ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 615.015:615.22+616.12

Р. С. ДОВГАНЬ, канд. мед. наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У РАЗІ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРИНДОПРИЛУ

Ключові слова: спонтанна артеріальна гіпертензія, периндоприл, щури, електронна мікроскопія, морфометрія, міокард

Згідно з офіційними статистичними даними, в структурі смертності в Україні лідируючі позиції займають хвороби органів кровообігу. У минулих роках їх питома вага становила майже 60%, серед яких 50% припадає на артеріальну гіпертензію (АГ) [1].

Рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії 2007 р. та доповнень у 2009 р. пропонують 5 класів препаратів першої лінії для лікування захворювань серцево-судинної системи – діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворювального ферменту, які доцільно застосовувати як у моно-, так і в комбінованій терапії АГ [2, 3].

Як свідчать результати вітчизняних та зарубіжних вчених, більшість пацієнтів з АГ в Україні, Європі, США сьогодні лікують неефективно. Ефективності антигіпертензивної терапії – досягнення нормального рівня артеріального тиску (АТ) – досягають у 40–60% пацієнтів з АГ [4].

Етіологія та патогенез АГ вивчені недостатньо, тому в останні роки вчені світу розробляють моделі на тваринах (щури лінії DSS., SHR., ISIAH) і вивчають не тільки механізми розвитку АГ, але й вплив різних екзогенних та ендогенних факторів, а також лікарських засобів на артеріальний тиск, зміни у функції та обміні речовин в органах-мішенях за цієї патології [5]. Щури лінії ISIAH (НИСАГ) є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає АГ у людей. Відомо, що у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) розвивається гіпертрофія лівого шлуночка, яка супроводжується морфологічною перебудовою міокарда з гіпертрофією міоцитів та мітохондрій. Тому на цій моделі вивчають ефективність антигіпертензивних засобів [6, 7].

Протягом останніх років для лікування АГ, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця найчастіше застосовують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ). До ефективних іАПФ відносять препарат периндоприл. Клінічними дослідженнями встановлено, що зниження АТ відбувається через спроможність перидоприлу гальмувати перетворення неактивного ангіотензину I в ангіотензин II з судинозвужувальними властивостями як в плазмі крові, так і судинах, а також в інших тканинах. іАПФ пригнічують активність симпатичної нервової системи шляхом гальмування виділення медіатора норадреналіну з наднирників та закінчень симпатичних нервів, стимулюють синтез вазодилятуючого брадикініну з пригніченням його інактивації. Брадикінін, в

© Р. С. Довгань, 2014

свою чергу, стимулює синтез оксиду азоту, який розширює судини. Пригнічують секрецію альдостерону внаслідок зниження рівня в крові АТ-ІІ з розвитком натрійурезу. Збільшують синтез простагландинів-вазодилятаторів, що сприяє розвитку антигіпертензивного ефекту та зменшується гіпертрофія лівого шлуночка [8–12].

Подальшому встановленню механізмів дії периндоприлу на орган-мішень – серце буде сприяти дослідження ультраструктурних змін кардіоміоцитів у щурів зі САГ. У зв'язку з цим, **метою** дослідження було вивчення особливостей впливу периндоприлу на ультраструктуру лівого шлуночка серця щурів лінії НІСАГ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 15 нормотензивних щурах лінії WKY та 20 щурах лінії НІСАГ зі спадковою індукованою стресом АГ, яких утримували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця і виводили з експерименту згідно з етичними вимогами проведення експериментів на тваринах. В експерименти брали щурів масою 190–210 г. АТ вимірювали на хвостовій артерії за допомогою гумової манжети та плетизмографа без наркотизації.

Матеріалом для електронномікроскопічного дослідження був міокард лівого шлуночка, який фіксували у 2,5%-му розчині глютарового альдегіда з подальшою дофіксацією в розчині OsO_4 за Мілонінгом. Матеріал обробляли згідно з загальноприйнятою для електронномікроскопічних досліджень методикою та заключали у суміш епону та аралдіту. Ультратонкі зрізи, отримані на ультратомі LKB (Швеція), контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю і фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К (Україна). Стереологічні показники отримували 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 їх зрізу; довжину саркомерів; діаметр канальців саркоплазматичної сітки. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та обговорення

АТ у контрольних нормотензивних щурів дорівнював на початку експерименту 104 ± 2,0 мм рт. ст., в кінці – 103 ± 2,0 мм рт. ст. У щурів лінії НІСАГ без застосування периндоприлу АТ був достовірно вищим на початку (157 ± 5,0 мм рт. ст.) та в кінці експерименту (156 ± 5,5 мм рт. ст.). У разі застосування периндоприлу АТ знизився з 155 ± 5,0 до 138 ± 6,0 мм рт. ст., що було значно нижчим, ніж у щурів без застосування периндоприлу, але і не повертався до контрольних величин.

