

ВПЛИВ ПЕРИНДОПРИЛУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ПЕРЕДСЕРДНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ СЕРЦЯ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ключові слова: периндоприл, щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією, кардіоміоцит

В сучасній кардіології під час лікування артеріальної гіпертензії (АГ) широко застосовують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, дія яких спрямована на пригнічення дії ферменту, під впливом якого з реніну утворюється ангіотензин І і в подальшому біологічно активний ангіотензин ІІ. Одним з факторів, які пригнічують секрецію реніну, є натрійуретичні пептиди, зокрема передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП). Цей прогормон синтезується в передсердних кардіоміоцитах, де депонується у специфічних секреторних гранулах і виводиться з них у кров. Цей гормон відіграє важливу роль в регуляції кров'яного тиску і має гіпотензивний ефект [11, 13, 26]. Дія ПНУП здійснюється через ренін–ангіотензивну систему, активація якої і відіграє провідну роль у розвитку артеріальної гіпертензії [5, 25, 27]. Найважливішим фактором, який регулює секрецію ПНУП, є механічне розтягування передсердь. Натепер серед факторів, які впливають на розтягування передсердь, виділяють декілька. Частина з них стимулює виділення ПНУП – глюкокортикоїди, ендотеліни, інші – оксид азоту, лептин – інгібують [28]. Ключовим елементом в регуляції секреції ПНУП вважають також гомеостаз внутрішньоклітинного кальцію [26].

Чи мають такі вазоконстриктори, як ангіотензин ІІ і вазопресин, прямий позитивний чи негативний вплив на секрецію ПНУП, точно не визначено [11, 26]. Ця невизначеність пов'язана із суперечливістю даних клінічних та експериментальних досліджень про рівень ПНУП у плазмі крові при гіпертензії. Згідно з одними даними, рівень ПНУП у крові хворих на АГ вищий, ніж у контрольній групі без підвищеного тиску [2, 3, 7, 20]. Інші автори наводять дані про знижений рівень ПНУП у плазмі при АГ [12, 14, 18, 20, 23]. Ці розбіжності обумовлені низкою причин. По-перше, на ранніх стадіях розвитку АГ активація викиду цього гормону у кров є компенсаторною відповіддю на підвищену секрецію реніну, спрямованої на блокування вазоконстрикції і цим самим знижуючи ризик розвитку АГ [1, 21]. Відзначено зворотню залежність рівня ПНУП у плазмі від ступеня тяжкості серцевої недостатності [4, 7]. Мінливість рівня ПНУП пояснюють також неоднорідністю внутрішньосудинної концентрації цього гормону по всім артеріо-венозним судинам внаслідок дуже швидкого його виведення [10]. Ще однією причиною можуть бути різні методи визначення вмісту ПНУП та його різних форм [9].

У зв'язку з цим, **метою** дослідження було вивчення особливостей ультраструктурної організації передсердних кардіоміоцитів у щурів зі САГ без та після застосування периндоприлу.

Матеріали та методи дослідження

Методом електронної мікроскопії досліджено 10 нормотензивних щурів лінії WKY та 10 щурів лінії НІСАГ зі спонтанною генетично зумовленою артеріальною гіпертензією (САГ) та 10 щурів зі САГ, які на протязі 64 діб отримували периндоприл у дозі 1 мг/кг. Тварин утримували і виводили з експерименту згідно з етичними вимогами проведення експериментів на тваринах в стандартних умовах віварію Націо-

нального медичного університету імені О. О. Богомольця. В експерименті були задіяні щури масою 190–210 г. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали на хвостовій артерії за допомогою гумової манжети та плетизмографа без наркотизації.

Досліджували міокард правого передсердя. Матеріал фіксували у 2,5%-му розчині глютарового альдегіду з подальшою дофіксацією в розчині OsO₄ за Мілонінгом, обробляли згідно зі загальноприйнятою для електронномікроскопічних досліджень методикою та заключали у суміш епону й аралдиту. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультратомі LKB, контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю і фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К (Україна). Стереологічні показники одержували за допомогою програми КАРРА. Морфометрично оцінювали такі показники: об'ємна щільність міофібрил та мітохондрій та їх співвідношення в кардіоміоцитах; кількість мітохондрій в одиниці площі кардіоміоциту та площу їхнього зрізу; довжина саркомерів; діаметр каналців саркоплазматичної сітки; кількість специфічних передсердних гранул у стандартній ділянці цитоплазми кардіоміоцита, відсоткове співвідношення I та II типів з III типом, площу їхнього зрізу. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та обговорення

У щурів лінії НІСАГ без застосування периндоприлу артеріальний тиск дорівнював $155 \pm 2,0$ мм рт. ст., що достовірно вище АТ у контрольних нормотензивних щурів лінії WKY, де він становив $104 \pm 1,8$ мм рт. ст. Після застосування периндоприлу АТ був значно нижчий ($138 \pm 4,0$ мм.рт.ст.), ніж у щурів без периндоприлу ($155 \pm 5,0$ мм рт. ст.).

