

## ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК: 616.127-577.95- 092.9

**М.Ю. Жаріков****СЕКРЕТОРНІ КОМПОНЕНТИ СЕРЦЯ В НОРМІ ТА ЗА УМОВ ВПЛИВУ ЗОВНІШНІХ ЧИННИКІВ (огляд літератури)***ДЗ «Дніпропетровська медична академія»***Жаріков М.Ю.** Секреторні компоненти серця в нормі та за умов впливу зовнішніх чинників // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 4. – С. 65-69.

Дана стаття присвячена вивченню літературних даних про міоендокринні клітини серця - клітини міокарда, що мають здатність продукувати і виділяти в кровообіг гормони, що впливають на системний артеріальний тиск. Були визначені особливості морфології та функціонування даних клітин в нормі, а також систематизовано чинники, що змінюють їх активність.

**Ключові слова:** міоендокринні клітини, серце, секреторні гранули, передсердний натрійуретичний фактор.

**Жариков Н.Ю.** Секреторные компоненты сердца в норме и при влиянии внешних факторов // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 4. – С. 65-69.

Данная статья посвящена изучению литературных данных о миоэндокринных клетках сердца – клетках миокарда, обладающих способностью продуцировать и выделять в кровоток гормоны, влияющие на системное артериальное давление. Были определены особенности морфологии и функционирования данных клеток в норме, а также систематизированы факторы, изменяющие их активность.

**Ключевые слова:** миоэндокринные клетки, сердце, секреторные гранулы, предсердный натрийуретический фактор.

**Zharikov N.Y.** Secretory component of the heart // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 4. – С. 65-69.

This article is devoted to the study of literature data about myoendocrine cells – cells of the myocardium, with the ability to produce and secrete hormones into the bloodstream, affecting systemic blood pressure. The morphology and functions of these cells have been determined in normal and factors that modify their activity were systematized.

**Keywords:** mioendocrine cells, heart, secretory granules, atrial natriuretic factor.

Досить часто, в науково-медичній літературі, констатують, що серце виконуючи роль основного насосного “механізму” серцево-судинної системи, також приймає участь в регуляції гомеостазу організму, тим самим, виступаючи в ролі ендокринного органу. Морфологічною основою цього процесу є, так звані, секреторні компоненти серця до яких слід віднести спеціалізовані кардіоміоцити, які в літературі згадуються під назвами: секреторні кардіоміоцити, міоендокринні клітини. Критерієм, за яким ми віднесли вищезгадані елементи до секреторних компонентів серця, послужила здатність цих клітин синтезувати, накопичувати та секретувати речовини, які в незначній кількості можуть впливати на різні види обміну – гормони. Функцію накопичення та виділення виконують специфічні секреторні гранули, які мають схожість з гранулами в клітинах деяких ендокринних органів.

Порівняно недавно, ще в 1956 році В.Kisch, а згодом в 1964 році S.Jamieson та G.Polade звернули увагу на те, що передсерді кардіоцити ссавців містять специфічні секреторні гранули, за будовою схожі на гранули деяких ендокринних органів і реагують на зміни водного та електролітного балансу в організмі. Досліди в цьому напрямку активізувались в 1981 році, коли De Bold і співавтори

експериментально довели вплив введення гомогенату передсердь тваринам на натрійурез та діурез вбік їх збільшення. Було запропоновано гіпотезу, що гранули кардіоміоцитів передсердь містять специфічну речовину, здатну впливати на водно-електролітний баланс організму – передсердний натрійуретичний фактор (гормон). В 1983 році рядом дослідників було розшифровано його структуру.

Згідно даних ряду авторів [1, 2, 3, 4, 7, 24], передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП) синтезується у вигляді препрогормону, який складається з 151 амінокислоти. Далі препрогормон зізнає перетворень під впливом протеаз і накопичується у вигляді прогормону з 126 амінокислоти специфічними секреторними гранулами кардіоміоцитів. В момент виділення ПНУП із гранул відбувається його активація шляхом розщеплення на декілька активних пептидів. Основною циркулюючою фракцією ПНУП є  $\alpha$ -пептид, який складається з 28 амінокислот, також в плазмі виділяють  $\beta$ -ПНУП та  $\gamma$ -ПНУП фракції.

