

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІОКАРДУ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПРИ СУМІСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ НЕБІВОЛОЛУ, ПЕРИНДОПРИЛУ РАЗОМ З ЕЛГАЦИНОМ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

(м. Київ)

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U009417.

Вступ. Артеріальна гіпертензія продовжує залишатися захворюванням, що має винятково високе медико-соціальне значення не тільки в структурі патології органів серцево-судинної системи, а й в цілому в клініці внутрішніх хвороб. В лікуванні артеріальної гіпертензії широко застосовуються блокатори бета-адренорецепторів і інгібітори АПФ, що ефективно знижує артеріальний тиск, зменшує негативні структурні зміни в міокарді у щурів з артеріальною гіпертензією (АГ) [3, 8, 17, 18]. Відмінності у дії різних бета-адреноблокаторів (небіволол, бісопролол, тімолол) пов'язують з їх неоднаковою селективністю симпатомімічною активністю, розчинністю у жирах, здатністю метаболізуватися у печінці, тривалості дії. Зниження артеріального тиску (АТ) під дією інгібіторів АПФ (периндоприлу, каптоприлу, фозиноприлу) відбувається через гальмування перетворення неактивного ангіотензину I в ангіотензин II з судинозвужувальними властивостями як в плазмі крові, так і судинах, а також в інших тканинах [2, 4, 15]. Проте на думку авторів селективні інгібітори АПФ і бета-адренорецепторів в лікуванні АТ не попереджають розвиток дисметаболических змін, в основі яких порушення енергетичних процесів та розвиток окиснювального стресу [5, 6, 10, 14, 19, 22, 24]. В зв'язку із цим застосування препаратів, які мають антиоксидантні властивості є перспективними засобами в комплексній фармакотерапії артеріальної гіпертензії. Одними із таких засобів є антиоксиданти поліфеноли, серед яких найбільш активними є елагоганіни і, зокрема, елагова кислота [11, 28]. Елагова кислота має виразну кардіопротекторну дію і застосовується при лікуванні інфарктів міокарду [12, 13, 23, 25], але механізм впливу на міокард залишається остаточно не дослідженим.

У попередніх дослідженнях встановлено нормалізацію обміну пальмітинової і арахідонової кислоти у міокарді щурів з АГ на тлі застосування периндоприлу, небівололу та елгоцину [1], проте комбінованої

дії препаратів на структурно-функціональних порушення міокарду не досліджувалось.

У зв'язку з цим **метою дослідження** стало вивчення процесів міокарду гіпертензивних щурів при комбінованому застосуванні антигіпертензивних препаратів разом з метаболітними засобами.

Об'єкт і методи дослідження. Матеріалом для дослідження були нормотензивні щури лінії WKY та щури лінії NIDAG (ISIAN) зі спадковою індукованою стресом артеріальною гіпертензією. Тварини утримувалися в умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (НМУ) при постійній температурі, достатньому природному освітленні, вільному доступу до стандартного харчування та води. В експеримент брали щурів вагою 190–210 г. Дослідження проведено в групах тварин (табл. 1). Всі досліджувані препарати застосовували у дозі 1 мг/кг один раз на добу.

Таблиця 1

Груповий розподіл щурів в експерименті

№	Група	Кількість тварин
1	Нормотензивні щури (лінія WKY)	5
2	Щури з АГ (лінія ISIAN)	8
3	АГ + небіволол	10
4	АГ + периндоприл	10
5	АГ + небіволол + елгацин	10
6	АГ + периндоприл + елгацин	10
Всього		53

Артеріальний тиск вимірювали на хвостовій артерії за допомогою гумової манжети та плетизмографа без наркотизації перед початком та напередодні виведення тварин з експерименту. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Контроль артеріального тиску проводили за допомогою плетизмографа на хвостовій артерії щурів

МОРФОЛОГІЯ

та реєстрували у міліметрах ртутного стовпчика. Електронно-мікроскопічно досліджувався міокард лівого шлуночка і правого передсердя. Фрагменти тканин фіксували у 2,5% розчині глутарового альдегіда з подальшою дофіксацією в розчині OsO₄ за Мілонінгом, обробляли згідно загальноприйнятій для електронномікроскопічних досліджень методики та заключали у суміш епону та аралдиту. Ультратонкі зрізи, отримані на ультратомі LKB, контрастували уранілом ацетатом та цитратом свинцю і фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К. Стереологічні показники отримували за допомогою програми КАРРА. Морфометрично оцінювалися наступні показники: об'ємна щільність міофібрил та мітохондрій та їх співвідношення в кардіоміоцитах; кількість мітохондрій в одиниці площі кардіоміоциту та площу їх зрізу; довжину саркомерів; кількість секреторних гранул. Статистична обробка матеріалу здійснювалася методом варіаційної статистики з застосуванням критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення.