Об'єм, який займають міофібрили в кардіоміоцитах міокарда правого передсердя щурів зі САГ зменшувався до $29,62 \pm 0,93\%$ проти $33,88 \pm 0,44\%$ у контролі. Застосування периндоприлу сприяє частковому відновленню вмісту міофібрил у кардіоміоцитах правого шлуночка: об'ємна щільність міофібрил дорівнює $31,74 \pm 0,66\%$, що значно більше, ніж у щурів зі САГ, але менше, ніж контрольний показник (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді правого передсердя щурів досліджуваних груп

Група тварин	Об'ємна щільність міофібрил, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії			МТ/МФ
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, 10 ⁻² /мкм ²	Площа, 10 ⁻² мкм ²	
Контроль	$33,88 \pm 0,44$	$0,92 \pm 0,003$	$21,70 \pm 0,37$	$79,59 \pm 1,43$	$28,60 \pm 0,43$	$0,82 \pm 0,02$
Щури зі САГ	$29,62 \pm 0,93^*$	$1,08 \pm 0,003^*$	$20,09 \pm 0,91$	$117,7 \pm 4,72^*$	$17,99 \pm 0,19^*$	$0,76 \pm 0,03^*$
Щури зі САГ+периндоприл	$31,74 \pm 0,66^{***}$	$1,02 \pm 0,007^{***}$	$19,32 \pm 1,20$	$77,92 \pm 2,06^{**}$	$25,34 \pm 0,21^{***}$	$0,69 \pm 0,02^{***}$

Примітка.* – Статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$);

** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів зі САГ ($P < 0,05$).

Перескорочень міофібрил, в основному, не спостерігали, а частина саркомерів демонструє розслаблення. Про це свідчить значне збільшення показника середньої довжини саркомерів порівняно з контролем (табл. 1). У щурів зі САГ та за застосування периндоприлу у щурів зі САГ в кардіоміоциті відсутні саркомери до 0,7 мкм і збільшене число розтягнутих саркомерів, довжина яких коливається від 1,7 до 2,2 мкм. Водночас периндоприл зменшує поширеність розслаблених міофібрил, ознакою чого є значне зниження показника довжини саркомерів (табл. 1) та числа довгих саркомерів з 24% до 14%, порівняно з контрольними щурами зі САГ.

На ультраструктурному рівні в розслаблених саркомерах, як і у перескорочених, не розрізняється Н-зона, але відстань між Z-пластинками збільшена (рис. 1, А, Б).

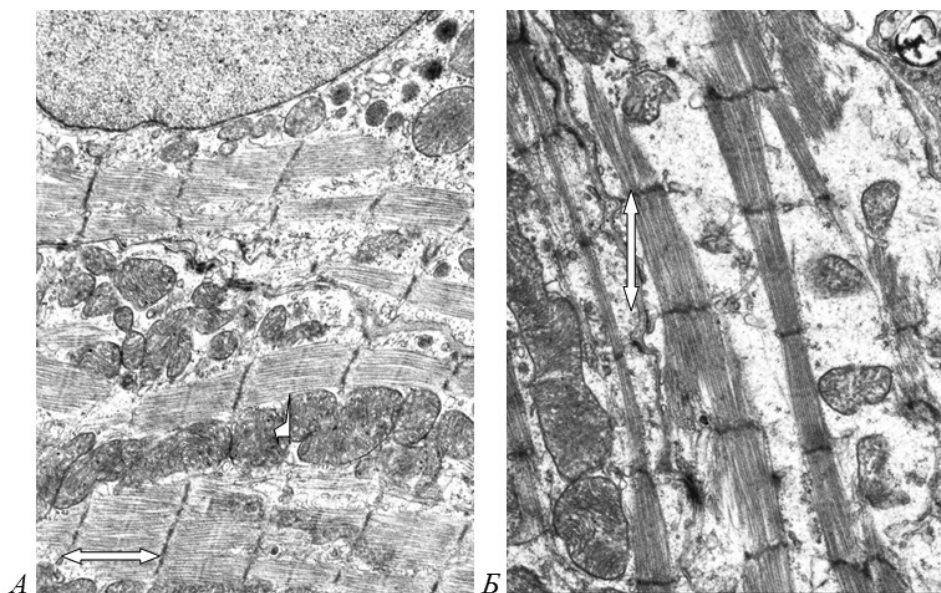


Рис. 1. Фрагменти кардіоміоцитів міокарда правого передсердя щурів зі САГ:

А – саркомери (\longleftrightarrow), де чітко розрізняється Н-зона (\blacktriangle); Б – саркомери зі збільшеною відстанню між Z-пластинками (\updownarrow), де не розрізняється Н-зона

Позитивно впливає периндоприл і на енергетичний апарат кардіоміоцитів правого передсердя щурів зі САГ. Слід зазначити, що у щурів зі САГ значних деструктивних змін зовнішніх та внутрішніх мембран крист мітохондрій не відбувається (рис. 1 А, Б), а зміни, в основному, стосуються перерозподілу мітохондрій за кількістю та розмірами. Так, у щурів зі САГ спостерігають значне зменшення середньої площі, що відбувається на фоні збільшення їх кількості порівняно з контролем. Внаслідок того, що зменшення розмірів та збільшення числа мітохондрій мають приблизно однакову виразність, їх об'ємна щільність залишається статистично однотипною з контролем (табл. 1). Це дає підстави вважати, що збільшення числа мітохондрій зумовлено їхньою фрагментацією.

Периндоприл у разі застосування у щурів зі САГ сприяє поверненню показників, що характеризують мітохондрії, до контрольних величин, хоча їхня площа повністю не повертається до контролю. Але ці відмінності не такі значні, як у контрольних щурів зі САГ (табл. 1).

Внаслідок того, що відновлення вмісту міофібрил після застосування периндоприлу у щурів зі САГ відбувається більшою мірою, ніж мітохондрій, співвідношення їхніх об'ємів залишається значно меншим, ніж у контролі (табл. 1).

Діаметр каналців саркоплазматичної сітки в кардіоміоцитах правого передсердя контрольних щурів дорівнює $7,88 \pm 0,01 \cdot 10^{-2}$ мкм, у щурів зі САГ збільшуються до $8,14 \pm 0,07 \cdot 10^{-2}$ мкм. Це зумовлено збільшенням відсотка каналців з діаметром вище середнього показника, а саме 0,11–0,18 мкм. Периндоприл спричинює подальше збільшення середнього діаметра каналців до $10,47 \pm 0,02 \cdot 10^{-2}$ мкм внаслідок появи каналців зі ще більшим діаметром.

Особливістю кардіоміоцитів правого передсердя є наявність у них секреторних гранул, які містять ПНУП і які динамічно реагують на дію різних чинників. Гранули розташовуються, як правило, у вигляді скупчень, в яких кількість гранул варіює. У контрольних щурів більшість кардіоміоцитів містить такі гранули. Приблизно по-

ловина фрагментів кардіоміоцитів містить до 20 гранул у скупченні, друга половина фрагментів містить до 40, 60 та більше гранул. В середньому в одному стандартному фрагменті кардіоміоцитів контрольних щурів міститься 30 гранул. У щурів зі САГ кількість грануловмісних кардіоміоцитів значно менша, ніж у контролі, а в скупченнях міститься до 20 гранул, внаслідок чого їх середня кількість у стандартному фрагменті кардіоміоциту дорівнює 8. Після дії периндоприлу кількість кардіоміоцитів, що містять гранули та середня кількість гранул у скупченні аналогічні контрольним – 31 гранула у скупченні. Водночас розподіл фрагментів кардіоміоцитів за кількістю гранул в контролі та у щурів зі САГ після застосування периндоприлу дещо різниться. В останніх більш, ніж третина скупчень містять до 20 гранул і майже половина складаються з 40–60 гранул.

Для того, щоб більш детально оцінити вплив периндоприлу на стан секреторних передсердних гранул, необхідно проаналізувати зміни співвідношень різних типів гранул. Як і у контрольних тварин, так і за застосування периндоприлу у щурів зі САГ в кардіоміоцитах розрізняють три типи гранул: електроннощільні гранули, оточені мембраною; гранули з підмембранним прозорим обідком; безмембранні гранули (рис. 2). У зв'язку з тим, що I та II типи гранул подекуди складно розрізнити, їх кількісний аналіз проводили сумісно.