За даними переважної більшості авторів [5, 15, 24], найбільшу кількість секреторних гранул містять кардіоміоцити передсердь, особливо передньої стінки та вушок серця. Ряд дослідників [11, 12, 36, 31, 39] відмічають наявність цих гранул в кардіоміоцитах шлуноч-

ків, елементах провідної системи серця та стінки магістральних вен (верхньої та нижньої порожнистої, легеневої). При імерсійній світлооптичній мікроскопії секреторні гранули мають вигляд компактних зернистих скупчень, розташованих переважно в перинуклеарній зоні кардіоміоцита [10, 14]. На ультрамікроскопічному рівні секреторні гранули мають тісний зв'язок з елементами апарату Гольджі, а самі міоендокринні клітини містять добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку та апарат Гольджі [28, 29], що свідчить про підвищену білково-синтезуючу активність цих клітин.

За будовою секреторні гранули – це утворення округлої форми, різного розміру з електроннощільним вмістом, оточеним мембраною. В залежності від розмірів, електроннощільності та наявності чи відсутності мембрани виділяють три основних типи гранул: А, В, D [35]. Деякі дослідники виділяють лише два типи гранул: А і В [32], або навіть чотири, включаючи до їх числа лізосоми. Гранули типу А мають найбільш електроннощільний матрикс оточений мембраною, гранули типу В містять менш щільний вміст, також оточений мембраною. Матрикс в гранулах D-типу найбільш електронно прозорий, а зовнішня мембрана у них відсутня. Всі типи гранул містять повний діапазон пептидних послідовностей, а також дві основні фракції ПНУП: 1) фракція швидкого викиду; 2) фракція повільного викиду та накопичення. Тому дослідники вважають, що різні типи гранул не є різними за структурою, а є взаємоперетворюючимися органелами в залежності від секреторної активності клітини [17, 25, 32, 35].

В філогенетичному аспекті секреторні гранули зустрічаються у всіх основних класах тварин: ссавців, птахів, рептилій, земноводних. Деякі автори відмічають наявність подібних до вищезгаданих секреторних гранул у тканинах моллюсків роду *Aplysia*, які містять гормонально активну речовину. Послідовність і кількість амінокислот пептидів секреторних гранул різних видів тварин відрізняється. Від довжини амінокислотного ланцюга залежать біологічні ефекти ПНУП: чим коротший ланцюг, тим більше виражений міорелаксаційний ефект і менше – натрійуретичний та діуретичний ефекти. Найбільш подібний до людського ПНУП синтезується в кардіоміоцитах шурів. Він відрізняється лише однією амінокислотою (в 12-му положенні ізольційн у людини замінений на аланін у шура). Даний факт дає можливість з високою точністю використовувати шурів в експериментальному дослідженні ефектів ПНУП, а також вплив різних чинників на його синтез і секрецію. Окрім цього, можна використовувати антитіла до ПНУП шурів для імунологічної діагностики крові людини [16, 20, 25].

Цікавим фактом, висвітленим рядом дослі-

дників є наявність у секреторних гранулах кишлового пептиду – хромограніну А, який є допоміжним білком, що міститься у електроннощільних гранулах нейроендокринних клітин, в тому числі і міоендокринних клітинах серця і має значення для секреції ПНУП. Тому цей білок може виступати у ролі маркера нейроендокринних клітин. За даними досліджень останніх років встановлено, що хромогранін А виконує не тільки допоміжну роль для секреції ПНУП, але й сам може впливати на артеріальний тиск, знижуючи його, його секреція підвищується в умовах есенціальної гіпертензії. Це відбувається за рахунок антагоністичного впливу хромограніна А на синтез і секрецію катехоламінів в хромафінних та хромафінноподібних гранулах [19, 23, 26, 28].