На початку досліду у щурів з АГ артеріальний тиск становив 157 ± 1,0 мм рт. ст., що перевищує показник нормотензивних щурів майже на 50%. Через 64 доби після введення шурам з АГ периндоприлу та небівололу встановлено зменшення артеріального

Таблиця 2

Показники артеріального тиску у нормотензивних та гіпертензивних щурів та при застосуванні препаратів

Група	Артеріальний тиск, 1 доба	Артеріальний тиск, 64 доба
WKY	104 ± 2,0	103 ± 2,0
АГ	157 ± 1,0*	156 ± 1,0*
АГ + небіволол	155 ± 2,0*	138 ± 4,0*, **
АГ + периндоприл	154 ± 2,0*	137 ± 5,0*, **
АГ + небіволол + елгацин	156 ± 2,0*	137 ± 4,0*, **
АГ + периндоприл + елгацин	155 ± 1,0*	136 ± 5,0*, **

Примітка: * – статистично достовірна різниця з контрольною групою щурів лінії WKY (P < 0,05); ** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ (P < 0,05).

тиску, при цьому достовірної різниці із групами щурів, що сумісно застосовували антигіпертензивні засоби із елгацином не встановлено (табл. 2).

Ультраструктурний аналіз серця щурів з АГ дозволив встановити структурні зміни, що асоційовані із розвитком функціональних порушень. Відмічено, що структурні елементи міокарду – кардіоміоцити

Таблиця 3

Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді правого передсердя гіпертензивних щурів при застосуванні препаратів

Групи	Об'ємна щільність МФ, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії		
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, 10 ⁻² /мкм ²	Площа 10 ⁻² мкм ²
WKY	33,88 ± 0,44	0,92 ± 0,003	21,70 ± 0,37	79,59 ± 1,43	28,60 ± 0,43
АГ	29,62 ± 0,93*	1,08 ± 0,003*	20,09 ± 0,91	117,7 ± 4,72*	17,99 ± 0,19*
АГ + небіволол	31,74 ± 0,66*, **	1,02 ± 0,007*, **	19,32 ± 1,20	77,92 ± 2,06**	25,34 ± 0,21*, **
АГ + периндоприл	31,79 ± 0,78*, **	1,02 ± 0,007*, **	20,56 ± 0,45	81,69 ± 2,32**	29,19 ± 0,26*, **
АГ + небіволол + елгацин	32,11 ± 0,71*, **	0,93 ± 0,009*, **, ***	22,60 ± 0,49***	78,18 ± 2,31**	28,14 ± 0,39*, **
АГ + периндоприл + елгацин	33,47 ± 0,81*, **	0,92 ± 0,008*, **, ***	22,21 ± 0,45***	79,91 ± 2,14**	28,87 ± 0,41*, **

Примітка: * – статистично достовірна різниця з контрольною групою (P < 0,05); ** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів із АГ (P < 0,05); *** – достовірно до групи з монокорекцією (P < 0,05).

Таблиця 4

Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді лівого шлуночка гіпертензивних щурів при застосуванні препаратів

Групи	Об'ємна щільність МФ, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії		
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, 10 ⁻² /мкм ²	Площа 10 ⁻² мкм ²
WKY	51,59 ± 1,55	1,23 ± 0,01	28,18 ± 1,18	99,5 ± 2,8	28,73 ± 0,69
САГ	38,03 ± 2,73*	0,87 ± 0,01*	31,45 ± 1,66	68,3 ± 2,3*	54,98 ± 4,61*
САГ + небіволол	45,87 ± 3,30*, **	1,02 ± 0,01*, **	27,98 ± 0,59**	83,09 ± 0,46*, **	34,64 ± 3,51*, **
САГ + периндоприл	45,08 ± 0,81*	1,06 ± 0,01*, **	28,47 ± 0,57**	104,90 ± 1,5**	27,42 ± 2,05**
САГ + небіволол + елгацин	48,87 ± 2,81*, **	1,17 ± 0,02*, **	27,99 ± 1,74**	105,22 ± 2,11*, **, ***	26,81 ± 1,98***, **
САГ + периндоприл + елгацин	49,87 ± 3,01*, **	1,11 ± 0,02*, **	27,11 ± 1,50**	107,11 ± 2,71*, **	23,91 ± 2,12***

Примітка: * – статистично достовірна різниця з контрольною групою (P < 0,05); ** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів із АГ (P < 0,05); *** – достовірно до групи з монокорекцією (P < 0,05).