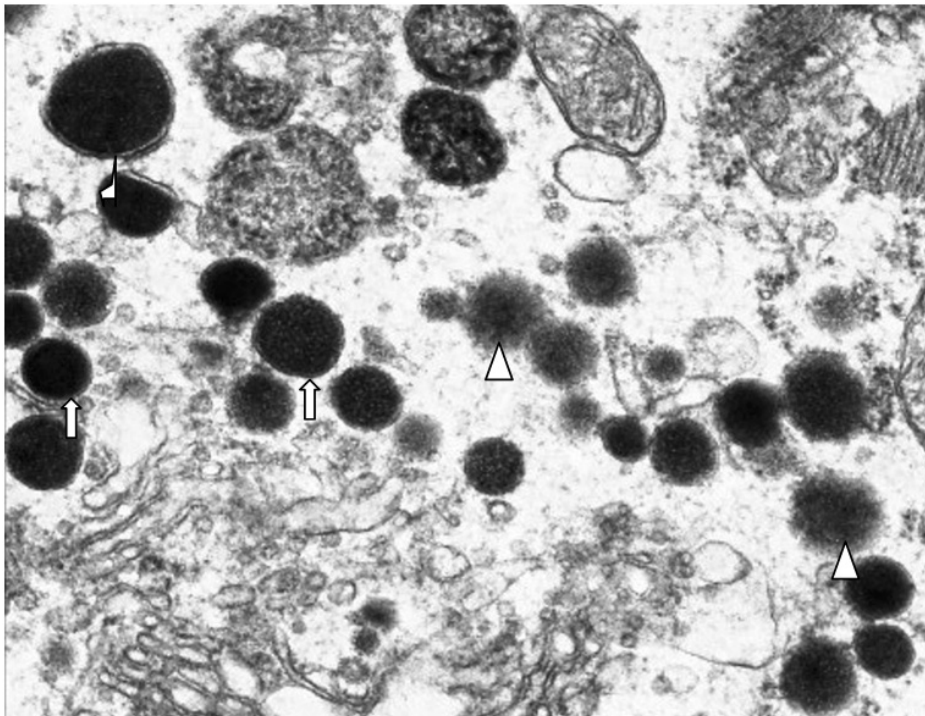


Рис. 2. Фрагмент кардіоміоциту міокарда правого передсердя щурів зі САГ, які отримували периндоприл:
передсердні секреторні гранули I типу (\uparrow), II типу (\downarrow), III типу (Δ)

У контрольній групі 61% гранул відносяться до I та II типів, а їхня середня площа дорівнює $3,41 \pm 0,01 \cdot 10^{-2}$ мкм². III тип гранул становить 39% за їхньої середньої площі $2,42 \pm 0,02 \cdot 10^{-2}$ мкм². У щурів зі САГ переважають гранули III типу (68%), а I та II типи становлять 32%. При цьому середня площа їх значно менша, а гранул типу III більша, ніж у контролі (табл. 2). Введення периндоприлу значною мірою нормалізує кількісні показники гранул. Середня площа всіх типів гранул повертається до контролю: збільшується середня площа I та II типів до $3,41 \pm 0,02 \cdot 10^{-2}$ мкм² та зменшується площа III типу гранул до $2,51 \pm 0,03 \cdot 10^{-2}$ мкм², що значно відрізняє їх від нелікованих тварин (табл. 2).

Кількісні показники передсердних гранул в кардіоміоцитах правого передсердя щурів досліджуваних груп

Група тварин	Число гранул у стандартному фрагменті	Співвідношення гранул, %		Середня площа гранул, 10^{-2} мкм ²	
		I, II типи	III тип	I, II типи	III тип
Контроль	30	61	39	3,41±0,01	2,42±0,02
Щури зі САГ	8	32	68	2,45±0,03*	2,70±0,01*
Щури зі САГ + периндоприл	31	46	54	3,41±0,02**	2,51±0,03**

П р и м і т к а. * – Статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$); ** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів зі САГ ($P < 0,05$).

Слід відмітити, що зменшення кількості передсердних гранул в кардіоміоцитах контрольних щурів зі САГ супроводжується появою значного числа фагосом в ділянках скупчення гранул (рис. 3).

У щурів зі САГ, які отримували периндоприл, в кардіоміоцитах фагосоми відсутні.