Недостатньо вивчений віковий аспект функціонування секреторного апарату серця. В одиничних роботах [22, 40] згадується, що рівень ПНУП у новонароджених та плодів значно нижчий, ніж у дорослих. У ембріонів 8-12 тижнів секреторні гранули розташовуються рівномірно по всій саркоплазмі. Також відмічають незрілість секреторних органел, тим самим простежуючи низьку секреторну, а особливо, накопичувальну функцію.

**Особливості змін морфофункціонального стану секреторних компонентів серця в умовах дії різних факторів.** Секреторні компоненти серця це – ряд активно функціонуючих клітин, які мають оперативно і потужно реагувати на будь-які зміни внутрішнього та зовнішнього середовища, чим й забезпечувати стабільний рівень фізіологічних та біохімічних процесів в організмі. При виконанні цими клітинами своїх функцій, безумовно, має змінюватись і їх морфологія. Тому для чіткого розуміння особливостей механізмів цих змін, та чинників, які викликають останні нижче нами будуть розглянуті літературні дані з цього приводу. ПНУП виділяється у кров у відповідь на перерозтяження стінки передсердь шляхом екзоцитозу. Інші автори вважають, що ПНУП виділяється шляхом розриву мембрани. Такий процес спостерігається при багатьох кардіогенних (гіпертонічна хвороба, застійна серцева недостатність, деякі серцеві вади, суправентрикулярні пароксизмальні тахікардії, тощо) та некардіогенних (холера, трипаносомоз) захворюваннях [13, 22, 28, 38]. Також рівень ПНУП у плазмі змінюється при вагітності, що пов'язано із впливом естрогенів та прогестерону на організм: під впливом прогестерону кількість гранул в кардіоміоцитах збільшується, а рівень ПНУП у плазмі знижується – відбувається накопичення пептиду. На момент пологів спостерігається зворотній процес – рівень ПНУП збільшується в плазмі, а кількість специфічних секреторних гранул в клітинах серця зменшується. Така тенденція зберігається і в період вигодовування груддю.

Клітинний механізм дії ПНУП схожий з ді-

єю інших пептидних гормонів: при взаємодії зі специфічними білками- рецепторами на поверхні клітинних мембран відбувається активація фермента гуанілатциклази, який каталізує синтез циклічного гуанілатмонофосфату (цГМФ). У клітинах- мішенях цГМФ викликає каскад реакцій, які й обумовлюють фізіологічні ефекти ПНУП. До клітин-мішеней, які мають на зовнішній мембрані специфічні рецептори до ПНУП відносять клітини ниркового епітелія, клітини гладенької мускулатури артерій, кори наднирників, гіпофіза, а також клітини в легенях, печінці, циліарному тілі ока, тонкому кишківнику, в деяких елементах центральної та симпатичної нервової системи. Значна кількість робіт присвячена фізіологічним ефектам ПНУП. В нирках ПНУП діє на судинну систему, екскреторну та ендокринну функцію. За рахунок гуанілатциклазного механізму відбувається розслаблення гладенької мускулатури судин і як слідство- їх розширення. Найбільше цей ефект виражений в ниркових артеріях та в відділах аорти. Розширення ниркових артерій призводить до покращення кровопостачання нирки, що впливає на секрецію реніну (в бік зменшення). ПНУП зменшує утворення реніну також шляхом безпосереднього впливу на клітини юктагломерулярного апарату. Також ПНУП викликає зменшення синтезу альдостерону, активованого ангіотензином II та адренкортикотропіном. Дія ПНУП на екскреторну функцію досягається за рахунок прямої дії на епітеліальні клітини ниркових каналців та збиральних трубочок, а також опосередковано, через збільшення кровотоку в нирках, що призводить до збільшення натрійурезу та діурезу, причому цей ефект дуже потужний, але короточасний [32, 33, 34, 35,39]. Також описаний вплив ПНУП на серцевий викид.

