

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny – ANP

ALICJA DRATWA

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Biotechnologii i Hodowli Zwierząt AR, ul. Doktora Judyma 6, 71-466 Szczecin

Dratwa A.

Atrial natriuretic peptide – ANP

Summary

This article presents the synthesis and secretion of atrial natriuretic peptide (ANP) in mammals, its receptors, biological effects and elimination. ANP is synthesised mainly in the cardiomyocytes of the atrials in the heart. Secretion of ANP is stimulated by increased atrial distension and by tension in the atrial walls. It plays an important role in regulating the water and electrolyte balance, mainly through its affect on the kidneys and adrenals. This peptide increases the amount of sodium and water excreted by the kidneys and inhibits the activity of the renin–angiotensin–aldosterone system and secretion of vasopressin.

Keywords: ANP, kidney

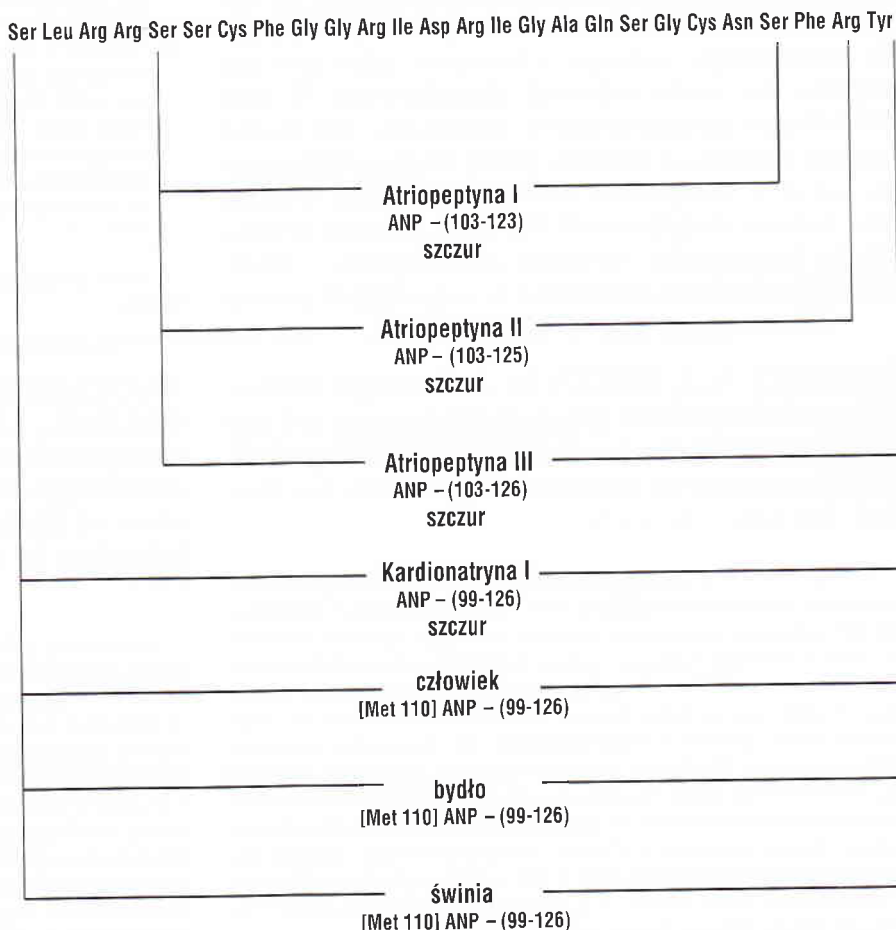
Kardiomiocyty przedsionków serca wytwarzają peptydy uwalniane do krwi w odpowiedzi na napięcie ścian przedsionków (40). Peptydy te u różnych gatunków ssaków mają podobną strukturę chemiczną i zbliżoną sekwencję aminokwasową (ryc. 1). Wspólną ich cechą jest obecność 17-aminokwasowego pierścienia zamkniętego przez wiązanie dwusiarczkowe. Te biologicznie czynne substancje określono mianem przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP – atrial natriuretic peptide) lub przedsionkowego czynnika natriuretycznego (ANF – atrial natriuretic factor). Hormon ten reguluje gospodarkę wodno-elektrolitową, zwłaszcza objętość krwi krążącej i zawartość sodu w organizmie głównie poprzez wpływ na nerki i nadnercza (20).

