

**«МЕТАБОЛИК СИНДРОМ РИВОЖЛАНИШИДА НАТРИЙУРЕТИК ПЕПТИДЛАРНИНГ ФИЗИОЛОГИК АҲАМИЯТИ ВА ПАТОФИЗИОЛОГИК МЕХАНИЗМЛАРИ»**

**Насириллаева О.Б  
Юсупова И.А  
Расулова Д.К  
Расулова М.Б**

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

**Насириллаева О.Б  
Юсупова И.А  
Расулова Д.К  
Расулова М.Б**

**PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF NATRIURETIC PEPTIDES IN METABOLIC SYNDROME**

**Nasirillayeva O.B  
Yusupova I.A  
Rasulova D.K  
Rasulova M.B**

*Тошкент давлат тиббиёт университети*

*Статья посвящена участию натрийуретических пептидов в патофизиологии метаболических заболеваний. В статье представлены сведения о тарифе, истории развития, видах функций натрийуретических пептидов. Натрийуретические пептиды представляют собой сердечные гормоны, вырабатываемые в предсердиях, желудочках сердца и эндотелии. Эти пептиды участвуют в гомеостатическом контроле воды в организме, потреблении натрия, транспорте калия, липолизе в адипоцитах и регуляции кровяного давления. В натрийуретической системе в настоящее время науке известны 3 основных типа. В этом обзоре освещаются структура и функция натрийуретических пептидов, а также их роль в метаболическом синдроме.*

**Ключевые слова:** натрийуретические пептиды; Метаболический синдром; атриальный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP), натрийуретический пептид С-типа (CNP)

*This article is devoted to the participation of natriuretic peptides in the pathophysiology of metabolic diseases. The article provides information on the tariff, history, functions of natriuretic peptides. Natriuretic peptides are cardiac hormones produced in the atrium, ventricles and endothelium of the heart. These peptides are involved in the homeostatic control of water in the body, sodium intake, potassium transport, lipolysis in adipocytes and the regulation of blood pressure. The natriuretic system currently has 3 main types known to science. This review will shed light on the structure and function of natriuretic peptides and their role in metabolic syndrome.*

**Keywords:** *Natriuretic peptides; Metabolic syndrome; Atrial natriuretic peptide (ANP), Brain natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP)*

**Метаболик синдром** атамаси сўнгги йилларда глобал иқтисодий ва технологик жиҳатдан илғор турмуш тарзида тез ривожланаётган ўзгаришлар билан тез-тез эшитилади. Сўнгги ўттиз йилликдан бери ривожланган ва ривожланаётган мамлакатлар аҳолиси ҳаракатсиз ҳаёт тарзи туфайли метаболик синдромга кўпроқ мойил бўлиб келмоқда. Метаболик синдром 2-тип қандли диабет ва юрак-қон томир касалликлари [9] хавфини оширадиган касалликлар еғиндиси ҳисобланади. Доктор Реавен ўзининг клиник кузатишлари асосида шуни аниқладики, патологик касалликларнинг ушбу мураккаб кластерларини аниқлаш ва белгилаш учун "X синдроми" атамасини киритди [11]. Метаболик синдромнинг асосий физиологик ва клиник белгилари ва юқори зичликдаги липопротеинлар- холестеролнинг камайиши, триглицеридларнинг кўтарилиши, юқори қон босими ва очлик плазма глюкозасининг кўпайиши бўлиб, буларнинг барчаси адипогенезнинг кўпайиши ва килограмм ортиши, хусусан, ва катта бел ҳажми ва атрофи, қорин бўшлиғида ёки эктопик ёғнинг тўпланиши билан бевосита боғлиқ [6]. Метаболик синдромнинг асосий сабаблари юқори калорияли озиқ-овқат истеъмоли ёки ортиқча овқатланиш, жисмоний машқлар етишмаслиги ёки жисмоний ҳаракатсизлик, шунингдек, баъзи генетик, эпигенетик ва атроф-муҳит омилларининг таъсирига боғлиқ [14]. Бундан ташқари, метаболик синдромнинг натрий уретик пептидлар (Атриал натрий уретик пептид-АНП, Мия натрий уретик пептид-МНП ва С-тип натрий уретик пептид-СНП) каби юрак гормонларининг камроқ кўплиги ва уларнинг рецепторларида ўзгарган ифодаси билан боғлиқлиги кўрсатилган. Шу каторда натрий уретик пептидлар бир неча тадқиқотларда урганилган бўлиб унинг тарихий контексти куйида келтирилади. Қоринча кардиомиоцитларининг фенотипи уларга хос бўлган хусусиятларни яъни сино-атриал тугундан келиб чиқадиган кўзғалиш механик вазифани ва электр кузғалишни утказишбилан боғлиқ функцияларни акс эттиради. Электрон микроскопнинг пайдо бўлиши ва сутэмизувчиларда кўрсатилган атриал кардиомиоцитларда илгари бўлган элементлар полипептид гормонларини ишлаб чиқарувчи хужайралар билан боғлиқ эканлигини исботлади. Буларга жуда кўп қўпол эндоплазматик ретикулум, юқори