Таким чином, аналізуючи вплив ПНУП на організм, можна констатувати, що дія цього гормону направлена на зменшення артеріального тиску, особливо, коли потрібен потужний та швидкий ефект. Значна кількість досліджень присвячена змінам стану міоендокринних клітин, а саме: секреторних гранул при різноманітних фізіологічних станах організму, а також в умовах кардіогенних та некардіогенних захворювань. Важлива роль в цих дослідженнях відводиться експериментам на тваринах [6, 9]. Основним механізмом, стимулюючим викид ПНУП у циркулюючий кровоток є підвищення артеріального тиску, розтягнення м'язового шару стінки передсердь. В фізіологічних умовах концентрація ПНУП в плазмі крові за даними різних авторів складає 25-100 пмоль/л, залежно від методики виміру. У щурів концентрація ПНУП в нормі достовірно вище ніж у людини. Рівень ПНУП в плазмі може змінюватися у здорових людей в фізіологічних умовах, а саме: при зміні положення ті-

ла, фізичному навантаженні, в залежності від надходження солі та рідини з їжею. В положенні стоячи рівень ПНУП в плазмі зменшується. Це відбувається через зменшення кровонаповнення передсердь в результаті відтоку крові до нижньої половини тіла. При фізичному навантаженні відбувається викид ПНУП із гранул і тому рівень його в плазмі збільшується. Рідина та іони натрію – це потужний фактор стимулювання викиду ПНУП у кров. В експериментах на щурах при використуванні гіперсольової дієти показано, що рівень ПНУП у плазмі значно підвищений ніж у контрольних груп, а кількість секреторних гранул в кардіоміоцитах зменшується [31, 32, 39].

Особливо дослідників цікавить вплив різних екзогенних чинників та патологічних процесів на стан секреторного апарату серця у людей та експериментальних тварин. Основні параметри, на які спиралась науковці при дослідженні впливу різних чинників на секреторний апарат серця: діаметр, щільність, кількість, характер розташування в саркоплазмі секреторних гранул, швидкість секреції ПНУП та концентрація ПНУП у плазмі. Найбільш виражені зміни стану секреторних компонентів серця простежуються у людей з хронічним гемодинамічним перевантаженням лівих відділів серця, з мітральним стенозом, хронічною гіпоксією, гіпертонічною хворобою, застійною серцевою недостатністю. При цьому спостерігається значне підвищення рівня ПНУП у плазмі. На ультраструктурному рівні відмічаються наступні зміни: на початкових стадіях захворювання збільшується кількість секреторних гранул в передсердях, їх відносний об'єм по відношенню до загального об'єму саркоплазми, переважають активовані гранули. В подальшому відбувається перерозподіл: в передсердях гранули "виснажуються" й там починають переважати гранули типу D з електронно-прозорим матриксом і відбуваються процеси накопичення ПНУП. В той же час секреторні компоненти в інших відділах серця: шлуночках, міжшлуночкової перетинці – там значно збільшується кількість секреторних гранул та їх діаметр. Виходячи з цього, можна констатувати, що секреторні компоненти в передсердях є основними швидко реагуючими компонентами. При більш тривалому перебігу захворювання активуються секреторні компоненти в інших відділах серця, тим самим створюючи своєрідний резерв [5, 9, 13, 14, 27, 30]. Дуже цікаві експериментальні дані щодо впливу різних фізичних, хімічних та біологічних факторів на стан секреторних компонентів серця.

При експериментальній дегідратації у щурів кількість та діаметр секреторних гранул збільшується, а рівень в плазмі і тканинах знижується. При декомпенсованій дегідратації кількість гранул зменшується, пере-

важають дистрофічні процеси. Хронічна гіпотермія у шурів призводить до зменшення кількості гранул в перинуклеарній ділянці клітини, переважають гранули типу D. При експериментальній гіповолемії секреторні гранули в передсердях збільшуються в об'ємі, причому значно більше в правому ніж в лівому, також зростає їхня кількість. Вміст гранул секретувався шляхом екзоцитозу. При моделюванні експериментального гемодинамічного набряку легень відмічали збільшення секреції ПНУП і його рівня в плазмі крові, також автори зазначають, що даний процес викликає гіперінсулінемію. Радіоактивне опромінювання в невеликих дозах призводить до збільшення секреції ПНУП. В умовах експериментальної холери кількість секреторних гранул збільшується на тлі відсутності секреції ПНУП і порушень мікроциркуляції на внутрішньосудинному, периваскулярному та ендотеліальному рівні. При інфікуванні *Tyranosoma cruzi* ініціюється застійна серцева недостатність, внаслідок цього збільшується секреція ПНУП з характерними для серцевої недостатності змінами (див. вище).