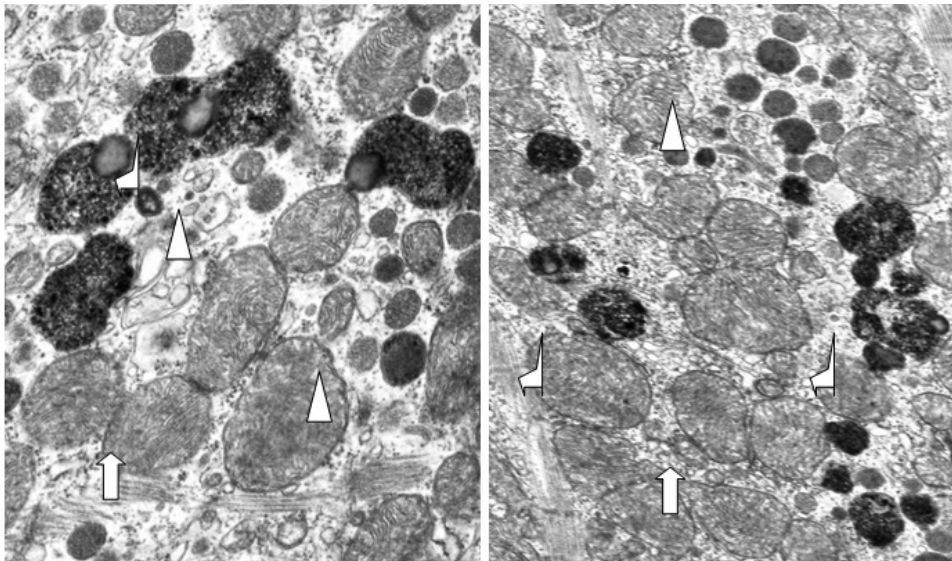


Рис. 3. Фрагмент кардіоміоциту міокарда правого передсердя щурів зі САГ: передсердні секреторні гранули (Δ), мітохондрії (\uparrow), фагосоми (\blacktriangle)

Таким чином, у щурів зі САГ кількість міофібрил в передсердних кардіоміоцитах зменшена, що може бути зумовлено відсутністю в передсердних кардіоміоцитах ділянок різко перескорочених сакромерів. Щодо мітохондрій, то характер змін свідчить, що збільшення їх кількості при пропорційному зменшенні розмірів пов'язано з фрагментацією мітохондрій. І хоча в передсердних кардіоміоцитах щурів зі САГ мітохондрії переважно без деструктивних змін і відсутні гіпертрофовані набряклі органели, їхні фрагментовані форми є ознакою порушень рівноваги процесів злиття та поділу цих органел. Відомо, що для підтримки нормальної функції мітохондрій необхідні постійні процеси мітохондріального злиття і поділу, а зрівноваженість їх є важливим механізмом підтримки клітинного гомеостазу [6, 8, 15]. Порушення балансу цих процесів у бік блокування злиття мітохондрій може призвести до дисфункції клітин та розвитку захворювань, зокрема серцевої недостатності [6, 19].

Периндоприл значною мірою сприяє відновленню вмісту міофібрил в передсердних кардіоміоцитах щурів зі САГ та поверненню кількісних та розмірних показників мітохондрій до контрольних величин, хоча розміри цих органел все ж не досягають контролю. Тобто, периндоприл значною мірою знімає блокування процесів злиття мітохондрій, тим самим позитивно впливаючи на клітинний метаболізм. Нормалізуючи процеси мітохондріального поділу, периндоприл впливає і на гомеостаз Ca^{2+} . Роботи останніх років показали, що мітохондрії, окрім своєї основної функції – енергоутворення, мають життєво важливе значення для цілої низки регуляторних шляхів, зокрема регулюючи просторово-часові властивості відповіді мітохондріального Ca^{2+} і, таким чином, фізіологічні й патологічні наслідки сигналів клітинного Ca^{2+} [6, 19]. Припущення, що периндоприл впливає на внутрішньоклітинний обмін кальцію, співпадає з даними про обмежене вивільнення кальцію з каналців саркоплазматичної сітки у разі блокади ренін–ангіотензивної системи [10].

В наших дослідженнях в міокарді правого передсердя щурів зі САГ різко знижена як кількість кардіоміоцитів, які містять передсердні секреторні гранули, так і їх кількість в цих клітинах. Дані про кореляцію між внутрішньоклітинним вмістом гранул та рівнем ПНУП у крові поодинокі та свідчать про зворотний взаємозв'язок між цими показниками [16, 17, 22]. Тобто, активне виведення вмісту гранул призводить до підвищення його у крові. Слід відзначити, що суттєве зменшення кількості гранул в кардіоміоцитах в наших дослідженнях супроводжується перерозподілом співвідношення різних типів гранул: у щурів зі САГ, на відміну від контрольних тварин, переважає третій тип гранул, тобто гранул, з яких дифундує пептид. Це може бути ознакою того, що у щурів зі САГ процеси секреції переважають над синтезом ПНУП. Гранули I та II типу, тобто юні гранули, тільки сформовані (I тип) та зрілі, що відповідають за депонування гормону (II тип), зменшені не тільки у кількості, а й у розмірах. Це дає підстави припустити, що відбувається секреція пептидів, які не встигають дозрівати. Підтвердженням цього є наявність у зоні розташування таких гранул значного числа фагосом, які елімінують неповноцінні пептиди. Порушення синтезу ПНУП може бути зумовлено змінами внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу, яке притаманне гіпертензивному стану, оскільки відомо, що саме кальційзалежні механізми мають важливе значення для формування та дозрівання гранул [24, 29, 30].

Периндоприл значною мірою сприяє збільшенню числа гранул, відновленню співвідношення їхніх різних типів та поверненню їхніх розмірів до контрольних показників. Не спостерігають після застосування периндоприлу і фагосом. Тобто, периндоприл відновлює процеси синтезу та секреції ПНУП у щурів зі САГ, що відбувається внаслідок нормалізації кальцієвого обміну в передсердних кардіоміоцитах.

