой.

Так как гормональные сдвиги происходят локально практически во всех жизненно важных органах больного, ХСН с самого начала (еще до развития застойных изменений) является генерализованным заболеванием с поражением сердца, почек, периферических сосудов, центральной нервной системы, скелетной мускулатуры и других органов и систем. Таким образом, основой структурного и функционального ремоделирования эффекторных органов при ХСН является нейрогуморальная система, различные звенья которой несут определенный потенциал компенсации и декомпенсации.

Симпатическая нервная система

Постоянная чрезмерная симпатическая активация в значительной степени способствует патогенезу ХСН и гипертонии. Свою патогенетическую активность СНС осуществляет через рефлекторное и непосредственно гормональное звенья.

Кардиальный симпатический афферентный рефлекс (cardiac sympathetic afferent reflex, CSAR) — симпатический возбуждающий рефлекс с положительными характеристиками обратной связи. Гуморальные факторы, такие как брадикинин, аденозин и активные формы кислорода, продуцируемые в миокарде вследствие миокардиальной ишемии, стимулируют сердечные симпатические эффекты и рефлекторно увеличивают симпатическую активность и артериальное

давление. Ядро одиночного тракта (nucleus of the solitary tract, NTS), гипоталамическое паравентрикулярное ядро (hypothalamic paraventricular nucleus, PVN) и ростральное вентролатеральное мозговое вещество являются наиболее важными центральными сайтами, участвующими в модуляции и интеграции сердечного симпатического афферентного рефлюкса (ССАР). Рецепторы ангиотензина II, АТ1 и НАДФН оксидазы, в основном, ответственны за усиление ССАР при ХСН и гипертонии. Центральный регулятор ангиотензин-(1-7), оксид азота, эндотелин, интермедины, пероксид водорода и некоторые другие сигнальные молекулы участвуют в регуляции CSAR. Блокада CSAR показывает положительные эффекты при ХСН и гипертонии [2].

Все эффекты СНС (в том числе рефлекторные) определяются двумя основными нейрогормонами: норадреналином и адреналином. Нейрогормоны не проникают непосредственно в клетку. Их эффекты реализуются через взаимодействие с β - и α -адренергическими рецепторами клеточных мембран органов и тканей. Биологические эффекты, опосредуемые различными типами адренергических рецепторов в сердце: рост кардиомиоцитов — β_1 -, β_2 -, α_1 -; положительный инотропный эффект — β_1 -, β_2 -, α_1 - (минимально); положительный хронотропный эффект и кардиотоксичность — β_1 -, β_2 -. Соотношение рецепторов β_1/β_2 в сердце определяет стимуляцию или торможение апоптоза кардиомиоцитов. Связываясь с β_1 - и β_2 -адренорецепторами, норадреналин и адреналин активизируют аденилатциклазу через G-протеины, результатом чего является рост в клетке уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что активирует протеинкиназы, и приводит к изменению скорости биохимических процессов, запуску каскада фосфорилирования протеинов в саркоплазматическом ретикулуме, сократительном аппарате миоцита и в каналах рецепторного действия сарколеммы [1].

При действии адреналина и в меньшей степени норадреналина на α -адренорецепторы происходит активация фосфолипазного пути (Ca/протеинкиназа-С), что приводит к вазоконстрикции за счет влияния на мышечный слой сосудов. Активация α_1 -адренорецепторов также сопровождается положительным инотропным эффектом и приводит к развитию патологической гипертрофии кардиомиоцитов. В результате стимуляции α -адренорецепторов происходит снижение концентрации цАМФ, что обуславливает такие биологические эффекты, как увеличение агрегации тромбоцитов, снижение пресинаптического высвобождения норадреналина и ацетилхолина [1].

Чрезмерная симпатическая активность может привести к некрозу кардиомиоцитов вследствие кардиотоксического действия гиперактивированных бета-адренорецепторов сердца. Сопутствующая акти-

вазия РААС может вызывать дальнейшее повышение симпатической активности.

Kokoz YM, et al. (2016) обнаружили экспрессию $\alpha 2$ -адренорецепторов ($\alpha 2$ -AR, $\alpha 2$ -adrenergic receptor) в сарколемме кардиомиоцитов и показали, что в изолированных кардиомиоцитах крысы активация подавленного рецептора Ca^{2+} L-типа (ICaL) путем стимуляции синтеза NO и активации протеинкиназы G- (protein kinase G, PKG) зависимой фосфатазной реакции противодействует индуцированной изопроterenолом β -адренергической активации [3]. В дополнение к $\alpha 2$ -AR-опосредованному подавлению обратной связи выделения симпатического и надпочечникового катехоламина, $\alpha 2$ -AR в кардиомиоцитах могут регулировать ранее непризнанный локализованный по кардиомиоцитам стресс-реактивный сигнальный путь. Такая аберрантная передача сигналов $\alpha 2$ -AR может способствовать развитию кардиомиопатии. Действительно, в кардиомиоцитах спонтанно гипертензивных крыс, установленной модели сердечной гипертрофии, передача сигналов $\alpha 2$ -AR была значительно снижена, несмотря на увеличение уровней мРНК $\alpha 2$ -AR по сравнению с нормальными кардиомиоцитами. Таким образом, нацеливание механизмов передачи сигналов $\alpha 2$ -AR в кардиомиоцитах может найти применение в медицинских стратегиях против неадаптивного кардиального ремоделирования, связанного с хронической симпатoadреналовой стимуляцией [3].