Synteza i wydzielanie

U ssaków ANP jest syntetyzowany, magazynowany i uwalniany głównie przez kardiomiocyty przedsionków. Ziarnistości wydzielające ANP zlokalizowane są w warstwie podwsierdzowej. Wykryto również obecność ANP w kardiomiocytach komór, aczkolwiek wydaje się, że u dorosłych osobników miofibryle komór są zdolne syntetyzować ANP tylko w niektórych stanach, np. przy niewydolności serca. U płodów można wykryć ziarnistości zawierające ANP w mięśniówce komór serca, przy czym liczba włókien mięśniowych zawierających ANP

jest większa w regionach podwsierdziowych niż podnasierdziowych. Zawartość ANP w komorach serca płodów maleje podczas rozwoju płodowego.

Wszystkie peptydy z rodziny ANP mają wspólnego prekursora, którym jest 151-aminokwasowy polipep-



Ryc. 1. Sekwencja aminokwasowa ANP

tyd pre-pro-ANP. Wykazano, że u ludzi w komórkach mięśniowych przedsionków serca od N-końca pre-pro-ANP ulega odszczepieniu peptyd sygnałowy i powstaje pro-ANP zawierający 126 aminokwasów. Ta aminokwasowa forma spichlerzowa magazynowana jest w ziarnistościach wydzielniczych komórek mięśniowych przedsionków. Ostatecznie do krążenia uwalniany jest 28-aminokwasowy polipeptyd 99-126 ANP posiadający w swej strukturze mostek dwusiarczkowy między cysteiną w pozycji 7, a cysteiną 23 (tworząc 17-aminokwasowy pierścień). Zniszczenie tego pierścienia pociąga za sobą utratę aktywności biologicznej hormonu.

Badania dowodzą, że synteza i sekrecja ANP są stymulowane przez rozszerzone przedsionki serca spowodowane wzrostem ciśnienia krwi (40). Zwiększona objętość wewnątrznaczyniowa powoduje wzrost ilości ANP w osoczu (7). Badania u noworodków wykazały, że zmniejszona objętość krwi wynikająca z małej objętości przedsionków i masy ciała zmniejsza stężenie ANP w osoczu (4). Zaobserwowany natomiast brak odpowiedzi na zwiększoną objętość krwi u zwierząt po urodzeniu może wynikać z dojrzewania procesów uwalniania ANP z przedsionków serca (37). U osobników starszych stwierdzono zwiększoną syntezę tego peptydu wynikającą z obniżonej sprężystości mięśnia sercowego (42).

Obserwowano zmiany dobowe w koncentracji ANP w osoczu. Wykazują one dwa wyraźne piki, pierwszy w środku dnia, drugi wczesnym wieczorem (44).

Receptory dla ANP

Receptory dla ANP wykryto głównie w nerkach, naczyniach krwionośnych, nadnerczach, niektórych okolicach ośrodkowego układu nerwowego oraz w jelicie cienkim i grubym (20). Miejsca wiążące ten peptyd można znaleźć w tkankach płodów, co może wskazywać na to, że ANP pełni już swoje funkcje w tym okresie (16).

Peptyd ten działa przede wszystkim na hemodynamikę nerkową o czym świadczy duża liczba receptorów ANP w kłębuszkach nerkowych (*mezangium*), naczyniach mikrokrążenia (tętniczki kłębków, naczynia proste nerki), mięśniówce gładkiej naczyń, a także na kanaliki proksymalne (rąbek szczoteczkowy), kanaliki zbiorcze (29).

ANP docierając do narządów docelowych łączy się ze swoimi receptorami. Wyróżnia się trzy typy receptorów natriuretycznych: typ A (ANPRA – atrial natriuretic peptide receptor A) i typ B (ANPRB – atrial natriuretic peptide receptor B) związane z syntezą cyklicznego GMP. Trzecim receptorem jest receptor typu C (ANPRC – atrial natriuretic peptide receptor C). Nie jest on związany z cyklazą guanylową, a prawdopodobnie z systemem fosfoinozytoliowym i jego zadaniem jest biodegradacja i usuwanie z krwiobiegu peptydu natriuretycznego dostosowując jego ilość do aktualnych potrzeb organizmu (5, 22, 34). Receptory C zlokalizo-

wane są, między innymi, w komórkach śródbłonka serca i podocytach torebki kłębków nerkowych (43).