Щодо впливу різних хімічних речовин, в тому числі й лікарських засобів в літературі наведені наступні дані:

1. Анестетики (фентаніл) збільшують швидкість випуску ПНУП із гранул.

2. При ін'єкції адреналіну у шурів збільшується кількість і діаметр секреторних гранул в кардіоміоцитах, а при ін'єкції рауседилу – зменшується.

3. Токсичні дози доксорубіцина при введенні собакам викликають збільшення кількості і щільності секреторних гранул в передсердях.

4. При введенні глюкокортикоїдів збільшується секреція ПНУП із гранул, а при введенні ацетілхоліну, навпаки, зменшується.

5. Кадмієва інтоксикація впливає не тільки на процеси секреції ПНУП і міграції секреторних гранул, але й порушує міжклітинний обмін речовин, синтез білка, а особливо, ПНУП [2, 3, 9, 10, 24, 31, 33, 37].

Враховуючи вищенаведене, можна стверджувати, що специфічні секреторні гранули є активно функціонуючими компонентами серця, на активність яких можуть впливати різноманітні фактори зовнішнього середовища (хімічні, фізичні, біологічні), а також ряд захворювань серцево-судинної та інших систем. Але слід відмітити, що погляди різних авторів на вплив окремих факторів на стан секреторних гранул дещо різняться і потребують уточнення.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Анатомия сложных врожденных пороков сердца / Г.С. Кирьякулов, В.А. Васильев, Т.В. Бородий и др. – Д.: Искандер, 2000. - 328 с.
2. Бардахчян Э.А. Ультраструктурные изменения предсердных кардиомиоцитов в динамике эндотоксического шока / Бардахчян Э.А., Харланова Н.П. // Кардиология. - 1993. - № 2. - С. 46-50.
3. Батунова Е.А. Значение предсердного натрийуретического фактора в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы / Батунова Е.А., Суворов Ю.Л. // Кардиология. - 1991. - №1. - С. 91-93.
4. Булаш О.В. Вивчення передсердного натрийуретичного пептиду у хворих на цукровий діабет та нефропатію / Булаш О.В. // Ендокринологія. - 2001. - Т.6 (додаток). – С.40.
5. Влияние физических нагрузок на эндокринную функцию предсердных кардиомиоцитов / Загоруйко Г.Е., Лисаченко О.Д., Рымарь Н.П. // 36. научных праць III-го національного конгресу АГЕТ України “Актуальні питання морфології”. - Тернопіль: Укрмедкнига. - 2002. - С. 111.
6. Воскобойник Л.Г. Морфометричний аналіз секреторних гранул ендокриноцитів міокарда за умов експериментального цукрового діабету типу / Воскобойник Л.Г. // Ендокринологія. – 1999. - Т. 4, № 1. – С. 44-48.
7. Гениатулина М.С. Морфология предсердных гранул и их количественная характеристика / Гениатулина М.С. // Цитология. - 1991. - Т. 33, № 9. - С.64.
8. Гнатюк М.С. Вікові особливості секреторної активності кардіоміоцитів передсердь у експери-