В и с н о в к и

1. В передсердних кардіоміоцитах правого передсердя щурів зі САГ деструктивні зміни скоротливого апарату не мають значної поширеності. Міофібрили, в основному, організовані у саркомери без виразних ознак перескорочення. Мітохондрії, хоча і зберігають цілісність зовнішніх мембран, зазнають фрагментації внаслідок порушень процесів поділу та злиття, що може призвести до дисфункції кардіоміоцитів.

2. Найбільших змін в передсердних кардіоміоцитах щурів зі САГ зазнають специфічні передсердні гранули, кількість яких різко зменшена. Переважання гранул III типу, тобто дифундуючих, на фоні зменшення розмірів гранул I та II типу, а також наявність значного числа фагосом в ділянках розташування гранул свідчить про порушення процесів синтезу та секреції ПНУП.

3. Периндоприл при застосуванні сприяє відновленню ультраструктурних показників, що характеризують міофібрили та мітохондрії, хоча повністю не запобігає розвиткові змін.

4. У щурів зі САГ після застосування периндоприлу відновлюються до контрольних показників розміри гранул та їх кількість у кардіоміоцитах. Водночас, гранули III типу, хоча і меншою мірою, ніж у щурів зі САГ, переважають над гранулами I та II типу, тобто процеси виведення ПНУП більш виражені порівняно з контролем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березин А. Е., Фуштей И. М. Предсердный натрийуретический пептид и ремоделирование миокарда у больных с сердечной недостаточностью, диссоциированной с ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 35–38.
2. Скворцов А. А., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Система натрийуретических пептидов. Патофизиологическое и клиническое значение при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 82–92.
3. Чазов Е. И. Болезни сердца и сосудов. Рук-во для врачей в 4 томах. Т. 1. – М.: Медицина, 1992 – 448 с.
4. Целуйко В. И., Кремень Л. Н., Киношенко К. Ю. Влияние терапии на уровень предсердного натрийуретического пептида и активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с сердечной недостаточностью сердца // Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 41–50.
5. Becari C., Oliveira E. B., Salgado M. C. Alternative pathways for angiotensin II generation in the cardiovascular system // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2011. – V. 44. – P. 914–919.
6. Benard G., Karbowski M. Mitochondrial fusion and division: regulation and role in cell viability // Semin. Cel. Dev. Boil. – 2009. – V. 20. – P. 365–374.
7. Cantin M., Garcia R., Thibault G. et al. Atrial natriuretic factor in experimental and human hypertension // Eur. Heart. J. – 1988. – V. 9. – P. 21–27.
8. Chen L., Knowlton A. A. Mitochondrial Dynamics in Heart Failure // Congest Heart Fail. – 2011. – V. 17. – P. 257–261.
9. Clerico A., Iervasi G. Alterations in metabolic clearance of atrial natriuretic peptides in heart failure: how do they relate to the resistance to atrial natriuretic peptides? // J. Card. Fail. – 1995. – V. 1. – P. 323–328.
10. Clerico A., Iervasi G., Pilo A. Turnover studies on cardiac natriuretic peptides: methodological, pathophysiological and therapeutical considerations // Curr. Drug. Metab. – 2000. – V. 1. – P. 85–105.
11. Dietz J. R. Review Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium // Cardiovasc. Res. – 2005. – V. 68. – P. 8–17.
12. Hsieh J.C., Wang J. H., Lee C. J. et al. Low serum long – acting natriuretic peptide level correlates with metabolic syndrome in hypertensive patients: a cross – sectional study // Arch. Med. Res. – 2013. – V. 44. – P. 215–220.
13. Hu G., Xu X., Liang X. et al. Associations of plasma atrial natriuretic peptide and electrolyte levels with essential hypertension // Exp. Ther. Med. – 2013. – V. 5. – P. 1439–1443.
14. Kailash N. Pandey guanylyl cyclase atrial natriuretic peptide receptor – a: role in the pathophysiology of cardiovascular regulation // J. Physiol. Pharmacol. – 2011. – V. 89. – P. 557–573.
15. Karbowski M. Mitochondria on guard: role of mitochondrial fusion and fission in the regulation of apoptosis // Adv. Exp. Med. Biol. – 2010. – V. 68. – P. 131–142.
16. Kovács J., Behm R., Gomba S. Comparison of the effect of hypoxia on the secretion of the atrial natriuretic factor in spontaneously hypertensive and normotensive rats // Acta Physiol. Hung. – 1991. – V. 78. – P. 359–368.
17. Lee J., Lim S. C., Jeong H. S. et al. Long – term effects of pentobarbital anesthesia on the atrial natriuretic peptide system in rats // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1994. – V. 20. – P. 62–66.
18. Macheret F., Heublein D., Costello-Boerrigter L. C. et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones ANP and BNP // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – V. 60. – P. 1558–1565.
19. Morgan K. G. The role of calcium in the control of vascular tone as assessed by the Ca²⁺ indicator aequorin // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1990. – V. 4. – P. 1355–1362.
20. Muscholl M. W., Schunkert H., Muders F. et al. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension // Am. Heart. J. – 1998. – V. 135. – P. 58–66.
21. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1992. – V. 20. – P. 248–254.