ривожланган Голжи комплекси ва яъни атрияларга хос гранулалар деб аталувчи сақлаш гранулалари киради. (1-расм) (1, 2). Бу фарқларнинг вазифаси аниқ эмас эди ва шунинг учун бу топилмалар икки ўн йиллик давомида функционал жиҳатдан жумбоқ бўлиб қолди.

1981 йилда бир қатор ишланмалар ва текшириш усуллари ишлаб чиқилгандан сўнг (3, 4, 5, 6, 7, 8), де Болд ва унинг ҳамкасблари каламушлар учун биоанализ экстрактлар билан атриял мушакларга қилинган инъекция кучли натриурезни ва диурезни келтириб чиқарганини, шунингдек, гематокритни кутарилиши билан бирга кечувчи гипотензияни аниқлашган. (9). Кейинчалик, 1983 йилда полипептидатриал натриуретик омил (АНФ) ёки атриял натриуретик пептид (АНП) каламушдан тозаланган атриял экстрактлари ажратиб олинган. (10, 11, 12). Кейинги йили атриял натриуретик омил (АНФ) инсон юрак булмачасидан ажратиб олинган. (13). Атриял ўзига хос гранулаларнинг АНФ билан ассоциацияси фракциялаш тадқиқотлари ва иммуноцитокимё орқали иккала тўқимада топилди. (14, 15) Атриал топилмаларда натриуретик фаолликнинг мавжудлиги юракни эндокрин орган сифатида қабул қилишга асос яратди. АНФ кашф қилингандан сўнг, мия натриуретик пептид (БНП) ва С-типи каби пептидлар натриуретик пептид (СНП) таърифланди, ва натриуретик пептидлар (НП) оиласи деб номланди. АНФ ва БНП асосан юракда ишлаб чиқарилади. Юракда бундан ташқари бошқа боғлиқ бўлмаган пептидлар мисол учун кальцитонин генига боғлиқ пептид каби гормонлар (СГРП) оиласи ва эндотелин-1 (ЭТ1) ҳам юракда экспрессияланади, лекин уларнинг асосий синтез жойига нисбатан ифодаланган микдоридан кичикроқ микдорда синтезланади. СНПлардан фарқли ўлароқ ҳақиқатан ҳам улар эндокрин маҳсулотлар, бу гормонлар юракнинг паракрин ёки автокрин моддалари сифатида таъсир қилиши мумкин. Юкорида келтирилган юрак натрий уретик пептид гормонлари умумий ҳужайра мембранаси рецепторлари билан тизимли ва функционал жиҳатдан ўхшаш, аммо генетик жиҳатдан фарқ қилувчи пептидлар гуруҳидир. АНП ва МНП нинг ишлаб чиқарилиши ва секрецияси юракнинг атриум ва қоринчаларида содир бўлади ва улар юрак пептид гормонлари ролини таъминлайди, СНП эса асосан қон томирлари ва эркак жинсий безлари эндотелиясидан ишлаб чиқарилади ва бўшаштирувчи пептид ролини ўйнайди. Ушбу натрий уретик пептид рецептор-А (НПР-А), натрий уретик пептид рецептор –М (НПР-М) ва натрий уретик пептид рецептор-С (НПР-С) учта мембрана рецепторлари мавжуд бўлиб, улар орқали улар турли метаболик ва физиологик функцияларни тартибга солади. НПР-А ва НПР-М ўзларининг лиганд гормонларидан хабарларни қабул қиладилар ва қуйи оқим сигнализация йўллари фаоллаштирадилар, НПР-С эса асосан бу гормонларни тозалаш ёки деградациясида иштирок этадиган тозалаш рецепторлари ҳисобланади [8].