Właściwymi funkcjonalnie receptorami dla ANP są receptory typu A. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny wiąże się z tymi receptorami powodując wzrost aktywności cyklazy guanylowej związanej z błoną komórkową. Prowadzi to do wzrostu zawartości cGMP w komórkach i aktywacji kinaz białkowych zależnych od cGMP (18). Najwięcej receptorów typu A odkryto w kłębuszkach nerkowych, dystalnych kanalikach krętych, korowych kanalikach zbiorczych, warstwie kłębkowatej nadnerczy, przysadce, mózdzku, w śródbłonku wsierdzia prawego i lewego przedsionka i komorach serca (39, 43). Badania wykazały, że syntetyczny ANP nie wpływa na proksymalne kanaliki kręte i proste (39).

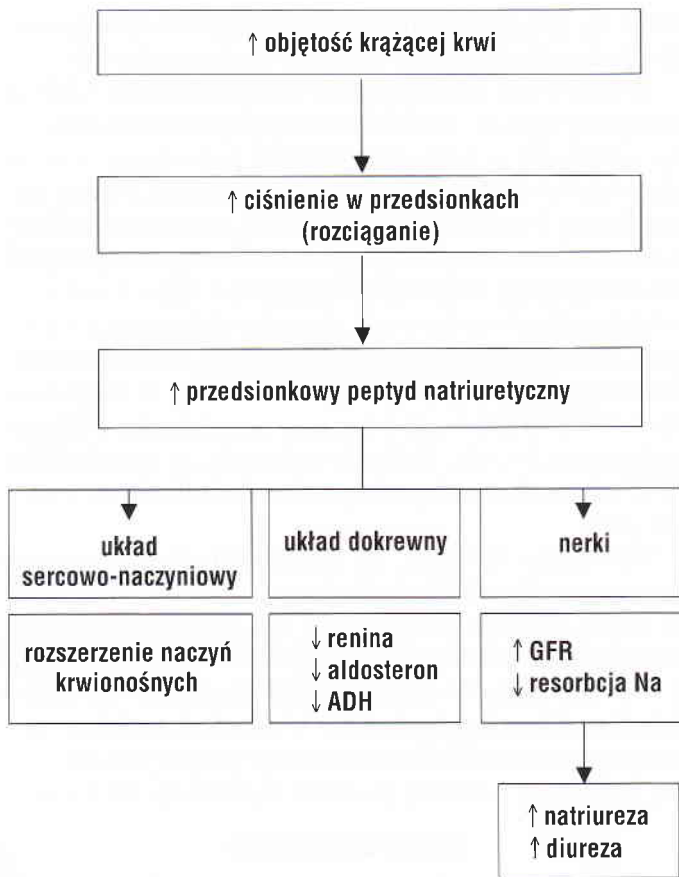
Wykazano również, że nerkowe receptory są już sprawne w okresie życia płodowego. Ich liczba wzrasta w miarę rozwoju płodowego (14). Najmniej receptorów dla ANP jest tuż po urodzeniu, a ich liczba wzrasta z wiekiem (32). W miarę rozwoju zwiększa się odpowiedź nerek na działanie ANP. U młodych zwierząt niższa jest synteza cGMP, co może być przyczyną obniżonej natriurezy i diurezy podczas stymulacji ANP (26).

Efekty biologiczne

Wykazano, że odpowiedź nerek na ANP jest związana ze zmianami hemodynamiki. Peptyd ten wywołuje rozszerzenie tętniczek doprowadzających i zwężenie tętniczek odprowadzających kłębków nerkowych wywołując wzrost ciśnienia w kapilarach kłębków (21). Pod wpływem ANP zwiększa się lub pozostaje nie zmieniona filtracja kłębkowa (GFR – Glomerular Filtration Rate), niezależnie od wielkości przepływu krwi przez nerki (31, 33). Po dożylnym podaniu zwierzętom tego peptydu obserwuje się zwiększone wydalanie sodu i wody oraz zależnie od dawki i czasu wlewu ANP, usuwanie chlorków i potasu (27, 30, 31). ANP zwiększa koncentrację sodu w płynie kanalikowym, zwłaszcza w części wstępującej pętli nefronu i hamuje resorpcję zwrotną tego elektrolitu w kanalikach dystalnych (15), (ryc. 2).