- ментальних тварин / Гнатюк М.С. // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. - 2001. - № 13. - С.25-27.
9. Гнатюк М.С. Секреторная активность предсердных кардиомиоцитов при адреналовой миокардиодистрофии / Гнатюк М.С. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1998. - № 2. – С. 36-37.
10. Жаріков М.Ю. Морфофункціональний стан секреторних компонентів серця в нормі та експерименті / Жаріков М.Ю. // Вісник проблем біології і медицини. - 2006. - № 3. - С. 94-97.
11. Жаріков М.Ю. Особливості впливу експериментальної коарктації аорти на стан міокарда і секреторних компонентів серця шурів / Жаріков М.Ю., Кошарний В.В., Козловська О.Г. // Тавричеський медико-біологічний вестник. - 2006. - Т. 9, № 3. - С. 58-60.
12. Жаріков М.Ю. Особливості морфології секреторних компонентів серця людей юнацького віку / Жаріков М.Ю. // Вісник морфології. - 2006. - Т. 12, № 1. - С. 64-67.
13. Жураківська О.Я. Морфофункціональний стан кардіоміоцитів та міоендокринних клітин на висоті дії загальної глибокої гіпотермії / Жураківська О.Я. // Вісник морфології. - 2003. - Т.9, №1. - С. 85-87.
14. Жураківська О.Я. Ультраструктурний стан міоендокринних клітин серця в нормі / Жураківська О.Я. // Галицький лікарський вісник. – 2003. - № 2. – С. 91-93.
15. Закономірності морфологічних змін міокарда при експериментальних впливах / М.А. Нетлюх,