Вплив препаратів на синтез передсердних гранул в кардіоміоцитах правого передсердя гіпертензивних щурів

Група	Число гранул у стандартному фрагменті	Співвідношення гранул у%		Середня площа гранул, 10 ⁻² мкм ²	
		I, II типи	III тип	I, II типи	III тип
WKY	30,1 ± 2,3	61,2 ± 1,5	39,7 ± 2,1	3,41 ± 0,01	2,42 ± 0,02
АГ	8,2 ± 1,1*	32,3 ± 2,2*	68,4 ± 2,1*	2,45 ± 0,03*	2,70 ± 0,01*
АГ + небіволол	31,3 ± 3,1**	46,4 ± 2,4*,**	54,2 ± 3,3*,**	3,41 ± 0,02**	2,51 ± 0,03**
АГ + периндоприл	21,3 ± 3,8*,**	45,8 ± 1,9*,**	55,5 ± 2,3*,**	4,36 ± 0,03*,**	2,59 ± 0,02*,**
АГ + небіволол + елгацин	29,1 ± 3,4**	61,0 ± 2,1**,***	39,0 ± 2,2**,***	3,41 ± 0,01**	2,34 ± 0,04*,**,***
АГ + периндоприл + елгацин	32,1 ± 3,1**	60,9 ± 2,1**,***	39,1 ± 1,2**,***	3,54 ± 0,02**,***	2,49 ± 0,03*,**

Примітка: * – статистично достовірна різниця з контрольною групою (P < 0,05); ** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів із АГ (P < 0,05); *** – достовірно до групи з монокорекцією (P < 0,05).

та гемомікроциркуляторне русло – зазнають суттєвих змін порівняно із нормотензивною групою щурів. У кардіоміоцитах реєстрували порушення скоротливого (лізис і дезінтеграція міофібрил, їх перескорочення) та енергетичного (зміни форми, розміру, електронної щільності мітохондрій, лізис їх матриксу, внутрішніх і зовнішніх мембран) апаратів. Характерними морфологічними ознаками функціонально зміненого міокарду щурів з АГ були дифузний набряк кардіоміоцитів, ендотеліальних клітин гемомікросудин та інтерстиційному просторі (**рис.**). Зміни вставних дисків вважаються проявом порушень як механічних, так і електричних зв'язків у кардіоміоцитах. Ступінь ультраструктурних змін кардіоміоцитів, зокрема набряку цитоплазми і деструкції саркомерів, переважав в лівому (ЛШ) над правим передсердям (ПП). В ЛШ інтактних нормотензивних щурів і щурів з АГ об'ємна щільність міофібрил була більшою на 52,2% і 28,3% порівняно із кардіоміоцитами ПП. При цьому у контрольній групі довжина саркомерів в ЛШ була більшою на 33,6%, а у щурів з АГ – менше на 19,4% (**табл. 3,4**).

У щурів з АГ встановлено збільшення кількості мітохондрій в ПП на 47,1%, а у ЛШ зменшення майже на 31,2%. Відмічено незначне збільшення товщини крист, зменшення осміофілії та зміну контуру зовнішньої мембрани мітохондрій. Однак виражених деструктивних змін мітохондрій в міоцитах ЛШ і ПП у щурів з АГ не реєстрували. Крім кількісних показників мітохондрій було відмічено і зміну середніх розмірів цих органел. Збільшення площі мітохондрій в ЛШ корелює із зменшенням їх кількості, а зменшення середньої площі в ПП із збільшенням кількісної щільності, що можна пояснити їх фрагментацією в ПП і злитті в ЛШ у щурів з АГ.

Аналіз ультраструктурних та морфометричних змін кардіоміоцитів при застосуванні антигіпертензивних препаратів показав якісні та кількісні ознаки відновного процесу. Периндоприл і небіволол позитивно вплинули на реорганізацію ультраструктури кардіоміоцитів. Встановлено значне збільшення щільності міофібрили в ЛШ і ПП і відновлення структури саркомерів. В групі із периндоприлом кількісна щільність мітохондрій в ЛШ зросла на 21,6%, а

небівололом майже на 54,4%, що відповідало показнику нормотензивних щурів. В ПП в усіх дослідних групах із препаратами встановлено відновлення їх кількості до показників нормотензивних щурів. Лише в деяких випадках реєстрували незначний периваскулярний набряк без суттєвого порушення інтерстиційного простору.