СНС тесно связана с другими системами организма. Так, повышение ее активности приводит к увеличению выработки ренина, а в дальнейшем и ангиотензина II в результате стимуляции β -адренорецепторов юктагломерулярных клеток. Нейрогормоны СНС оказывают влияние на синтез серотонина и мелатонина в эпифизе, на выработку окиси азота (NO) — эндотелиального фактора расслабления. В некоторых клетках катехоламины, увеличивая содержание цАМФ, имитируют действие основного для этих клеток стимулятора (имитация действия тиреотропного гормона на фолликулярные клетки щитовидной железы; стимуляция секреции кальцитонина; паратгормона; ренина и эритропоэтина) [1].

При ХСН значительно изменяется (снижается) плотность и чувствительность адренорецепторных полей миокарда. Именно таким охранительным образом организм реагирует на избыточную симпатическую стимуляцию, имеющую в том числе прямой кардиотоксический эффект. На начальных этапах ХСН наблюдается своеобразное регулирующее влияние СНС на сердечно-сосудистую систему и почки. При декомпенсации этой деятельности отмечаются: кардиотоксичность, увеличение работы сердца, вазоспазм — ухудшение периферического кровотока, “десенситизация” адренорецепторов кардиомиоци-

тов, стимуляция РААС, стимуляция развития фиброза миокарда, усиление реабсорбции натрия и воды [1].

Таким образом, при ХСН отмечается чрезмерная симпатическая активация, увеличение выработки ренина и ангиотензина II, катехоламинов, при этом снижается плотность и чувствительность адренорецепторных полей миокарда.

Еще одним важным компонентом НГА при ХСН считается РААС.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Хроническая гиперактивность РААС играет ключевую роль в гипертонии и патофизиологии ХСН. РААС является основополагающим в общей регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза благодаря действию гормонов, которые регулируют сосудистый тонус и, в частности, кровяное давление посредством вазоконстрикции и почечного введения натрия и воды [4]. Ренин превращает ангиотензиноген, образующийся, главным образом, в печени, в ангиотензин I (A-I). Образовавшийся A-I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), синтезирующегося, в основном, в легких, превращается в A-II. АПФ участвует также в расщеплении брадикинина до неактивных пептидов и влияет на ряд других пептидов. A-II быстро разрушается под влиянием неспецифических ферментов — ангиотенгиназ до менее активных ангиотензинов III, IV, V, обладающих, тем не менее, значительными трофическими и гемодинамическими эффектами [4].

A-II играет центральную роль в РААС. В экспериментальной модели на крысах (2017) было показано, что активация РААС в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса усиливает симпато-возбуждение при застойной сердечной недостаточности (СН), при этом регистрировалось увеличение ангиотензиногена II в 2,6 раз в паравентрикулярном ядре. Одной из причин симпато-возбуждения при застойной СН является снижение miR-133a, которое может способствовать увеличению A-II в паравентрикулярном ядре. Эти результаты показывают новую и потенциально уникальную роль miR-133a в регуляции A-II [5]. Повышение уровня A-II (циркулирующего, а также локальная концентрация A-II в узловом ганглии) наблюдается очень часто у пациентов с СН или хронической болезнью почек [6], при этом, A-II через рецептор 1 типа вызывает разрушение и апоптоз мышечного белка и ингибирует пролиферацию и регенерацию клеток-сателлитов, что, вероятно, способствует кахексии при ХСН и хронических заболеваниях почек. Напротив, экспрессия рецептора типа 2 (AT2R) индуцируется во время дифференцировки клеток-сателлитов и это потенцирует регенерацию мышц [7].

A-II повышает артериальное давление несколькими способами: выступает как мощный вазоконстриктор, может вызывать задержку натрия и воды, тахикардию, обуславливает гиперплазию комплекса

интима-медиа сосудов, повышает жесткость сосудистой стенки. Эти эффекты прямо или косвенно опосредуются через СНС, антидиуретический гормон, альдостерон или торможение активности блуждающего нерва [1].

Усиление продукции альдостерона, как следствие активации РААС, стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть роль в апоптозе кардиомиоцитов вследствие влияния на электролитный баланс [8]. Было показано, что сердечная экспрессия минералокортикоидного рецептора альдостерона (MR) повышается у пациентов с сердечной недостаточностью. Хроническое воздействие высоких уровней альдостерона и постоянная активация MR могут вызывать повреждение ткани миокарда, формирование фиброза и патологической гипертрофии, хотя механизмы этих пагубных последствий полностью не изучены. В частности, альдостерон может активировать оксидазы НАДФН (NOX2 и 4), увеличивая количество активных форм кислорода (ROS) и вызывая апоптоз и фиброзный ответ. Некоторые эффекты альдостерона могут быть связаны с соединением с G-протеин-связанными рецепторами (GPCR): альдостерон может активировать соединение (cross-talk) между MR15,16,17,18 и А-II 1-го типа рецептором (AT1R), а GPCR участвует как в формировании гипертензии, так и в прогрессировании ХСН [8].

Воздействуя на рецепторы 1 типа в области дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек нефронов, альдостерон усиливает реабсорбцию Na^+ и H_2O и уменьшает реабсорбцию K^+ и Mg^{2+} в почечных канальцах, увеличивает всасывание в кровь ионов натрия и воды из кишечника, уменьшает выведение Na^+ с потом и слюной. Все это способствует повышению АД и увеличивает выведение K^+ из организма. Механизмы натрий-задерживающего действия альдостерона имеют большое значение в патогенезе АГ и ХСН.