Nerki płodów są wrażliwe na wlew egzogennej ANP. Po dożylnym podaniu tego peptydu płodom i młodym zwierzętom obserwuje się wzrost usuwania sodu z moczem. Duże dawki ANP powodują jednocześnie wzrost filtracji kłębkowej, natomiast małe dawki mogą nie zmieniać filtracji. Odpowiedź nerek na egzogenny ANP oraz zmiany hemodynamiki zwiększają się w czasie dojrzewania zwierząt i są najwyższe u osobników dorosłych (10, 28).

Badania wskazują, że ANP wpływa na system renina – angiotensyna – aldosteron hamując jego działanie (30, 41). Wykazano, że ANP hamuje uwalnianie reniny z komórek aparatu przykłębkowego nerek. Obserwowano przy wzroście koncentracji ANP w osoczu obniżanie się stężenia reniny. W działaniu tym pośredniczy cGMP (19). Znane też jest działanie an-



Ryc. 2. Uczynnienie przedsionkowego peptydu natriuretycznego

tagonistycznie ANP w stosunku do angiotensyny II. Wykazano, że ANP obniża wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach proksymalnych hamując pośrednio „antynatriuretyczne” działanie angiotensyny. Przeciwnie, egzogenna angiotensyna II, zmniejszając ilość natriuretycznych receptorów białkowych w rdzeniu wewnętrznym nerek, wpływa na zmniejszenie wydalania Na i H₂O. Ta interakcja między ANP i ANG II wewnątrz nerek ma za zadanie kontrolować bilans wody i sodu (13). ANP wywiera hamujący wpływ na syntezę aldosteronu stymulowaną przez angiotensynę II. Peptyd ten może obniżać wrażliwość komórek warstwy kłębkowatej nadnerczy na działanie adrenokortykotropiny i angiotensyny II. Wyniki badań wskazują, że ANP może obniżać koncentrację aldosteronu we krwi przez hamowanie uwalniania ACTH z przysadki mózgowej, niezależnie od hamowania aktywności reninowej osocza (35).

ANP kontroluje również uwalnianie wazopresyny (regulującej objętość i skład płynów ustrojowych) i hamuje jej antydiuretyczne działanie na kanaliki zbiorcze nerek. Hormony te działają na zasadzie interakcji. Gdy koncentracja ANP w osoczu zaczyna obniżać się to wzrasta stężenie wazopresyny (AVP – arginine – wasopressin). Duże dawki wprowadzonej do krwi wazopresyny wywołują w odpowiedzi wzrost stężenia ANP w osoczu (1, 2, 24).

Wykazano również, że ANP bierze udział w regulacji homeostazy płynów ustrojowych. W zależności od

zmian objętości krążącej krwi, obserwuje się uwalnianie lub hamowanie wytwarzania ANP. W stanie odwodnienia organizmu obserwuje się obniżenie koncentracji ANP w osoczu z jednoczesnym wzrostem molalności osocza, wskaźnika hematokrytowego i stężenia aldosteronu. Wykazano, że dehydratacja zmniejsza ilość mRNA dla wszystkich typów receptorów (A, B, C) w kłębuszkach nerkowych (9, 17). Dieta niskosodowa zmniejsza uwalnianie z serca ANP i w konsekwencji obniża się koncentracja tego hormonu w tętnicy nerkowej, podczas gdy aktywność reninowa osocza w żyłę nerkowej wzrasta (38). Wlew hipertonicznego roztworu wywołuje wzrost stężenia ANP w osoczu (42). Wykazano, że po wlewie dożylnym NaCl płodom, stężenie ANP w ich osoczu jest wyższe niż u ich matek. Nie ma jednoznacznej odpowiedzi jak wpływa dieta wysokosodowa na ilość ANP we krwi. Wielu badaczy nie obserwowało u osobników dorosłych zmian w koncentracji tego peptydu po zastosowaniu diety ze zwiększoną ilością sodu (23, 42). Inni obserwowali u dojrzałych osobników wzrost stężenia ANP, jednak był on znacznie niższy niż u osobników młodych (24, 25). Dieta wysokosodowa lub dożylny wlew hipertonicznego roztworu, pomimo podwyższonego stężenia ANP, wywołuje u płodów i młodych zwierząt wzrost koncentracji sodu we krwi, który może być wynikiem ograniczonej w tych okresach życia zdolności usuwania Na z moczem (8, 25). Po obciążeniu sodem obserwuje się wzrost natriurezy i obniżenie aktywności reninowej osocza (3). Wykazano jednocześnie, że system renina – aldosteron spowalniał natychmiastowy wpływ ANP na wydalanie sodu z moczem (11). U osobników obciążonych NaCl obserwuje się zmniejszoną ilość receptorów klirensowych (23). U zwierząt z zahamowanymi receptorami A wlew hipertonicznego roztworu nie powodował wzrostu wydalania sodu i wody z moczem (12). Wykazano, że receptory A w odpowiedzi na zmiany Na w diecie mogą regulować natriurezę i diurezę przez cyklazę guanylową (6, 12).