Динаміка репарації скоротливих елементів кардіоміоцитів при застосуванні антигіпертензивних препаратів в комбінації із елгацином наближалась до показників нормотензивних щурів, а різницю співвідношення цих показників в ЛШ і ПП можна розглядати як прояв структурно-функціональної компенсації шлуночка до навантаження та сили скорочення. Зокрема, встановлено достовірне збільшення показника об'ємної щільності мітохондрій в ПП в середньому на 16,4% і 7,8%; в ЛШ – збільшення кількості мітохондрій на 26,5% в групі небівололу з елгацином (середня площа зменшилась на 22,6%).

Провідним напрямком секреторної активності передсердя є утворення передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП), що депонується у специфічних секреторних гранулах і за їх участі виводяться у кров, відіграючи важливу роль в регуляції кров'яного тиску і має гіпотензивний ефект. В кардіоміоцитах ПП реєструвалися три типи гранул: електроннощільні гранули, що оточені мембраною, гранули з підмембранним прозорим обідком і безмембранні гранули, сумарний розподіл яких суттєво знизився у щурів з АГ до 8,2 ± 1,1 проти 30,1 ± 2,3 у нормотензивних тварин, тобто на 72,6% (P < 0,05). В структурі гранул превалювали грани III типу, що перебувають на різних стадіях секреції, тобто зменшення гранул пов'язано із їх секрецією, але не виключено і порушення їх синтезу (**табл. 5**).

При застосуванні периндоприлу і небівололу встановлено відновлення секреторної активності кардіоміоцитів ПП, при цьому комбінація із елгацином спричинила додаткову активацію синтезу секреторних гранул.

Отже, застосування периндоприлу і небівололу в комбінації із метаболітотропним засобом елгацин дозволило суттєво вплинути на відновлення