Современные представления о РААС учитывают также наличие нескольких подтипов рецепторов к А-II (AT_1 , AT_2 и т.д.). При фокусировке на стенке сосуда активация рецепторов AT_1 вызывает вазоконстрикцию, эндотелиальную дисфункцию, воспаление, рост и ремоделирование, тогда как AT_2 -рецепторы, как полагают, противодействуют этим эффектам [9].

Однако, при определенных условиях, например, у спонтанно гипертензивной крысы (SHR) рецепторы AT_2 могут превращаться в AT_1 -рецепторы. Механизм такого изменения фенотипа не ясен, возможно, связан с различием в положении (эндотелиальная клетка, сосудистая гладкая мышечная клетка) и гетеродимеризацией с рецепторами AT_1 . Таким образом, остается неизвестно, всегда повышается регуляция рецепторов AT_2 в патологических состояниях или нет.

Тканевое содержание ренина и А-II является гораздо более важным в определении степени активности РААС, нежели их концентрация в плазме периферической крови. Циркулирующее звено РААС (10% РААС) как система “быстрого реагирования” обеспечивает кратковременный контроль за состоянием сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза — гиперактивация РААС при декомпенсации ХСН, как правило, возвращается к исходному уровню по достижении пациентом состояния клинко-гемодинамической компенсации в условиях относительной нормализации почечного перфузионного давления даже при сохранении тяжелого поражения сердца. Тканевые РААС (90% РААС) являются системами исключительно длительного регулирования, обеспечивающего медленное модулирующее действие на структуру и функции органов и тканей (СНС, адренальная система, почки, сердце, половые железы, легкие). Причем их активность нарастает постепенно, но снижается при устранении симптомов декомпенсации и остается высокой даже в случае нормализации ренина и А-II в плазме периферической крови [1].

Подобно А-II, альдостерон является эффекторным гормоном РААС, главным образом, участвует в регуляции объема и АД [9]. Он может индуцировать воспаление в эндотелии коронарных сосудов и периваскулярных зонах миокарда, опосредованно участвуя в вазоконстрикции [9]. В когортных исследованиях негипертензивных индивидуумов более высокие уровни циркулирующего альдостерона (даже в пределах физиологического диапазона), являются фактором риска развития гипертензии [10]. Этот компонент РААС играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности.

Считалось, что механизм действия альдостерона ограничивается его почечными геномными эффектами, вызывая задержание натрия и воды. Совсем недавно были получены данные о влиянии альдостерона на эндотелиоциты и сосудистые гладкомышечные клетки [11, 12]. Основными физиологическими эффектами альдостерона, имеющими значение при ХСН, являются 1) задержка натрия и жидкости (активизация почечных рецепторов к альдостерону); 2) активизация альдостерон-зависимой коллагеназы (развитие фиброза миокарда и периваскулярного/интерстициального фиброза, прогрессирование морфологического и функционального ремоделирования сердца и сосудов, в том числе коронарных); 3) усиление экскреции калия и магния; 4) замедленное выведение норадреналина. Каждый из перечисленных механизмов приводит к своим патогенетическим последствиям: отеки и другие клинические признаки ХСН; систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ; повышение аритмогенности миокарда; периферическая вазоконстрикция и т.д.



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

За год в России умирает более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью.
У половины пациентов после постановки диагноза Хроническая Сердечная Недостаточность (ХСН)
продолжительность жизни не превышает 5 лет.
При этом каждый четвертый больной ХСН в России – моложе 60 лет.

ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ ЭТО ИЗМЕНИТЬ!

Источники: 1. Ponikowski P., et al. The European Society of Cardiology. www.escardio.org/communities/HFA/Documents/whfa-whitepaper.pdf. Accessed July 7, 2014. 2. Gheorghade M., et al. Am J Cardiol. 2005; 96 (6A): 11G–17G. 3. Levy D., et al. N Engl J Med. 2002; 347 (18): 1397–1402. 4. Hunt S.A., et al. Circulation. 2009; 119 (14): e391–e479. 5. Jencks S.F., et al. N Engl J Med. 2009; 360 (14): 1418–1428. 6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал «Сердечная недостаточность», т. 14, № 7 (81), 2013. 7. Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные «ЭПОХА–ХСН» // Журнал «Сердечная недостаточность», т. 7, № 3, 2006 (112–115).