Семизлик, инсулин қаршилиги ва диабет билан оғриган беморларда плазма ёки сарум АНП ва МНП даражаси пасайганлигини кўрсатадиган кўплаб эпидемиологик ва клиник тадқиқотлар мавжуд ва бу пептидларнинг етишмаслиги уларнинг юрак -қон томир касалликлари хавфига мойиллигини оширишга ёрдам бериши мумкин [10].

**Атриал натрий уретик пептиди (АНП)**-жуда яхши маълум ва яхши ўрганилган юрак натрий уретик пептидидир ва молекуляр систеин дисульфид боғланишлари билан ҳосил бўлган ҳалқали тузилишга ега 28 та аминокислоталарга ега [5]. Бу ҳақда биринчи марта 1980-йилларнинг бошида Де Болд ва Канаданинг Онтарио штатидаги Кингстон шаҳридан келган ҳамкасблари хабар беришган, уларда каламуш атриал экстрактларида гормонга ўхшаш модда борлиги, шунингдек, буйракда туз ва сийдик чиқаришни кўпайтириши аниқланган [5].

**Мия натрий уретик пептид (МНП)** -МНП 32 аминокислотали пептид бўлиб, АНП билан тизимли ўхшашликка эга ва АНП [2] билан 17 та умумий аминокислоталар кетма-кетлигига эга. У биринчи бўлиб Япониядан Судоҳ ва бошқалар томонидан 1988 йилда чўчка мия экстракти томонидан ажратилган ва хабар қилинган.

**С типидagi натрий уретик пептид (СНП)** СНП биринчи марта 1990 йилда чўчка миясидан Судоҳ ва бошқалар томонидан ажратилган ва 22 та аминокислотадан иборат эканлиги маълум [12]. СНП ҳам ҳалқа тузилишига ега ва АНП ва МНП учун жуда гомолог, аммо карбокси-терминал кенгайтмаси йўқ. СНП турли хил турлар орасида юқори даражада сақланиб қолган натриуретик пептидидир [7].

Натрий уретик пептидлар, АНП ва МНП нинг юрак-қон томир касалликларидаги роли яхши ўрганилган ва яхши тасдиқланган. Кардиял келиб чиқадиган бу айланма гормонлар тегишли гемодинамик ва ремоделингга қарши таъсирга эга бўлиб, томир ичидаги қон ҳажмини ва томир тонусини тартибга солишда муҳим рол ўйнайди [13]. Маълум қилинишича, юрак йетишмовчилигида АНП ва МНП нинг плазма даражасида кўтарилиш кузатилади ва бу гормонлар юрак йетишмовчилигини компенсация қилади деб ҳисобланади. АНП ва МНП диурез, натриурез, вазодилатация, алдостерон синтези ва ренин секрециясини ингибиция қилиш таъсирига эга ва шунинг учун юрак етишмовчилиги (ЮЕ) [1], коронар артерия касаллиги, жуда юқори қон босими каби юрак-қон томир касалликлари (гипертензия) ва чап қоринча гипертрофияси ва цереброваскуляр касалликлар ёки инсулт касаллигида юрак ҳимоя гормонлари сифатида муҳим рол ўйнайди [15].