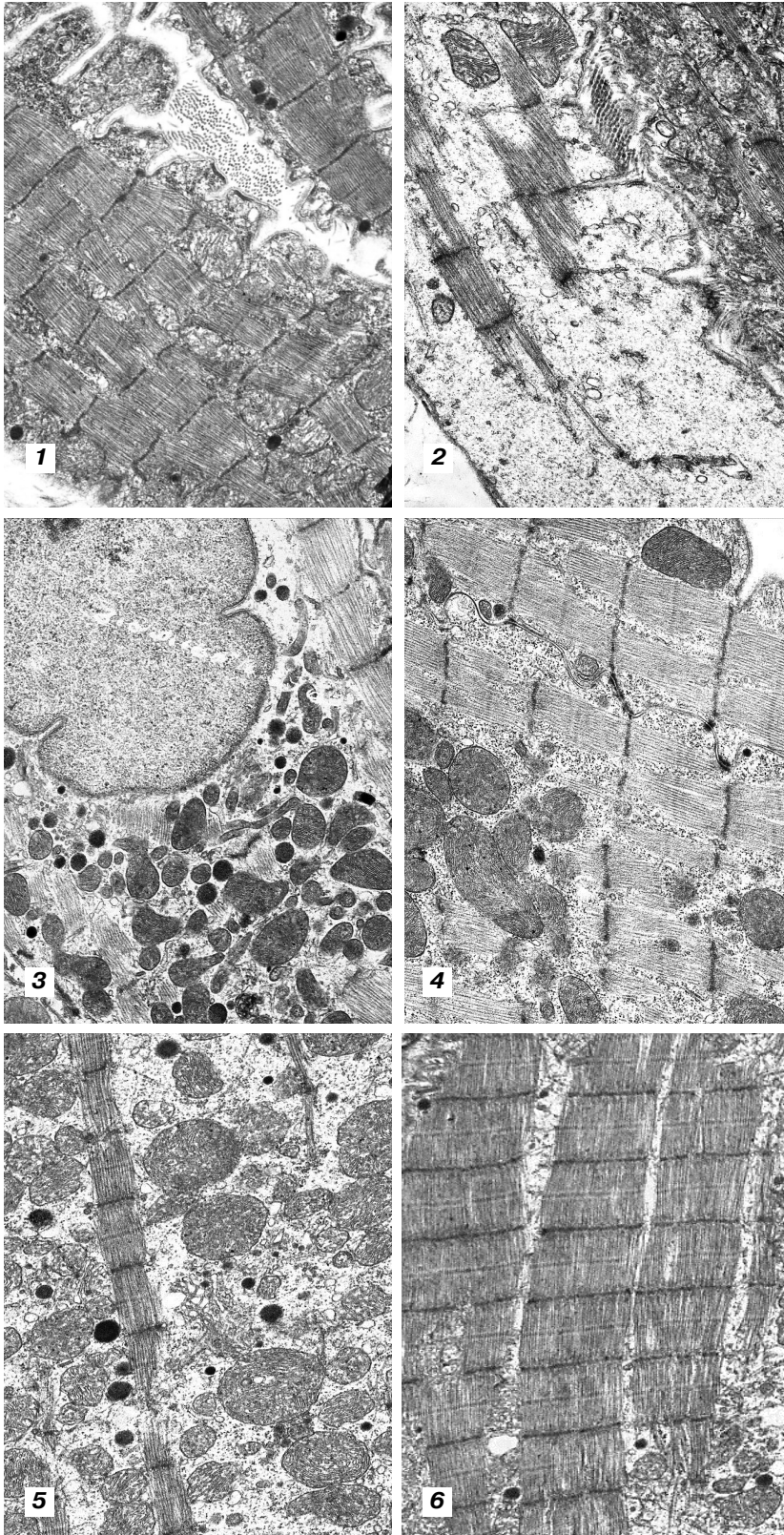


Рис. Ультраструктура кардіоміоцитів правого передсердя щурів з АГ. Зменшення кількості скоротливих міофіламентів і редукція органел при АГ та відновлення ультраструктури мітохондрій при застосуванні антигіпертензивних засобів. Електроннограма: 1 – нормотензивні щури (Ч8800); 2 – САГ (Ч16000); 3 – АГ + периндоприл (Ч16000); 4 – АГ + небіволол (Ч16000); 5 – АГ + периндоприл + елгацин (Ч8800); 6 – АГ + небіволол + елгацин (Ч8800).

структурно-функціональної організації міокарду у щурів з артеріальною гіпертензією, що на морфологічному рівні реєструвалось у репарації скоротливих міофібрил, відновлення саркомерів та збільшення їх кількості, зменшення набряку цитоплазми та активації гормональної функції правого передсердя. При комбінованому застосуванні небівололу з елгацином відмічається збільшення мітохондрій, що може свідчити про додаткову активацію енергетичного обміну ушкоджених кардіоміоцитів і позитивно впливає на гормон продукуючу функцію правого передсердя.

Кардіопротекторна дія комбінованого застосування антигіпертензивних засобів із елгацином забезпечується поліфармакологічним впливом на основні "терапевтичні мішені" патогенезу серцевої недостатності. Відомо, що основний механізм дії периндоприлу забезпечується конкурентним інгібуванням активності АПФ, що призводить до зниження швидкості перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, який здійснює судинозвужувальну дію. Проте останні дослідження показали, що інгібітори АПФ пригнічують перекисне окиснення ліпідів за рахунок підвищення утворення та відновлення глутатіону, що опосередковано забезпечує антиоксидантну дію препарату [17]. В свою чергу β_1 -адреноблокатор небіволол перериває ланку між катехоламінами, аденілатциклозою і цАМФ, що зменшує фосфорилування мембранних кальцієвих каналів. Внаслідок цього останні залишаються закритими, зменшуючи надходження іонів кальцію в кардіоміоцити з інтерстиційного простору, і тим самим зменшують силу серцевих скорочень [9, 16, 18]. Також небіволол стимулює продукцію та виділення оксиду азоту, який здійснює гемодинамічний та кардіопротекторний вплив [26, 27]. Майже повне відновлення мітохондріального стану в проведеному дослідженні, ймовірно, пов'язане із спроможністю небівололу нормалізувати синтез NO, нестача якого викликає зміни активності ферментів

мітохондрій та розвиток вторинної мітохондріальної дисфункції [5]. Одночасно елагова кислота виконує функцію акцептора активних форм кисню [12, 13] за рахунок вільних гідроксильних груп в її структурі [20], що зменшує перекисне окиснення ліпідів та амінокислот. Завдяки поліфенольній природі елагова кислота вбудовується у гідрофобну фазу мембран і впливає на її структуру і плинність. Встановлено, що в мітохондріях елагова кислота запобігає утворенню карбонільних білків та перекисне окисненню ліпідів, інгібує, чим сприяє відновленню мембран та пригніченню розвитку мітохондріальної дисфункції [7, 21]. Також при застосуванні елагової кислоти у щурів з АГ спостерігається збільшення кількості гемокapілярів, тобто відбувається ангиогенез та знижує ендотеліальну дисфункції [8, 24]. При цьому механізм антигіпертензивної дії залишається остаточно не дослідженим і потребує подальшого вивчення.

Висновки.

1. При артеріальній гіпертензії встановлено розвиток дистрофічних змін міокарду гіпертензивних щурів, що морфологічно проявляється у розвитку набряку цитоплазми кардіоміоцитів, деструкції скоротливих міофіламентів та мітохондрій. На фоні структурних порушень відмічено явище гіпертрофії

міокарду та зростання артеріального тиску в середньому на 50 %.