22. Penner S. B., Thliveris J. A., McKenzie J. K., Smyth D. D. Atrial – specific granule number and plasma atrial natriuretic peptide in rats: effects of beta – adrenoceptor blockade and sodium intake // *Anat. Rec.* – 1990. – V. 228. – P. 418–424.

23. Reiss U., Stimpel M. Is there a clinical indication for the determination of atrial natriuretic peptide? // *Schweiz Rundsch. Med. Prax.* – 1993. – V. 82. – P. 755–758.

24. Seul K. H., Han J. H., Kang K. Y. et al. Regulation of ANP secretion by cardiac Na⁺/Ca²⁺ exchanger using a new controlled atrial model // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2003. – V. 284. – P. 31–40.

25. Kevin K. H., Kam Bryan P. Yan., Yat-Yin Lam. Renin–angiotensin–aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – V. 160. – P. 1273–1292.

26. Thibault G., Amiri F., Garcia R. Regulation of natriuretic peptide secretion by the heart // *Annu. Rev. Physiol.* – 1999. – V. 61. – P. 193–217.

27. Wolny A., Clozel J. P., Rein J. et al. Functional and Biochemical Analysis of Angiotensin II–Forming Pathways in the Human Heart Circulation Research. – 1997. – V. 80. – P. 219–227.

28. Yuan K., Yu J., Shah A. et al. Leptin reduces plasma ANP level via nitric oxide – dependent mechanism // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – V. 298. – P. 1007–1016.

29. Yu Z., Zhong C. S. Relative changes between calcium content and number of atrial specific granules induced by water and salt loading // *Sheng. Li. Xu.e Bao.* – 1995. – V. 47. – P. 463–470.

30. Zhong C. S., Yu Z., Yu W. Q., Ling Y. P. Atrial specific granules are an intracellular calcium store // *Sheng. Li. Xue. Bao.* – 1994. – V. 46. – P. 30–35.

Надійшла до редакції 04. 10. 2013.

Р. С. Довгань, И. С. Чекман, С. М. Чухрай, В. В. Ткаченко
Національний медичинський університет імені А. А. Богомольця, г. Київ

ВЛИЯНИЕ ПЕРИНДОПРИЛА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ПРЕДСЕРДНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ СЕРДЦА КРЫС СО СПОНТАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ключевые слова: периндоприл, крысы со спонтанной артериальной гипертензией, кардиомиоцит

АННОТАЦИЯ

Артериальная гипертензия остается одной из наиболее распространенных патологий среди заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вместе с ишемической болезнью сердца и стенокардией приводит к развитию негативных морфологических изменений в сердечной мышце.

Методом электронной микроскопии исследовано 7 нормотензивных крыс линии WKY, 7 крыс линии НИСАГ со спонтанной артериальной гипертензией и 7 крыс со спонтанной артериальной гипертензией, которые в течение 60 суток получали периндоприл в дозе 1 мг/кг. Электронно-микроскопически исследовали миокард правого предсердия. Материал фиксировали в 2,5% растворе глutarового альдегида с последующей в фиксации в растворе OsO₄ по Милонингу, обрабатывали согласно общепринятой для электронно-микроскопических исследований методике и заключали в смесь эпона и аралдита. Морфометрически оценивали такие показатели: объемная плотность миофибрил, митохондрий и их соотношение в кардиомиоцитах, количество митохондрий в единице площади кардиомиоцитов и площадь их среза; длина саркомеров, диаметр канальцев саркоплазматической сети, количество специфических предсердных гранул в стандартной области цитоплазмы кардиомиоцитов, процентное соотношение типов гранул, площадь их среза. Статистическая обработка материала осуществлялась методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

У крыс линии НИСАГ без применения периндоприла артериальное давление было $155 \pm 2,0$ мм рт. ст., что достоверно выше артериального давления у контрольных нормотензивных крыс линии WKY – $104 \pm 1,8$ мм рт. ст. После применения периндоприла артериальное давление было значительно ниже – $138 \pm 4,0$ мм рт. ст., чем у крыс без периндоприла – $155 \pm 5,0$ мм рт. ст. Установлено, что у крыс со спонтанной артериальной гипертензией в предсердных кардиомиоцитах деструктивные изменения сократительного аппарата не имеют значительной ра-