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

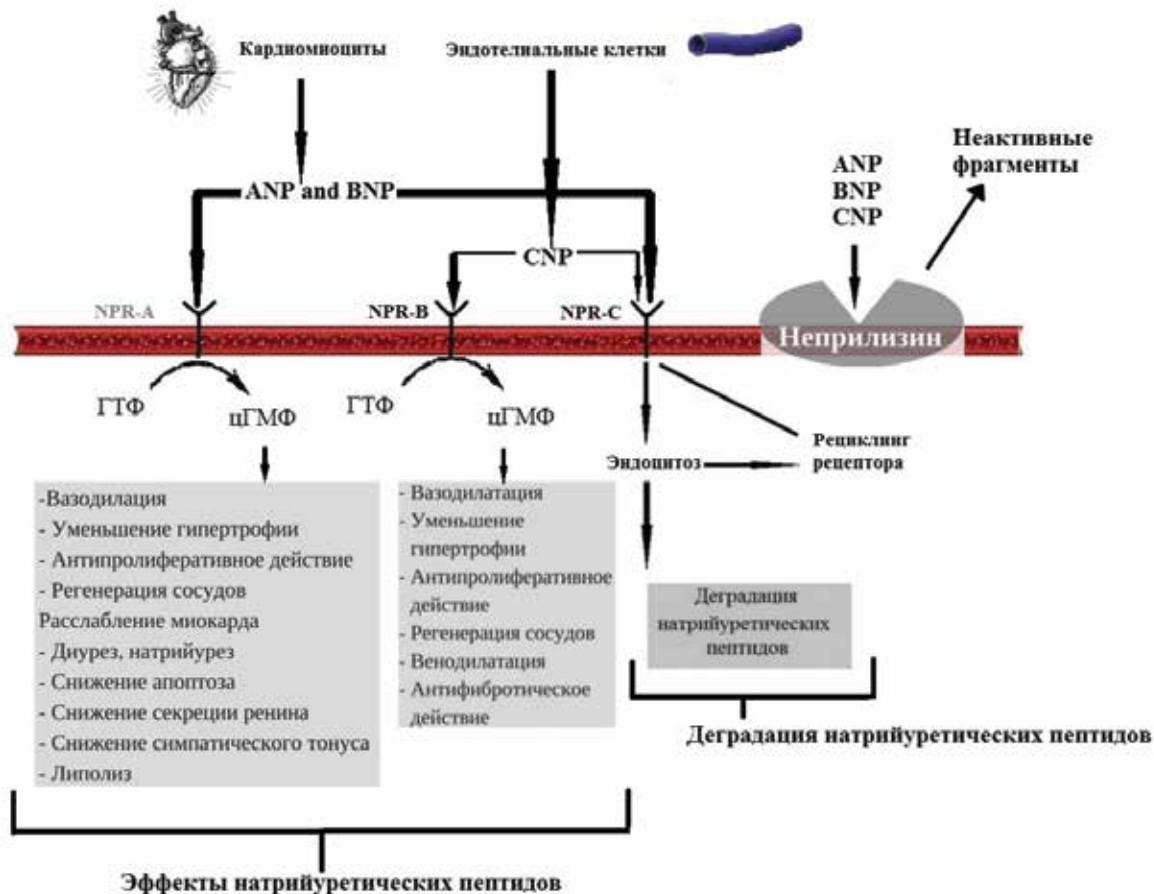


Рис. 1. (адаптировано из Gubareva I, 2016). Механизмы активации и основные эффекты натрийуретического пептида.

Сокращения: ANP (atrial natriuretic peptide) — предсердный натрийуретический пептид, GTP (guanosine triphosphate) — гуанозинтрифосфат, BNP (brain natriuretic peptide) — мозговой натрийуретический пептид, NPs (natriuretic peptides) — натрийуретические пептиды, NPR (natriuretic peptide receptors) — натрийуретические пептидные рецепторы (типы A, B, C), CNP — C (C-type natriuretic peptide) — натрийуретический пептид C-типа, PLC (phospholipase C) — фосфолипаза C, AC (adenyl cyclase) — аденилатциклаза, sGC (soluble guanylate cyclase) — растворимая гуанилатциклаза (тип A, B), PKG (protein kinase G) — протеинкиназа G, cGMP (cyclic guanosine monophosphate) — циклический гуанозинмонофосфат.

Стимулами для высвобождения альдостерона служат А-II, калий, адренокортикотропный гормон, оксид азота (NO), и другие факторы, активизирующие при прогрессировании ХСН, длительном приеме ингибиторов АПФ (феномен “ускользания” альдостерона). Антагонистом ренина, ангиотензина II и альдостерона является система натрийуретических пептидов, которые тем самым обеспечивают кардиоваскулопротекцию и ренопротекцию [13, 14].

Система натрийуретических пептидов

Усиление биологической активности НУП путем ингибирования их деградации является одной из новых перспективных стратегий лечения ХСН. Семейство НУП включает в себя, в основном, три хорошо охарактеризованных пептида со структурным сходством: ANP, BNP и CNP. Эти пептиды участвуют в поддержании сердечно-рентального гомеостаза, регулируя водно-солевой обмен, снижая гемодинамическую нагрузку на миокард, а также оказывая кардио- и нефропротективные эффекты. ANP и BNP

синтезируются, главным образом, кардиомиоцитами в ответ на растяжение сердца при гемодинамической перегрузке, тогда как CNP, в основном, продуцируется эндотелиальными клетками в ответ на воздействие цитокинов и эндотелий-зависимых агонистов [4]. НУП играют ключевую роль в регуляции гомеостаза электролитов и водного баланса, АД посредством диуретических, натрийуретических, сосудорасширяющих эффектов, а также способности напрямую ингибировать РААС и СНС. Они модулируют системное сосудистое сопротивление путем ингибирования сокращения клеток гладких мышц сосудов. Кроме гемодинамических функций недавно были обнаружены новые свойства НУП, связанные со взаимодействием с клеточным ростом и пролиферацией на сосудистом уровне. НУП сохраняют сосудистое здоровье в эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клетках, препятствуя ключевым механизмам атеросклероза (пролиферация, ангиогенез, апоптоз и воспаление), оказывают антигипертрофическое

и антифибротическое действие. BNP также продуцируется кардиофибробластами, где он оказывает антифибротическое действие.