2. Антигіпертензивні засоби периндоприл та небіволол системно впливають на структурно-функціональні зміни міокарду в основі чого зменшення дистрофічних змін кардіоміоцитів лівого шлуночку та правого передсердя, відновлення ультраструктури мітохондрій і реорганізації міофіламентів.

3. Сумісне застосування периндоприлу та небівололу з елгацином активує метаболічні процеси міокарду, викликає збільшення кількості новоутворених мітохондрій в кардіоміоцитах та активує гормональну функцію правого передсердя, що може свідчити про відновлення ауторегуляції функціональних показників органу.

Перспективи подальших досліджень. Обґрунтування дії нових комбінацій препаратів з антигіпертензивною та метаболічною дією є актуальним не лише для лікування серцевої недостатності, але й в плані попередження метаболічних порушень та ускладнень при гіпертензії. Кардіопротекторна дія елгацину є перспективним напрямком комбінованої та комплексної фармакотерапії серцево-судинної патології.

Література

1. Довгань Р. С. Зміни вмісту жирних кислот в міокарді та плазмі крові щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні антигіпертензивних засобів / Р. С. Довгань // Фармацевтичний журн. – 2014. – №3. – С. 42–48.
2. Загородний М. І. Вплив карведилолу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородний, Т. П. Куфтирева, Л. О. Стеченко [та ін.] // Науковий вісник НМУ імені О. О. Богомольця. – 2009. – Т. 26, №4. – С. 79–83.
3. Пат. 75395 Україна ПМК⁷ G 01 N33/68 Спосіб оцінки ефективності застосування антигіпертензивних препаратів при артеріальній гіпертензії / Довгань Р. С., Горчакова Н. О.; Брюзгіна Т. С. заявл. 12. 06. 2012; опубл. 26. 11. 2012, Бюл. №22.
4. Пузиренко А. М. Вплив амлодипіну та біспрололу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А. М. Пузиренко, І. С. Чекман, Т. П. Куфтирева // Фізіол. журн. – 2013. – Т. 59, №3. – С. 39–49.
5. Armani C. Molecular markers of cardiovascular damage in hypertension / C. Armani, N. Botto, M. G. Andreassi [et al.] // Curr Pharm Des. – 2013. – Vol. 19 (13). – P. 2341–2350.
6. Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension / A. Ceriello // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31 – P. 181–184.
7. Chan D. C. Mitochondrial Fusion and Fission in Mammals / D. C. Chan // Ann. Rev. Cell Dev. Biol. – 2006. – Vol. 22. – P. 79–99.
8. Chularojmontri L. Enhances Human Umbilical Vein Endothelial Wound Healing and Sprouting / L. Chularojmontri, M. Suwatronnakorn, S. Wattanapitayakul [et al.] // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2013. – Vol. 13. – P. 720–728.
9. Cominacini L. Nebivolol and its 4 – keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation / L. Cominacini, A. Fratta Pasini, U. Garbin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1838–1844.
10. Grossman E. Does increased oxidative stress cause hypertension? / E. Grossman // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31 – P. 185–189.
11. Ito H. Metabolites of the ellagitannin geraniin and their antioxidant activities / H. Ito // Planta Med. – 2011. – Vol. 77(11). – P. 1110–1115
12. Kannan M. M. Ellagic acid protects mitochondria from β -adrenergic agonist induced myocardial damage in rats; evidence from in vivo, in vitro and ultra structural study / M. M. Kannan // Food Research International. – 2012. – Vol. 45. – P. 1–8.
13. Kannan M. M. Protective efficacy of ellagic acid on glycoproteins, hematological parameters, biochemical changes, and electrolytes in myocardial infarcted rats / M. M. Kannan, S. D. Quine, T. Sangeetha // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2012. – Vol. 26 (7). – P. 270–275.
14. Klima L. The oxidative stress in pathogenesis of arterial hypertension – role of methylated arginines / L. Klima, K. Stolarz Skrzypek, R. Olszanecki [et al.] // Kardiol. Pol. – 2011. – Vol. 69. – P. 4–99.
15. Leroy J. Spatiotemporal dynamics of beta – adrenergic cAMP signals and L – type Ca²⁺ channel regulation in adult rat ventricular myocytes: role of phosphodiesterases / J. Leroy, A. Abi-Gerges, V. O. Nikolaev [et al.] // Circ. Res. – 2008. – Vol. 102 (9). – P. 1091–1100.
16. Maffei A. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation / A. Maffei, A. Di Pardo, R. Carangi [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 652–656.
17. Mashhoody T. Perindopril may improve the hippocampal reduced glutathione content in rats / T. Mashhoody, K. Rastegar, F. Zal // Adv. Pharm. Bull. – 2014. – Vol. 4 (2). – P. 155–159.