Ушбу кардиалагик пептидларнинг қандли диабетдаги роли фойдали таъсирга эга, ва бу пептидларнинг ҳар қандай ҳолатда пасайиши инсулин резистентлиги ва глюкоза толерантлиги билан бевосита боғлиқдир [3]. Маълумотларга кўра, атриал натриуретик пептиднинг плазмадаги паст даражаси диабетнинг ривожланишини башорат қилади. Шунингдек, сурункали буйрак етишмовчилиги ва қандли диабет билан оғриган беморларда плазмадаги МНП даражаси ортганлигини кўрсатаувчи тадқиқотлар ҳам мавжуд.

Семириш туфайли азият чекаётган инсонларда циркуляциядаги натрийуретик пептиднинг паст даражаси аниқланганлигини кўрсатадиган кўплаб илмий тадқиқотлар мавжуд бўлиб, улар билвосита гипертония ва гипертония билан боғлиқ юрак-қон томир касалликлари учун мойиллик ва сезувчанлигига ҳисса қўшиши мумкин. Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, СНП Кавказ ўсмирларида семизлик билан

чамбарчас боғлиқ [4]. Яъни жисмоний машқлар семизлиги бор беморларда АНП чиқарилишини кескин ошириши ва катта таъсир кўрсатишини исботлади. Рационал овқатланиш (паст калорияли озиқ-овқат) ва мунтазам жисмоний фаоллик НПП-С експерессиясининг пасайиши туфайли АНП ва МНП даражаларининг ошишига олиб келади.

Бундан ташқари, вазоконстриктор натрийни ушлаб турувчи ва вазодилататор натрий уретик ўртасида мувозанат мавжуд ва бу мувозанат тана суюқлиги ва электролитлар гомеостазини тўғри идора этишни таъминловчи буйрак-юрак функцияларини сақлаб қолиш учун жуда муҳимдир. Натрий уретик пептидлар вазодилататор оиласига тегишли булиб, у натриурезда (сийдикда натрийнинг чиқарилиши) иштирок этадилар. АНП нинг таъсири ва унинг роли натрийнинг буйраклар орқали чиқарилишини оширишга ҳисса қўшишиши аниқланган. Бу ҳолатда сийдик натрий тузларига бой булади, яъни натрийурез. Бошқа бир тадқиқот шуни кўрсатадики, БНП тегишли биомаркер сифатида сурункали буйрак касалликларида юрак дисфункцияларини скрининг қилишд фойдаланилади [8]. Бундан ташқари, 2-тоифа диабет билан оғриган беморларда плазмада базал АНП концентрациясининг пасайиши кузатилади буйрак функцияси билан боғлиқ равишда тесқари корреляцияланади. Оддий (диабетик бўлмаган) назоратдан фарқли ўлароқ, АНП 2-тоифа диабетда овқатланишга жавобан кўтарилмайди, бу эса буйрак патофизиологиясида натрий уретик пептид сигнал каскадларини аҳамиятини аниқ кўрсатади МНП ва про-МНП буйрак функциясида муҳим рол ўйнайди, бу уларнинг плазмадаги даражаларига таъсир қилади. Шу билан бирга Буйрак йетишмовчилигида натрий уретик пептидлар гемодинамик биомаркерлар сифатида фойдаланиш самарадорлиги чекланиши мумкин. Демак, бу тадқиқотларнинг барчаси натрий уретик пептидларнинг аҳамиятини исботлайди ва юрак ва буйраклар тизими ўртасида бевосита боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади.