Свои физиологические эффекты НУП осуществляют через специфические мембранные гуанилилциклазные рецепторы: NPR-A, NPR-B, их активация приводит к увеличению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который, в свою очередь, активирует нисходящие киназы. Комплекс эффектов запускается взаимодействиями НУП с их рецепторами, влиянием на почки, кровеносные сосуды, сердце, эндокринные функции, рост клеток и ремоделирование тканей. Рецептор NPR-C контролирует локальные концентрации ANP и BNP, путем рецептор-опосредованного связывания и последующего разрушения он удаляет ANP и BNP из циркуляции. Тем не менее, основным способом деградации НУП является ферментативное расщепление нейтральной эндопептидазой неприлизинном (NEP), изучению которого в настоящее время отводится большое внимание (рис. 1).

С развитием СН сердце увеличивает производство и высвобождение ANP и BNP, чтобы компенсировать избыточную задержку воды. Несмотря на определение повышенных концентраций НУП у больных с ХСН, что считается критерием ухудшения состояния и плохого прогноза, данная патология в настоящее время рассматривается как состояние дефицита биологически активных форм НУП. Недавние исследования показали, что у пациентов с застойной СН и высокими уровнями BNP в плазме на самом деле отсутствуют зрелые формы НУП, определяется большое количество их обломков, что в совокупности с повышенным ферментативным разрушением, сниженной активностью рецепторов в органах и тканях, а также гиперактивацией противорегулирующих гормонов РААС, СНС и эндотелина-1 приводит к недостаточной эффективности всей системы [15]. Также известно, что дефицит биоактивного BNP может присутствовать на ранних стадиях гипертонии, что благоприятствует ее прогрессированию. Было обнаружено, что система BNP не активирована, и система ANP была ниже при пре-гипертензии, чем у нормотензивных субъектов [4].

Показано, что НУП участвуют в формировании суточного ритма артериального давления, и их уровень зависит не только от степени АГ, но и нагрузки давлением [16].

При ХСН НУП способствуют уменьшению преднагрузки на сердце за счет усиления диуреза и венодилатации. На уровне микроциркуляторного русла легких действие НУП опосредовано изменением фильтрации и реабсорбции воды, что оказывает противоотечный эффект. НУП снижают симпатический тонус сосудов, подавляя симпатическую вегетативную регуляцию в головном мозге, снижая активность

барорецепторов и уменьшая высвобождение катехоламинов из пресинаптических щелей, а также активируя парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. В результате, на фоне снижения ОЦК и АД создаются благоприятные условия для снижения постнагрузки на миокард. Известно угнетающее влияние НУП на РААС путем подавления секреции альдостерона, ренина и А-II, что приводит к уменьшению задержки жидкости в организме [15]. Современные тенденции в диагностике ХСН предусматривают определение концентрации основных НУП, наиболее часто это BNP и концевой участок молекулы-предшественника NT-proBNP. Уровень BNP в плазме крови у больных ХСН строго коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности. В клинических исследованиях уровень BNP используется в прогностических целях: его снижение коррелирует с лучшим прогнозом [17, 18]. Также и ANP используется для определения степени тяжести сердечной недостаточности, для дифференциальной диагностики одышки легочного и сердечного происхождения, для выявления признаков фибрилляции предсердий у пациентов с ишемическим инсультом [19]. В экспериментальном исследовании японских ученых (2017г) показано, что ANP оказывает защитное действие на блеомицин-индуцированный легочный фиброз через сосудистые эндотелиальные клетки, снижая фиброзные изменения и накопление воспалительных клеток: отмечено снижение уровней экспрессии IL-6, MCP-1, TIMP1 и IL-1, коллагена 1A. Авторы предполагают, что ANP ослабляет сигнальный путь TGF- β /Smad2 в эндотелиальных клетках [20].

По современным представлениям, ANP и BNP обеспечивают кардиоваскулопротекцию и ренопротекцию, снижая артериальное давление и усиливая венозный отток, обеспечивая баланс электролитного гомеостаза, инактивируя ренин и альдостерон, ангиотензин II. Они противодействуют ремоделированию сердца и сосудов за счет ингибирования воспалительных и пролиферативных процессов в эндотелии, гладкомышечных клетках, в миокарде, а также уменьшая активность РААС, цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеаз, катехоламинов [15]. В почках они вызывают вазодилатацию афферентных артерий с увеличенной клубочковой фильтрацией и снижение трубчатой реабсорбции натриевых и водных эффектов, которые не только способствуют уробиозу, но также защищают почки метаболически, способствуя доставке кислорода при снижении потребления кислорода. В сосудах НУП стимулируют расширение кровеносных сосудов за счет усиления релаксации гладкой мускулатуры cGMP и увеличения проницаемости капилляров. В сердце все три НУП оказывают антиремоделирующее действие в миокарде через локальную регуляцию синтеза кол-

лагена и гипертрофию клеток. Наконец, НУП подавляют все констрикторные системы, гиперактивация которых при ХСН способствует ее неуклонному прогрессированию [1, 16, 21].

НУП С-типа (CNP) представляет собой пептид, продуцируемый сосудистым эндотелием с сосудорасширяющими свойствами. Он обладает структурными и физиологическими свойствами ANP и BNP), центральная роль которых в патофизиологии ХСН прочно установлена. Роль CNP, впервые выделенного из мозга свиньи, еще не определена полностью. Транскрипция гена, который у человека находится на 2 хромосоме, регулируется фактором некроза опухоли и интерлейкином-1. Существует две зрелые формы пептида: CNP-53, который преобладает в тканях, и CNP-22, обнаруженный, главным образом, в плазме. Недавно обнаружено, что CNP продуцируется непосредственно в миокарде, и повышение уровня этого пептида в плазме и его предшественника наблюдалось при СН [21]. При ХСН этот пептид имеет свойства аналогичные свойствам, имеющимся у представителей этого семейства: увеличение натрий- и диуреза, однако ему приписывают в основном региональные (тканевые), а не циркуляторные (системные) эффекты.