18. Mason R. P. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: role of antioxidant activity / R. P. Mason, R. Kubant, R. F. Jacob [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 862–869.
19. Minuz P. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease / P. Minuz, P. Patrignani, S. Gaino [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2800–2805.
20. Mucoz–Mucoz J. L. Ellagic acid: characterization as substrate of polyphenol oxidase / J. L. Mucoz–Mucoz, F. Garcia–Molina, M. Garcia–Molina [et al.] // *IUBMB Life.* – 2009. – Vol. 61 (2). – P. 171–177.
21. Pal C. Gallic acid prevents nonsteroidal anti–inflammatory drug–induced gastropathy in rat by blocking oxidative stress and apoptosis / C. Pal, S. Bindu, S. Dey [et al.] // *Free Radic Biol. Med.* – 2010. – Vol. 49 (2). – P. 258–267.
22. Parmer R. J. Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension: role of heredity, gender, and ethnicity / R. J. Parmer, F. Lacy, M. T. Kailasam // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 878–884.
23. Priscilla D. H. Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin–T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats / D. H. Priscilla, P. S. Prince // *Chem. Biol. Interact.* – 2009. – Vol. 179 (2–3). – P. 118–124.
24. Schulz E. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension / E. Schulz, T. Gori, T. Mynzel // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34 (6). – P. 665–673.
25. Shaik A. H. Cardioprotective effect of HPLC standardized ethanolic extract of *Terminalia pallida* fruits against isoproterenol–induced myocardial infarction in albino rats / A. H. Shaik, S. N. Rasool, A. Vikram Kumar Reddy // *J Ethnopharmacol.* – 2012. – Vol. 141(1). – P. 33–40.
26. Toblli J. E. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility / J. E. Toblli, F. DiGennaro, J. F. Giani [et al.] // *Vasc. Health. Risk. Manag.* – 2012. – Vol. 8. – P. 151–160.
27. Whaley–Connell A. Nebivolol reduces proteinuria and renal NADPH oxidase – generated reactive oxygen species in the transgenic Ren2 rat / A. Whaley–Connell, J. Habibi, M. Johnson, [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 354–360.
28. Xie Y. Structures required of polyphenols for inhibiting advanced glycation end products formation / Y. Xie, X. Chen // *Curr. Drug. Metab.* – 2013. – Vol. 14(4). – P. 414–431.

УДК 616. 12 – 008. 331. 1:612. 08:577. 115.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІОКАРДУ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПРИ СУМІСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ НЕБІВОЛОЛУ, ПЕРИНДОПРИЛУ РАЗОМ З ЕЛГАЦИНОМ

Довгань Р. С.

Резюме. Методом електронної мікроскопії та морфометричного аналізу досліджено міокард нормотензивних і гіпертензивних щурів, проаналізовано структурні зміни міокарду лівого шлуночка та правого передсердя на тлі гіпертензії. Дистрофічні процеси в міокарді гіпертензивних щурів полягають в розвитку вогнищового набряку кардіоміоцитів, фокальної вакуолізації і дезорганізації скоротливих міофіламентів, що в свою чергу позначається на внутрішньоклітинній біоенергетиці кардіоміоцитів. Все це, істотним чином змінює скоротливу здатність кардіоміоцитів і асоційовано з підвищенням артеріального тиску. Небіволол і периндоприл в рівній мірі зменшують артеріальний тиск у щурів із АГ та забезпечують кардіопротекторну дію. При сумісному застосуванні препаратів відбувається збільшення кількості міофібрил, відновлення якісних та кількісних показників мітохондрій, секреторної активності і зменшення набряку кардіоміоцитів. Сумісне застосування антигіпертензивних засобів із елаговою кислотою активує відновлення енергетичної та гормональної функції міокарду.

Ключові слова: елгацин, небіволол, периндоприл, щурі з артеріальною гіпертензією, кардіоміоцит.

УДК 616. 12 – 008. 331. 1:612. 08:577. 115.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ НЕБИВОЛОЛА, ПЕРИНДОПРИЛА ВМЕСТЕ С ЕЛГАЦИНОМ

Довгань Р. С.