Usuwanie ANP

Głównymi narządami uczestniczącymi w eliminacji peptydu z krwi są nerki, wątroba i płuca. Usuwanie ANP odbywa się przede wszystkim za pośrednictwem omówionych wcześniej receptorów klirensowych (NPR-C natriuretic peptide receptor-clearance) (5, 34). W mniejszym stopniu ANP jest wydalany w formie nie zmienionej przez nerki. Nerki są głównym miejscem, gdzie zachodzi enzymatyczna proteoliza hormonów natriuretycznych. Ma to miejsce w kłębuszkach nerkowych, w rąbku szczoteczkowym kanalików proksymalnych, gdzie zlokalizowane są endopeptydazy będące proteinami błonowymi o aktywności skierowanej do światła cewek (36). Główną rolę odgrywa obojętna endopeptydaza (NEP), która hydrolizuje wiązanie Cys7-Phe8.

Piśmiennictwo

1. *Abu-Amarah I., Balmert R. J.*: Vascular, renal, and endocrine responses to low-dose atrial natriuretic peptide in the fluid-balanced New Zealand genetically hypertensive rats with and without endogenous arginine vasopressin. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999, 77, 102-110.
2. *Amadiou-Farmakis M., Davicco M. J., Giry J., Barlet J. P.*: Effects of angiotensin II, arginine-vasopressin, endothelin and catecholamines on plasma atrial natriuretic peptide concentrations in the conscious newborn calf. *J. Dev. Physiol.* 1991, 16, 51-56.
3. *Amadiou-Farmakis M., Giry J., Barlet J. P.*: Increase in plasma concentrations of atrial natriuretic peptide during infusion of hypertonic saline in conscious newborn calves. *J. Endocrinol.* 1998, 119, 23-29.
4. *Bierd T. M., Kattwinkel J., Chevalier R. L., Rheuban K. S., Smith D. J., Teague W. G., Carey R. M., Linden J.*: Interrelationship of atrial natriuretic peptide, atrial volume, and renal function in premature infants. *J. Pediatr.* 1990, 116, 753-759.
5. *Charles C. J., Espiner E. A., Nicholls M. G., Richards A. M., Yandle T. G., Protter A., Kosoglou T.*: Clearance receptor and endopeptidase 24.11: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am. J. Physiol.* 1996, 271, 373-380.
6. *Chevalier R. L., Muchant D. G., Thornhill B. A., Belmonte D. C., Pence R. A., Baertschi A. J.*: Regulation of the renal response to atrial natriuretic peptide by sodium intake in preweaned rats. *Pediatr. Res.* 1996, 40, 294-299.
7. *Chevalier R. L., Thornhill B., Gomez R. A., Ragsdale N. V., Peach M. J., Carey R. M.*: Role of atrial natriuretic peptide in the response to blood volume expansion in the weanling rat. *Pediatr. Res.* 1990, 4, 394-400.
8. *Deloof S., De Seze C., Montel V., Chatelain A.*: Atrial natriuretic peptide and aldosterone secretions, and atrial natriuretic peptide-binding sites in kidneys and adrenal glands of pregnant and fetal rats in late gestation in response to a high-salt diet. *Eur. J. Endocrinol.* 2000, 142, 524-532.
9. *Deloof S., De Seze C., Montel V., Chatelain A.*: Effects of water deprivation on atrial natriuretic peptide secretion and density of binding sites in adrenal glands and kidney of maternal and fetal rats in late gestation. *Eur. J. Endocrinol.* 1999, 141, 160-168.
10. *DePriest D., Zimmermann C., Baylis C.*: Renal effects of administered atrial natriuretic peptide in the conscious, aging rat. *Life Sci.* 1990, 46, 785-792.
11. *Drummer C., Gerzer R., Heer M., Molz B., Bie P., Schlossberger M., Stadaeger C., Rocker L., Strollo F., Heydusch B., Bauer K., Warbreg J., Baish F., Christensen N. J., Konig A., Norsk P.*: Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am. J. Physiol.* 1992, 262, 744-754.
12. *Dubois S. K., Kishimoto I., Lillis T. O., Garbers D. L.*: A genetic model defines the importance of the atrial natriuretic peptide receptor (guanylyl cyclase-A) in the regulation of kidney function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 7, 4369-4373.