Таким образом, система НУП играет преимущественно компенсаторно-приспособительную роль в патогенезе ХСН, тесно ассоциирована с иными нейрогормональными системами и, по современным представлениям, является одной из основных целей терапевтической коррекции. На основе вазодилатационных и диуретических свойств и способности ингибировать патологически активированные системы (РААС, СНС), натрийуретические пептиды способны обеспечить эффективную технику и механизм действия в патофизиологических рамках лечения.

Недавние клинические исследования показали, что уларитид, синтетическая форма уродилатина, выделяемая почками, может быть эффективной при лечении декомпенсированной сердечной недостаточности. В частности, рекомбинантный натрийуретический пептид, как было доказано, уменьшал одышку и улучшал гемодинамические параметры у пациентов с сердечной недостаточностью [22].

Многие годы шли поиски возможностей воздействия на собственную систему НУП путем увеличения ее активности при ХСН. Открытие фермента неприлизина подтолкнуло ряд исследований по поиску молекулы, ингибирующей быстрое разрушение НУП. Но так как неприлизин, нейтральная эндопептидаза, участвует в деградации многих вазоактивных молекул, в том числе А-II, брадикинина, для избежания активации А-II ингибирование неприлизина должно сочетаться с блокадой РААС. Единственный на сегодняшний день препарат в реальной клинической практике, влияющий на систему НУП — саку-

битрил/валсартан, который одновременно блокирует неприлизин, способствуя увеличению зрелых активных форм НУП, и рецепторы к А-II, препятствуя чрезмерной активации РААС. Таким образом, достигается равновесие между ключевыми нейрогуморальными системами патогенеза ХСН, что позволяет ключевым образом изменить прогноз и качество жизни пациента. Системное воздействие сакубитрил/валсартана способствует снижению пред- и постнагрузки на миокард, путем естественной регуляции натрий- и диуреза, а также подавления патологического влияния гиперактивированной РААС. В масштабном исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан продемонстрировал значимое преимущество над изолированным воздействием на РААС путем ингибирования АПФ в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН, а также в улучшении клинической симптоматики пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ [23]. Применение основных патогенетических препаратов для лечения ХСН до настоящего времени было направлено на одностороннюю блокаду констрикторных нейрогуморальных систем и не могло влиять на эндогенные защитные механизмы. Применение современного подхода восстановления нейрогуморального баланса при ХСН позволяет качественно улучшить общий прогноз и самочувствие пациента, приводя к уменьшению одышки, отеков, слабости за счет потенцирования благоприятных естественных эффектов системы НУП и подавления неблагоприятных эффектов РААС [24].

Близким по отношению к системе НУП является физиологическое действие АДГ.

Антидиуретический гормон

Антидиуретический гормон относится к системе эндопептидов. Секреция АДГ регулируется комплексом факторов, среди которых ведущее значение имеют осмолярность крови, объем циркулирующей жидкости, электролитный состав, ангиотензин II [25]. При сердечной недостаточности секреция АДГ в меньшей степени, чем у здоровых людей, зависит от изменений осмолярности крови. Очень высокое содержание АДГ часто обнаруживают у больных с сердечной недостаточностью, леченных диуретиками; это и является причиной гипонатриемии. В эксперименте было показано, что концентрация АДГ при СН была в 1,5 раза выше, чем у здоровых [26]. Интересно, что, уменьшая образование А-II с помощью ингибиторов АПФ, можно добиться снижения уровня АДГ. Секреция АДГ является своеобразным конечным звеном, замыкающим патогенетический круг образования отеков при ХСН.

Все вышеперечисленные системы, будь то СНС, РААС, АДГ или система НУП, реализуют свои эффекты на клеточном уровне через систему эндотелиальных факторов.

Система эндотелий-зависимых факторов

Основная функция эндотелия состоит в поддержании равновесия множества противоположных процессов, происходящих на клеточном уровне. Для осуществления этих функций вырабатываются специфические эндотелиальные факторы, которые условно подразделяются на эндотелиальные факторы релаксации (endothelium-derived relaxation factors или EDRFs) и эндотелиальные факторы констрикции (endothelium-derived constriction factors или EDCFs), имеющие и другие биоактивные свойства — регуляция гемостаза, воспалительных реакций, пролиферации тканей [1].

Молекула NO (оксид азота) в наибольшей степени обладает свойствами эндотелиального фактора релаксации, к эндотелиальным релаксирующим факторам относят также эндотелиальный фактор гиперполяризации (endothelium-derived hyperpolarisation factor или EDHF), простагландин и брадикинин. В последнее время описан еще один релаксирующий фактор — адреномедуллин, вырабатываемый как эндотелиальными, так и гладкомышечными клетками.

К эндотелиальным факторам констрикции (EDCFs) принято относить: эндотелины 1, 2, и 3; тромбосан A_2 ; супероксид-анион ($O_2^{\cdot-}$); эндопероксид. Эндотелин, секретирующийся эндотелием, является мощным вазоконстриктором и способствует задержке соли в организме. При сердечной недостаточности уровень эндотелина в плазме крови повышен и коррелирует с уровнем А-II. Последний может стимулировать секрецию эндотелина. Влияние лекарственных средств различных групп (антагонисты эндотелина, ИАПФ и др.) на уровень эндотелина при сердечной недостаточности активно изучается.