Резюме. Методом электронной микроскопии и морфометрического анализа исследован миокард нормотензивных и гипертензивных крыс, проанализированы структурные изменения миокарда левого желудочка и правого предсердия на фоне гипертензии. Дистрофические процессы в миокарде гипертензивных крыс заключаются в развитии очагового отека кардиомиоцитов, фокальной вакуолизации и дезорганизации сократительных миофиламентов, что в свою очередь сказывается на внутриклеточной биоэнергетике кардиомиоцитов. Все это, существенным образом меняет сократительную способность кардиомиоцитов и ассоциировано с повышением артериального давления. Небиволол и периндоприл в равной степени уменьшают артериальное давление у крыс с САГ и обеспечивают кардиопротекторное действие. На фоне фармакокоррекции происходит увеличение количества миофибрилл, восстановление качественных и количественных показателей митохондрий, секреторной активности и уменьшения отека кардиомиоцитов. Комбинированное применение антигипертензивных средств с элаговой кислотой активизирует восстановление энергетической и гормональной функции миокарда.

Ключевые слова: элгацин, небиволол, периндоприл, крысы с артериальной гипертензией, кардиомиоцит.

UDC 616. 12 – 008. 331. 1:612. 08:577. 115.

Ultrastructural Changes in Myocardium Hypertension Rats in Combination of Nebivolol and Perindopril with Elgacin

Dovgan R. S.

Abstract. Introduction. A significant contribution to the study of the complex mechanisms of the action of beta-blockers, ACE inhibitors and ellagic acid may provide the investigation of structure of the heart – the main target organ of hypertension. Recent works have shown that beta-blockers nebivolol and ACE inhibitor perindopril, by the decreasing of blood pressure, reduce adverse morphological changes in the myocardium of rats with spontaneous hypertension (ISIAH). Ellagic acid (elgacin) has not been studied in terms of antihypertensive and cardioprotective influence. In this context, the aim of the study was to investigate the ultrastructure of myocardium of rats with ISIAH under the combination of nebivolol and perindopril with ellagic acid.

Materials and methods. By electron microscopy and morphometric analysis the left ventricular was investigated in 6 groups of animals: 1) control (normotensive rats), 2) rats with ISIAH, 3) rats with ISIAH treated with nebivolol, 4) rats with ISIAH treated with perindopril, 5) rats with ISIAH treated by nebivolol with ellagic acid, 6) rats with ISIAH treated by perindopril with ellagic acid. Drugs treated with a dose of 1 mg/kg per day. Blood pressure was measured in the tail artery with a rubber cuff and plethysmograph without anesthesia at the beginning of the experiment and before the withdrawal of animals from the experiment. The material was fixed in 2.5% sodium hyturaldehyde followed with fixation in OsO₄ solution for Miloninhom, treated according to conventional electron microscopic studies technique. Stereology parameters (volume density of myofibrils and mitochondria and their relationship in cardiomyocytes, the number of mitochondria per unit area and the area of cardiomyocytes cut; sarcomeres length, diameter of tubular sarcoplasmic mesh) obtained using the program Kappa. Statistical analysis was carried out using material variation with using Student's criteria.

Results and discussion. At the beginning of the experiment the rats with SAG blood pressure was $157 \pm 1,0$ mmHg, after a course administration of perindopril, nebivolol and elgacin found a significant decrease in blood pressure to $138 \pm 4,0$. In myocardium of rats with SAG found swelling in cardiomyocytes, endothelial cells and interstitial space. Ultrastructure disruption in cardiomyocytes, including cytoplasmic swelling and destruction sarcomeres, dominated in the left ventricle (LV). Course introduction perindopril, nebivolol and elgacin and allowed to significantly affect the structural and functional recovery of the myocardium. Marked repair of contractile myofibrils, organizations sarcomeres, reduce swelling of the cytoplasm and secretory granules.

In the LV of intact normotensive rats and rats with SAG volume density of myofibrils was higher at 52.2% and 28.3% compared with right atrial cardiomyocytes (RA). In this case, the control group in length sarcomeres LV was higher by 33.6% and in rats with SAG – less than 19.4%. In the experimental group of treated rats with SAG, a significant increase in the density of myofibrils in LV and RA significantly and did not differ between the drugs compared, also observed recovery patterns sarcomeres.

After injection of perindopril numerical density of mitochondria in the LV increased by 21.6%, with nebivolol increased by 54.4% and index corresponded normotensive rats. In the RA we found recovery in all groups.

In RA cardiomyocytes secretory granules significantly decreased in rats with SAG at 72.6%. In the application of drugs installed recovery secretory activity myocytes after using perindopril and nebivolol; treated combination with ellagic acid increase secretory activity and mitochondrial recovery. Obviously, various pharmacological groups and mechanisms restore hormone producing function in RA, antihypertensive and metabolic effects of the ellagic acid provides a pleiotropic effect.

Keywords: ellagic acid, nebivolol, perindopril, hypertension rats, cardiomyocyte.

Рецензент – проф. Єрошенко Г. А.

Стаття надійшла 26. 08. 2014 р.