Натрий уретик пептидларнинг жигар касалликларида жумладан алкоғолсиз ёғли жигар касаллиги ва сироз каби касалликларда иштирок этиши мумкинлигини кўрсатадиган тадқиқотлар мавжуд. 2013-йилда нашр этилган илмий мақолада юқори натрий уретик пептид даражалари мустақил эканлигини кўрсатади қулай ёғлилик профили билан боғлиқ (яъни адипоцитларда кўпроқ липолиз) равишда, бу висцерал ва жигар ёғларининг камайиши ва пастки тана ёғининг кўпайиши билан тавсифланади. Юрак жигар регуляцияси ёғ тўқималари билан боғловчи бўғин сифатида натрий уретик пептидлар функцияси. Буни башорат қиладиган кўплаб билвосита тадқиқотлар мавжуд жигар касаллигида натрий уретик пептидларнинг иштироки МНП-дан фойдаланган ҳолда тадқиқот биомаркер плазмадаги МНП даражасининг жиддийлиги билан сезиларли даражада боғлиқлигини кўрсатади церрозли беморларда жигар касаллиги ва шунинг учун юқори плазма МНП яхши прогностик кўринади. жигар сиррози билан боғлиқ ўлим белгилари. Юрак ўртасида боғлиқлик мавжуд дисфункция ва алкоғолсиз жигар касаллиги, бунда ривожланган юрак дисфункциялари сабаб бўлади МНП

даражасининг ошиши, шунингдек, жигар сиррози. Бундан ташқари, плазма ҳам кўринади гепатит С сиррози билан оғриган беморларда МНП даражаси ошади, аммо ёғли жигарда пасайиш тенденцияси кузатилади. касалланган беморлар [14].

Натрий уретик пептидларнинг яллиғланишга қарши ва саратонга қарши фаоллиги хақида кўплаб ҳисоботлар чоп этилган. НПР-А раkning турли хил куринишларида ифодаланганлиги хабар қилинган масалан, ўпка саратони, тухумдон саратони, ошқозон саратони ва простата каби турли хил саратон турларида. Бошқа бир тадқиқот НПР-А нинг қон томир эндотелиал ўсиш омили экспрессияси ва ангиогенез билан кузгатилган ўпка саратони ривошланишидаги иштирокини кўрсатади. Бунга кўшимча, НПР-А шунингдек, илдиз ҳужайраларини жалб қилиш, ангиогенез ва эмбрион узагининг ўз-ўзини янгилаш ва плурипотентлигини тартибга солиш билан бирга яллиғланишда иштирок этади. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тегишли МНП ифодаси ва унинг кўплиги эмбрион илдиз ҳужайраларининг кўпайишини таъминлаш учун муҳим рол ўйнайди яъни МНП эмбрион илдиз ҳужайралари пролиферациясининг янги эндоген регулятори сифатида ва у эмбрион илдиз ҳужайраларининг ўзини янгилашига ва плурипотентлигига ёрдам берадиган НПР-А ни фаоллаштиришда иштирок этади. Бундан ташқари, АНП ДНК синтезини ингибиция қилиш орқали ўзининг антитумор фаоллиги билан машхур [15]

Яқинда унинг антитумор фаоллиги ҳар хил турдаги беморлардан масалан ошқозон ости беши, простата, ўпка ва буйрак саратони каби саратон касалликлари билан касалланган беморлардан олинган ҳужайраларда синовдан ўтказилди АНП ва унинг тукима ва органга хос булган специфик хусусиятли НПР-А, НПР-М ва НПР-С, каби ўзига хос рецепторлари ўртасидаги кучли потенциал ўзаро таъсир бор ва турли ўсимта ҳужайраларида турли даражаларда ифодаланади. [4, 8, 9,] Бундан ташқари, сўнгги йилларда кучли бирлашма мавжуд метаболик синдром ва турли хил саратон турлари ўртасида. Шунинг учун, юрак гормони функцияси ва уларнинг турли органлар ва тўқималардаги ўзига хос рецепторлари билан ўзаро таъсири хақидаги тўғри илмий билим ва молекуляр механизмларни яхшироқ тушуниш вапметаболик синдром билан боғлиқ бўлган саратонни йўқ қилишга ёрдам беради