Эндотелиальная дисфункция при ХСН может развиваться на основе прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертензии, патологической регенерации эндотелия (апоптоза). Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что дисфункция эндотелия (ДЭ) микрососудов является одним из механизмов прогрессирования ХСН [27].

Потенциальные механизмы эндотелиальной дисфункции при ХСН включают целый комплекс факторов и процессов: активация РААС, отмечающаяся при ХСН, реализует свое патогенное действие на эндотелий несколькими путями. Вследствие того, что основная часть АПФ расположена на поверхности эндотелия стимуляция тканевой (эндотелиальной) РААС, активация синтеза ангиотензина I и образование А-II происходит в AT_1 рецепторов к А-II, находящихся на поверхности гладкомышечных клеток. Результатом этого является повышение сократимости ГМК и модуляция функции эндотелия. Второй компонент, изменяющий эндотелиальную функцию, образован стимулирующим воздействием А-II на эндотелиальные структуры с последующей выра-

боткой различных EDCFs, наиболее значимым из которых является эндотелин-1. Третий механизм взаимодействия эндотелия и РААС заключается в катализе распада кининов и развитии относительного дефицита брадикинина вследствие активации АПФ. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых B_2 рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO-EDRF и повышению тонуса ГМК сосудов, что оказывает дополнительное сопротивление кровотоку при сниженной сократительной функции сердца. СНС также оказывает модулирующее патогенное действие на эндотелий у пациентов с ХСН. Так, избыток катехоламинов, циркулирующих в крови у этих больных, стимулирует выработку эндотелием констрикторных факторов (эндотелинов 1, 2, и 3; тромбосана A_2 ; супероксид-аниона ($O_2^{\cdot-}$); эндопероксида), что повышает контрактильность ГМК и создает дополнительные нарушения регионарной (в особенности, почечной) и системной гемодинамики [1, 28].

Одним из важнейших компонентов физиологического действия ЭФ является альдостерон.

Наиболее значимые механизмы эндотелиальной дисфункции при ХСН можно охарактеризовать следующим образом:

1. Повышение активности СНС и РААС, сопряженное со стимуляцией определенных структур эндотелия, и нарушение равновесия в синтезе EDRFs и EDCFs.
2. Увеличение экспрессии, синтеза и содержания в плазме эндотелинов (ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3), обладающих собственным вазоконстрикторным и пролиферативным действием.
3. Увеличение активности эндотелиального АПФ, сопровождающееся увеличением синтеза А-II и ускорением распада (ослаблением влияния) брадикинина.
4. Инактивация/подавление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза NO вследствие: а) хронического снижения кровотока и извращения реакции сосудов на “напряжение сдвига”; б) увеличения уровня провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли ($ФНО\alpha_2$), подавляющих синтез NO; в) увеличения концентрации свободных радикалов $R(-)$, инактивирующих EDRFs; г) увеличения уровня циклооксигеназа-зависимых ЭФК, компенсирующих дилатирующее влияние EDRFs; д) снижения чувствительности и регулирующего влияния мускариновых рецепторов.
5. Увеличение разрушения эндотелий-продуцируемых факторов релаксации (оксид азота) и снижение чувствительности к оксиду азота.
6. Стимуляция прокоагулянтной активности клеток эндотелия (угнетение фибринолиза, увеличение уровня тромбомодулина поверхности клеток эндотелия, нарушение гликозилирования фибрина).
7. Увеличение экспрессии и продукции ингибитора активатора плазминогена.

8. Уменьшение высвобождения простаглицина.
9. Стимуляция высвобождения супероксидных радикалов.

Таким образом, при развитии и прогрессировании ХСН система эндотелий-зависимых факторов тесно ассоциирована со всеми иными НГС и практически составляет их эффекторное звено.

На основании представленного обзора литературы можно заключить, что ХСН как клинический синдром характеризуется тесным взаимодействием между гемодинамической дисфункцией миокарда и нейрогуморальным дисбалансом. Эти механизмы

представляют собой каскад непрерывной эскалации уровней напряжённости СНС, РААС, эндотелиальной систем, а также системы НУП, составляющие в совокупности сложную нейрогуморальную систему. На современном уровне развития знаний есть понимание, что все нейрогуморальные механизмы тесно переплетены между собой и неразрывно участвуют в компенсации и прогрессировании ХСН. Особое внимание привлекает тот факт, что многие из перечисленных систем могут иметь как компенсаторное, так и патологическое значение в эволюции симптомов ХСН.