13. *Fan L., Mukaddam-Daher S., Javeshghani D., Quillen E. Jr., Gutkowska J.*: Renal effects of prolonged intrarenal infusions of angiotensin II and atrial natriuretic peptide in sheep. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999, 34, 427-433.
14. *Fraenkel M. B., Potocnik S. J., Wintour E. M.*: Atrial Natriuretic peptide receptors are present and functional by midgestation in fetal sheep. *Am. J. Physiol.* 1994, 267, 825-830.
15. *Fried T. A., Osgood R. W., Stein J. H.*: Tubular site(s) of action of atrial natriuretic peptide in the rat. *Am. J. Physiol.* 1988, 255, 313-316.
16. *Hersey R. M., Nazir M. A., Whitney K. D., Klein R. M., Sale R. D., Hinton D. A., Weisz J., Gattone V. H.*: Atrial natriuretic peptide in heart and specific binding in organs from fetal and newborn rats. *Cell. Biochem. Funct.* 1989, 7, 35-41.
17. *Itoh K., Nonoguchi H., Shiraishi N., Tomita K.*: Gene regulation of atrial natriuretic peptide A, B and C receptors in rat glomeruli. *Exp. Nephrol.* 1999, 7, 328-336.
18. *Kishimoto I., Dubois S. K., Garbers D. L.*: The heart communicates with the kidney exclusively through the guanylyl cyclase-A receptor: acute handling of sodium and water in response to volume expansion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 6215-6219.
19. *Kurtz A., Della Bruna R., Pfeilschifter J., Bauer C.*: Effect of synthetic atrial natriuretic peptide on rat renal juxtaglomerular cells. *J. Hypertens. Suppl.* 1986, 4, 57-60.
20. *Lynch D. R., Braas K. M., Snyder S. H.*: Atrial natriuretic factor receptors in rat kidney, adrenal gland, and brain: autoradiographic localization and fluid balance dependent changes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986, 83, 3357-3361.
21. *Marin-Grez M., Fleming J. T., Steinhausen M.*: Atrial natriuretic peptide causes preglomerular vasodilation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986, 324, 473-476.
22. *Matsukawa N., Grzesik W. J., Takahashi N., Pandey K. N., Pang S., Yamauchi M., Smithies O.*: The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 7403-7408.
23. *Michel H., Meyer-Lehnert H., Byacker A., Stelkens H., Kramer H. J.*: Regulation of atrial natriuretic peptide receptors in glomeruli during chronic salt loading. *Kidney Internat.* 1990, 38, 73-79.
24. *Moses A. M., Jones C., Yucha C. B.*: Effects of sodium intake, furosemide, and infusion of atrial natriuretic peptide on the urinary and metabolic clearances of arginine vasopressin in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol.* 1990, 70, 222-229.
25. *Muchant D. G., Thornhill B. A., Belmonte D. C., Felder R. A., Baertschi A., Chevalier R. L.*: Chronic sodium loading augments natriuretic response to acute volume expansion in the preweaned rat. *Am. J. Physiol.* 1995, 269, 15-22.
26. *Norling L. L., von Geldern T., Chevalier R. L.*: Maturation of A71915-dependent inhibition of atrial natriuretic peptide-stimulated cyclic GMP production in isolated rat glomeruli. *Biol. Neonate* 1994, 66, 294-301.
27. *Rakotondrazafy J., Davicco M. J., Barlet J. R., Brudieux R.*: Age-related changes in secretion and metabolic effects of atrial natriuretic factor in rats. *Gerontology* 1996, 42, 79-86.
28. *Robillard J. E., Nakamura K. T., Varille V. A., Andersen A. A., Matherne G. P., VanOrden D. E.*: Ontogeny of the renal response to natriuretic peptide in sheep. *Am. J. Physiol.* 1988, 254, 634-641.
29. *Rutherford R. A., Matsuda Y., Wilkins M. R., Polak J. M., Wharton J.*: Identification of renal natriuretic peptide receptor subpopulations by use of the non-peptide antagonist, HS-142-1. *Br. J. Pharmacol.* 1994, 113, 931-939.