- У.М. Галюк, П.Д. Гордій та ін. // Тези доповідей I Національного конгресу анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів. - Івано-Франківськ. - 1994. - С. 128.
16. Порівняльний аналіз стану передсердних гранул у філогенезі / Л.О. Стеченко, Т.Р. Скибінська, Т.П. Куфтирева, Т.В. Андрієнко // 36. Наукових праць III-го національного конгресу АГЕТ "Актуальні питання морфології". - Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. - С. 305-306.
17. **Скибінська Г.Р.** Ультраструктурні еквіваленти ендокринної функції серця хребетних в нормі та патології // Автореф. дис. канд. біол. наук: 14.03.09. - Київ, 1999. - 19 с.
18. **Alonso D.** Atrial natriuretic factor (ANF)-like immunoreactivity and secretory granules in internal gills tadpoles of South American toad *Bufo arenarum* (Hensel)/ D. Alonso, P. Riobo, D. Paz et al. // Eur. J. Morphol. - 1996. - Vol. 34, № 4. - P. 285-294.
19. **Chiari M.** Peptide microarrays for the characterization of antigenic regions of human chromogranin A / M. Chiari, M. Cretich, A. Corti et al. // Proteomics. - 2005. - Vol. 14. - P. 3600-3603.
20. **Daemen M.J.** Healing human myocardial infarction associated with increased chymase immunoreactivity / Daemen M.J., Urata H // Heart Vessels. - 1997. - Vol. 12. - P. 113-115.
21. **De Bold A.J.** Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart / De Bold A.J. // Science. - 1985. - Vol. 230, № 4727. - P.767-770.
22. **De Bold A.J.** Atrial natriuretic factor: an overview / De Bold A.J. // Fed. Proc. - 1986. -Vol. 45, № 7. - P. 2081-2085.
23. **Doubell A.F.** Identification of a calcium dependent atrial secretory binding protein as calmodulin / A.F. Doubell, C. Lazure, J. Tremblay, G. Thibault // Cardiovasc. Res. - 1994. - Vol. 28, № 5. - P. 705-709.
24. **Grandclement B.** Localization of mRNA coding for the three subtypes of atrial natriuretic factor (ANF) receptors in rat anterior pituitary gland cells / B. Grandclement, C. Brisson, F. Bayard et al. // J. Neuroendocrinol. - 1995. - Vol. 7, № 12. - P. 939-948.
25. **Gu J.** Localized endocrine conversion of ventricular cardiocytes in ventricular aneurysm / Gu J., McGrath L.B.// J. Histochem. Cytochem. - 1990. - Vol. 38, № 11. - P. 1659-1668.
26. **Iida H.** Identification of rab12 s a secretory granule-associated small GTP-binding protein in atrial myocytes / H. Iida, L. Wang, K. Nishii et al. // Circ. Res. - 1996. - Vol. 78, № 2. - P. 343-347.
27. **Irons C.E.** Regulated secretion of atrial natriuretic factor from cultured ventricular myocytes / Irons C.E., Sei C.A., Glembotski C.C. // Am. J. Physiol. - 1993. - Vol. 264, № 1. - P. 282-285.
28. **Kim T.** Chromogranin A deficiency in transgenic mice leads to aberrant chromaffin granule biogenesis / C.F. Zhang, Z. Sun et al. // J. Neurosci. - 2005. - Vol. 27, № 30. - P. 6958-6961.
29. **Li M.** Co-localization of histamine and dopamine-beta-hydroxylase in sympathetic ganglion and release of histamine from cardiac sympathetic terminals of guinea-pig/ M. Li, X. Luo, L. Chen et al. // Auton Autacoid. Pharmacol. - 2003. - Vol. 23, № 5-6. - P. 327-333.
30. **Li M.** Involvement of chymase-mediated angiotensin II generation in blood pressure regulation / M. Li, K. Liu, J. Michalíček et al. // J. Clin. Invest. - 2004. - Vol. 114, № 1. - P. 112-120.
31. **Martynova M.G.** The presence of ANP in rat peritoneal mast cells / M.G. Martynova, O.A. Bystrova, O.M. Moiseeva // Cell Res. - 2005. - Vol. 15, № 10. - P. 811-816.
32. **Mifune H.** Synthesis and secretion of A-type natriuretic peptide in the auricular cardiocytes during pregnancy and lactation in mouse / H. Mifune, S. Suzuki, J. Honda et al. // J. Vet. Med. Sci. - 2000. - Vol. 62, №1. - P. 15-21.
33. **Navaratnam V.** Specific heart granules and natriuretic peptide in the developing myocardium of fetal and neonatal rats and hamsters / Navaratnam V., Woodward J.M., Skepper J.N. // J. Anat. - 1989. - Vol. 163. - P. 261-273.
34. **Rossen R.D.** Mechanism of complement activation after coronary artery occlusion: evidences that myocardial ischemia in dogs causes release of constituents of myocardial subcellular origin that complex with human C1g in vivo / R.D. Rossen, L.M. Michael, A. Kagiayama et al. // Circulat. Res. - 1988. - Vol. 62. - P. 572-584.
35. Secretory granule targeting of atrial natriuretic peptide correlates with its calcium-mediated aggregation / L. Canaff, V. Brechler, T.L. Reudelhuber, G. Thibault // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 1996. - Vol. 93, № 18. - P. 9483-9487.
36. **Shibata Y.** Fine structure and cytochemistry of specific granules in the lamprey atrium / Shibata Y., Yamamoto T. // Cell Tissue Res. - 1976. - Vol. 172, № 4. - P. 487-501.
37. **Skowerski M.** Effects of interaction between cadmium and selenium on heart metabolism in mice: the study of RNA, protein, ANP synthesis activities and ultrastructure in mouse heart / Skowerski M., Konecki J., Jasik K. // Med. Sci. Monit. -2000. - Vol. 6, № 2. - P. 258-265.
38. **Somlyo A.V.** Atrial-specific granules in situ have high calcium content, are acidic, and maintain anion gradients / A.V. Somlyo, R. Broderick, H. Shuman et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 1988. - Vol. 85, № 16. - P. 6222-6226.
39. **Thibault G.** Binding and aggregation of proatrial natriuretic factor by calcium / Thibault G., Doubell A.F. // Am. J. Physiol. - 1992. - Vol. 262, № 4. - P. 907-915.
40. **Venance S.L.** Ultrastructure of atrial and ventricular myocytes of newborn rats: evidence for the existence of specific atrial granule-like organelles in the ventricle/, Pang S.C. // Histol. Histopathol. - 1989. - Vol. 4, № 3. - P. 325-333.

Надійшла 17.06.2013 р.

Рецензент: проф. І.В.Лоскутова