**Хулоса қилиб айтганда** натрий уретик пептидлар ифодаси ва секрециясининг ўзгартирилган мувозанати турли касалликлар билан боғлиқ. Ушбу пептидлар метаболик синдромга бевосита ва билвосита таъсир кўрсатади. Бундан ташқари, кардио метаболизмни тартибга солишда ичак ва юрак ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик мавжуд бўлиб, у орқали АНП секрециясини келтириб чиқаради ва қон босимини тартибга солади. Бу ажратилган АНП, шунингдек, турли органлар ва ҳужайраларга таъсир қилади, шу жумладан эндотелиал ҳужайралар ва қон-томирларининг силлиқ мушак ҳужайралари, буйракдаги ички медуллар тўпловчи канал ҳужайралари ва ёғ ёстиқчаларидаги адипоцитлар ва юракдаги кардиомиоцитлар ва ошқозон ости беши Лангерганс оролчаларининг бета ҳужайралари. Буларнинг барчаси бир-бирига боғланган мураккаб молекуляр тармоқлар натриуретик

пептидларнинг саломатлик ва касалликлардаги аҳамиятини очиб беради. Шу сабабли, ушбу натриуретик пептидлар ва уларнинг функцияларини яхшироқ тушуниш метаболик синдромни даволашда потенциал клиник қўлланмаларга эга.

### Фойдаланилган адабиётлар

- 1.Юровский А. Ю. Острая декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность: характеристика больных, эффективность натрийуретического пептида ларитида : дис. – , 14.03. 06. М., 2010, 2010.
- 2.Chopra S, Cherian D, Verghese PP, Jacob JJ. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013;17:83–90. doi: 10.4103/2230-8210.107869.
- 3.Cannon MV, Sillje HH, Sijbesma JW, Khan MA, et al. LXR $\alpha$  improves myocardial glucose tolerance and reduces cardiac hypertrophy in a mouse model of obesity-induced type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59:634–643. doi: 10.1007/s00125-015-3827-x.
- 4.Del RS, Cabiati M, Bianchi V, Caponi L, et al. C-type natriuretic peptide is closely associated to obesity in Caucasian adolescents. *Clin. Chim. Acta.* 2016;460:172–177. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.045.
- 5.de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981;28:89–94. doi: 10.1016/0024-3205(81)90370-2.
- 6.Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016;25:1–13. doi: 10.1177/2048004016633371.
- 7.Imura H, Nakao K, Itoh H. The natriuretic peptide system in the brain: implications in the central control of cardiovascular and neuroendocrine functions. *Front. Neuroendocrinol.* 1992;13:217–249.
- 8.Itoh H, Nakao K. Natriuretic peptide system. *Nihon Rinsho.* 1997;55:1923–1936.
- 9.Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu.Rev.Med.* 2005;56:45–62. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104751.
- 10.Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, et al. Molecular cloning of the cDNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide gene and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *The Journal of Clinical Investigation.* 1994;93:1911–1921. doi: 10.1172/JCI117182.
- 11.Reaven GM. Banting lecture, Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595–1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
- 12.Sudoh T, Maekawa K, Kojima M, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989;159:1427–1434. doi: 10.1016/0006-291x(89)92269-9.

13. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int. J. Cardiol.* 2014;176:630–639. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.032.
14. Wang J, Wu Z, Li D, Li N, Dindot SV, Satterfield MC, Bazer FW, Wu G. Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. *Antioxid. Redox Signal.* 2012;17:282–301. doi: 10.1089/ars.2011.4381
15. Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2001;79:730–735.