спространенности. Митохондрии, хотя и сохраняют целостность внешних мембран, подвергаются фрагментации вследствие нарушений процессов разделения и слияния, что может привести к дисфункции кардиомиоцитов. Наибольшие изменения в предсердных кардиомиоцитах крыс со спонтанной артериальной гипертензией испытывают специфические предсердные гранулы, количество которых резко уменьшено. Преобладание гранул III типа, т. е. диффундирующих, на фоне уменьшения размеров гранул I и II типа, а также наличие значительного числа фагосом в участках расположения гранул свидетельствуют о нарушении процессов синтеза и секреции предсердного натрийуретического пептида. Применение периндоприла в значительной степени способствует восстановлению ультраструктурных показателей, характеризующих миофибриллы и митохондрии, хотя полностью не предотвращают развитие негативных изменений. У крыс со спонтанной артериальной гипертензией после применения периндоприла возвращаются к контрольным показателям размеры гранул и их число в кардиомиоцитах. В то же время гранулы III типа, хотя и в меньшей степени, чем у крыс без применения периндоприла, преобладают над гранулами I и II типа, то есть процессы выведения предсердного натрийуретического пептида более выражены по сравнению с контролем.

Периндоприл оказывает положительное влияние на качественные и количественные показатели состояния миофибрилл, митохондрий, канальцев саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов правого предсердия крыс со спонтанной артериальной гипертензией и их восстановление почти до контрольных показателей.

*R. S. Dovhan, I. S. Chekman, S. M. Chukhrai, V. V. Tkachenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv*

EFFECT OF PERINDOPRIL ON THE ULTRASTRUCTURE OF CARDIOMYOCYTES IN THE ATRIUM OF RATS WITH SPONTANEOUS ARTERIAL HYPERTENSION

Key words: rats, spontaneous arterial hypertension, perindopril, electronic microscopy, morphometry, atrial myocytes

ABSTRACT

Hypertension is closely associated with progressive remodeling of the heart and blood vessels and the development of myocardial hypertrophy, increased cardiomyocyte size and weight, the development of negative morphological changes in the heart muscle

By electron microscopy and morphometric analysis the left ventricular was investigated in 3 groups of animals (7 in each group): control (normotensive rats), rats with ISIAH, ISIAH with rats treated with perindopril dissolved in water in a dose of 1 mg / kg through gastral tube once a day during 60 days. 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 hyaluronate 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; sarcomers length, diameter of tubular sarcoplasmic mesh) obtained using the program Kappa. Statistical analysis was carried out using material variation with using Student's criteria.

Perindopril in the dose 1 mg/kg for 60 days was investigated by using electronic microscopy and morphometric analysis. Perindopril administration has decreased the arterial blood pressure to 138±4.0 mm Hg vs 155.5±2.0 mm Hg in untreated rats, although the BP remained higher than in normotensive WKY rats (104.2±1.8 mm Hg). The destructive changes in the contractility apparatus were found to be not particularly common in the cardiomyocytes of the atrium with spontaneous arterial hypertension. Myofibrils were mostly organised in sarcomeres with no signs of overcontraction. Mitochondria had their integral outer membranes preserved, nevertheless, they were subject to fragmentation caused by an impairment of the division and fusion processes, which might have resulted in cardiomyocyte dysfunction. Most substantial changes in the atrial myocytes of rats with spontaneous arterial hypertension were observed in specific atrial granules – their quantity was substantially reduced. The prevalence of type III granules (diffusing) against the background of the reduction of the size of type I and type II granules and the occurrence of significant number of phagosomes in the granule areas testified to the impairment of the processes of synthesis and secretion of atrial natriuretic peptide (ANP). Perindopril favored the recovery of the fine structural characteristics of myofibrils and mitochondria, although it failed to avoid changes completely. Perindopril substantially releases the block of mitochondria fusion processes thus having a positive influence on the cell metabolism. Normalising the processes of mitochondrial division, Perindopril influences on the Ca²⁺ homeostasis. Perindopril also increases the number of atrial granules and a recovery of granule type ratio and their size back to the control values. No phagosomes were observed after treatment. I.e., Perindopril recovered the processes of synthesis and secretion of ANP in rats with arterial hypertension as a result of the normalisation of calcium metabolism in the atrial myocytes.

Perindopril exerts a positive influence on the qualitative and quantitative indicators of the state of myofibrils, mitochondria, tubules of the sarcoplasmic reticulum and atrial granules in the cardiomyocytes of the right atrium of rats with spontaneous arterial hypertension recovering them almost to the control levels.

Електронна адреса для листування з авторами: Lizzaa@meta.ua