Литература

1. Akimov AG. Treatment of chronic heart failure: contemporary Russian and international recommendations. SPb: Info-Med. 2010; 360 p. (Акимов А.Г., Обрезан А.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности: современные российские и международные рекомендации, СПб: ООО "ИнформМед" 2010; 360 с.).
2. Chen WW, Xiong XQ, Chen Q, et al. Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015; 213 (4): 778-94. doi: 10.1111/apha.12447
3. Kokoz YM, Evdokimovskii EV, Maltsev AV, et al. Sarcolemmal α 2-adrenoceptors control protective cardiomyocyte-delimited sympathoadrenal response. *J Mol Cell Cardiol*. 2016; Nov; 100: 9-20. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.006.
4. Kobalava Z. SP 04-1 the role of natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Hypertens*. 2016; Sep; 34 Suppl 1 — ISH 2016 Abstract Book: e377. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500966.38541.37
5. Sharma NM, Nandi SS, Zheng H, et al. A novel role for mir-133a in centrally mediated activation of the renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017; Mar 10: ajpheart.00721.2016. doi: 10.1152/ajpheart.00721.2016.
6. Zhang D, Muelleman RL, Li YL. Angiotensin II-superoxide-NF κ B signaling and aortic baroreceptor dysfunction in chronic heart failure. *Front Neurosci*. 2015; Oct 16; 9: 382. doi: 10.3389/fnins.2015.00382.
7. Yoshida T, Delafontaine P. An Intronic Enhancer Element Regulates Angiotensin II Type 2 Receptor Expression during Satellite Cell Differentiation, and Its Activity Is Suppressed in Congestive Heart Failure. *J Biol Chem*. 2016; Dec 2; 291 (49): 25578-25590. DOI: 10.1074/jbc.M116.752501
8. Cannavo A, Liccardo D, Eguchi A, et al. Myocardial pathology induced by aldosterone is dependent on non-canonical activities of G protein-coupled receptor kinases. *Nat Commun*. 2016 Mar 2; 7: 10877. doi: 10.1038/ncomms10877.
9. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015; Mar 13; 116(6): 960-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
10. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med*. 2004; 351: 33-41. doi: 10.1056/NEJMoa033263.
11. Koenig JB, Jaffe IZ. Direct role for smooth muscle cell mineralocorticoid receptors in vascular remodeling: novel mechanisms and clinical implications. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16: 427. doi: 10.1007/s11906-014-0427-y.
12. Kusche-Vihrog K, Jeggle P, Oberleithner H. The role of ENaC in vascular endothelium. *Pflugers Arch*. 2014; 466: 851-9. doi: 10.1007/s00424-013-1356-3.
13. Colleen MD, Kathryn M, Spitzer JM, et al. Cardiac-Secreted Factors as Peripheral Metabolic Regulators and Potential Disease Biomarkers *J Am Heart Assoc*. 2016; Jun; 5 (6): e003101. doi: 10.1161/JAHA.115.003101
14. Islam MA, Bari MS, Islam MN, et al. B-type Natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure from Lung Disease in Patients Presenting with Dyspnea. *Mymensingh Med J*. 2016; Jul; 25 (3): 470-6.
15. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy *Eur J Heart Fail*. 2017; Feb; 19 (2): 167-76. doi: 10.1002/ehf.656.
16. Gubareva IV. Arterial hypertension and chronic heart failure: neurohumoral, hemodynamic predictors of cardiac remodeling and the formation of diastolic dysfunction. *Avto-ref.* Disser. d.m.n., 2016; 47 с.). (Губарева И.В. Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность: нейрогуморальные, гемодинамические предикторы ремоделирования сердца и формирования диастолической дисфункции. Автореф. диссер. д.м.н. 2016; 47 с.).
17. Fukui M, Tsujino T, Hirokuni S, et al. Changes in brain natriuretic peptide in chronic heart failure patients treated with long-acting versus short-acting loop diuretics: J-MELODIC subanalysis. *Heart Vessels*. 2017; Jan 19. doi: 10.1007/s00380-017-0945-z.
18. Fukuda H, Suwa H, Nakano A, et al. Non-linear Equation using Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels to Predict Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. *Sci Rep*. 2016 Nov 15; 6: 37073. doi: 10.1038/srep37073.
19. Shiroto H, Tomita H, Hagii J, et al. Impact of Atrial Natriuretic Peptide Value for Predicting Paroxysmal Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Nov 18. pii: S1052-3057(16)30405-0. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.016.
20. Okamoto A, Nojiri T, Konishi K, et al. Atrial natriuretic peptide protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis via vascular endothelial cells in mice ANP for pulmonary fibrosis *Respir Res*. 2017; 18: 1. doi: 10.1186/s12931-016-0492-7.
21. Del Ry S, Passino C, Emdin M, Giannessi D. C-type natriuretic peptide and heart failure. *Pharmacol Res*. 2006 Nov; 54 (5): 326-33. DOI: 10.1016/j.phrs.2006.06.011.
22. Namdari M, Eatemadi A, Negahdari B. Natriuretic peptides and their therapeutic potential in heart failure treatment: An updated review. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016; Sep 30; 62 (11): 1-7.
23. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
24. Kohlmeier J, Bramlage P. Early improvement of symptoms using LCZ696 in a patient with systolic heart failure and a reduced ejection fraction: a case report. *Perfusion*. 2016. Vol. 31 (8) 699-702. DOI: 10.1177/0267659116660608.
25. Scollan KF, Bulmer BJ, Sisson DD. Validation of a commercially available enzyme immunoassay for measurement of plasma antidiuretic hormone concentration in healthy dogs and assessment of plasma antidiuretic hormone concentration in dogs with congestive heart failure. *Am J Vet Res*. 2013; Sep; 74 (9): 1206-11. doi: 10.2460/ajvr.74.9.1206.
26. Chen WW, Xiong XQ, Chen Q, et al. Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Apr; 213 (4): 778-94. doi: 10.1111/apha.12447.
27. Belenkov YuN, Privalova EV, Danilovskaya YuA, et al. Effect of 12-month therapy with perindopril A on the structural and functional state of the microcirculatory bed in patients with chronic heart failure. *Cardiologia* 2015; 12: 5-10. Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Даниловская Ю.А., и др. Влияние 12-месячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2015; 12: 5-10). DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.12.5-10>.
28. Ong GS, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol*. 2017 Jan; 58 (1): R33-R57. DOI: 10.1530/JME-15-0318.