30. *Saito H., Ogihara T., Nakamaru M., Hara H., Higaki J., Rakugi H., Tateyama H., Minamino T., Iinuma K., Kumahara Y.*: Hemodynamic, renal, and hormonal responses to alpha-human atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987, 42, 142-147.
31. *Schnermann J., Briggs J. P.*: Renal effect of atrial natriuretic peptides. *Klin. Wschr.* 1987, 65, 92-96.
32. *Semmekrot B., Roseau S., Vassent G., Butlen D.*: Developmental patterns of renal atrial natriuretic peptide receptors: [125I]alpha-rat atrial natriuretic peptide binding in glomeruli and inner medullary collecting tubules microdissected from kidneys of young rats. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1990, 68, 35-43.
33. *Seino M., Abe K., Nushiro N., Yoshinaga K.*: Nifedipine enhances the vaso-depressor and natriuretic effects of atrial natriuretic peptide. *Hypertension* 1988, 11, 34-40.
34. *Seymour A. A., Norman J. A., Asaad M. M., Fennell S. A., Abboa-Offei B., Little D. K., Kratunis V. J., Delaney N. G., Hunt J. T., Di Donato G.*: Possible regulation of atrial natriuretic factor by neutral endopeptidase 24.11 and clearance receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991, 256, 1002-1009.
35. *Shilo L., Pomeranz A., Rathaus M., Weiss E., Bernheim J., Shinkman L.*: Atrial natriuretic peptide administration to normal and salt depleted rats - effects on digoxinlike immunoreactive factor, aldosterone, ACTH, and renal function. *Life Sci.* 1988, 42, 1855-1859.
36. *Shima M., Seino Y., Torikai S., Imai M.*: Intrarenal localization of degradation of atrial natriuretic peptide in isolated glomeruli and cortical nephron segments. *Life Sci.* 1988, 43, 357-363.
37. *Silberbach M., Stejskal E., Foker J., Bianco R., Tobian L., Burnett J. C. Jr., Einzig S.*: Newborn cardiorenal dynamics: a state of atrial natriuretic peptide unresponsiveness. *Am. J. Physiol.* 1991, 261, 2069-2074.
38. *Sudhir K., Friberg P., Meredith I. T., Woods R. L., Esler M. D., Jennings G. L.*: Cardiac secretion and renal clearance of atrial natriuretic peptide in normal man: effect of salt restriction. *Clin. Sci.* 1989, 77, 605-610.
39. *Takeda S., Kusano E., Murayama N., Asano Y., Hosoda S., Sokabe H., Kawashima H.*: Atrial natriuretic peptide elevates cGMP contents in glomeruli and in distal tubules of rat kidney. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986, 136, 947-954.
40. *Takemura N., Koyama H., Sako T., Ando K., Motoyoshi S., Marumo F.*: Bovine atrial natriuretic peptide in heart failure. *J. Endocrinol.* 1990, 124, 463-467.
41. *Wada A., Tsutamoto T., Matsuda Y., Kinoshita M.*: Cardiorenal and neurohumoral effects of endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with severe congestive heart failure using a specific antagonist for guanylate cyclase-coupled receptors. *Circulation* 1994, 89, 2232-2240.
42. *Weissgarten J., Averbukh Z., Berman S., Golik A., Cohn M., Cohen D., Cohen N., Modai D.*: Age-related ANP release in response to acute vs. chronic sodium loading. *Ren. Fail.* 1995, 17, 37-41.
43. *Wilcox J. N., Augustine A., Goeddel D. V., Lowe D. G.*: Differential regional expression of three natriuretic peptide receptor genes within primate tissues. *Mol. Cell. Biol.* 1991, 11, 3454-3462.
44. *Wolf J. P., Davicco M. J., Giry J., Barlet J. P.*: Diurnal change in plasma natriuretic factor and arginine vasopressin in young jersey calves. *J. Dev. Physiol.* 1991, 16, 363-366.

* Szerszy wykaz piśmiennictwa dostępny u autorki.

Adres autora: mgr inż. Alicja Dratwa, ul. Doktora Judyma 6, 71-466 Szczecin; e-mail: ws@ar.zsi.pl