Зниження АТ після застосування периндоприлу позитивно відображувалося на ультраструктурі міокарда лівого шлуночка щурів. Переважна більшість кардіоміоцитів містить міофібрили, організовані в типові саркомери без ознак перескорочення. Міофібрили в основному зберігають свою цілісність.

Якісний аналіз підтверджується кількісними даними. Значно збільшується об'єм (до 45,87 ± 3,30%), який займають міофібрили в кардіоміоцитах порівняно з тим, що спостерігається у тварин лінії НІСАГ, об'ємна щільність міофібрил у яких дорівнює 38,03 ± 2,73%. Останній показник значно менший, ніж у щурів контрольної групи (таблиця).

Таблиця

Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді лівого шлуночка щурів зі САГ

Група тварин	Об'ємна щільність міофібрил (МФ), %	Довжина сакромера, мкм	Мітохондрії (МТ)			МТ/МФ
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, 10^{-2}/мкм^2	Площа, 10^{-2} мкм^2	
Контроль	51,59 ± 1,55	1,23 ± 0,01	28,18 ± 1,18	99,56 ± 2,83	28,73 ± 0,69	0,55 ± 0,10
САГ	38,03 ± 2,73*	0,87 ± 0,01*	31,45 ± 1,66	68,39 ± 2,34*	54,98 ± 4,61*	0,93 ± 0,02*
САГ + периндоприл	45,87 ± 3,30 *,**	1,02 ± 0,01 *,**	27,98 ± 0,59 **	83,09 ± 0,46 *,**	34,64 ± 3,51 *,**	0,68 ± 0,02 *,**

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з контролем (P < 0,05),
** – статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів лінії НІСАГ (P < 0,05).

Аналіз характеру розподілу кардіоміоцитів за об'ємною щільністю свідчить, що в контрольній групі більша частина кардіоміоцитів (45–60%) заповнена міофібрилами. У щурів лінії НІСАГ лише третина кардіоміоцитів містить такий відсоток міофібрил і з'являються ділянки, де їх об'ємна щільність коливається в межах 15–30% (рис. 1). Періндоприл забезпечує відновлення міофібрил, зруйнованих у щурів лінії НІСАГ, що проявляється суттєвим збільшенням ділянок кардіоміоцитів на 45–60% заповнених міофібрилами (рис. 2). Але повного відновлення міофібрил не відбувається. Спостерігаються окремі ділянки, хоча і у значно меншій кількості, ніж у нелікованих тварин, де міофібрили не перевищують 30% об'єму кардіоміоцитів. Не досягає контрольних величин і відсоток кардіоміоцитів із значним вмістом цих структур (рис. 1). Внаслідок цього середній показник об'ємної щільності міофібрил все ж залишається значно нижчим, ніж у контролі (таблиця).

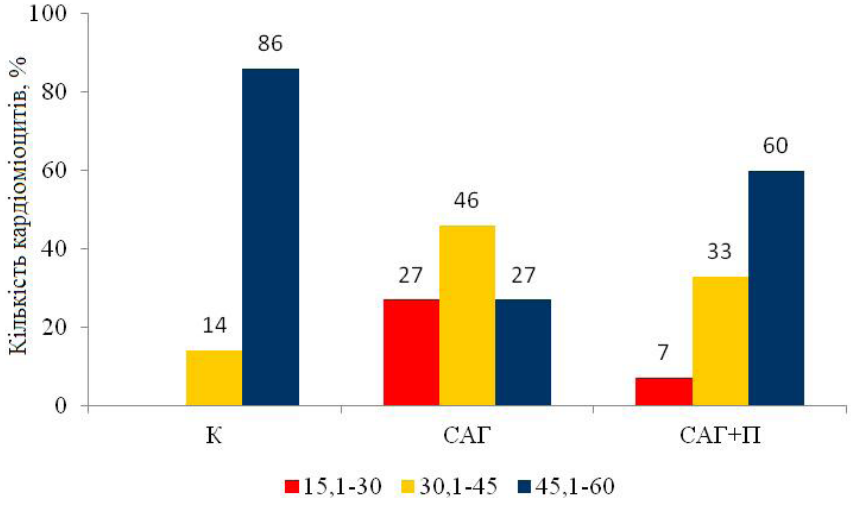
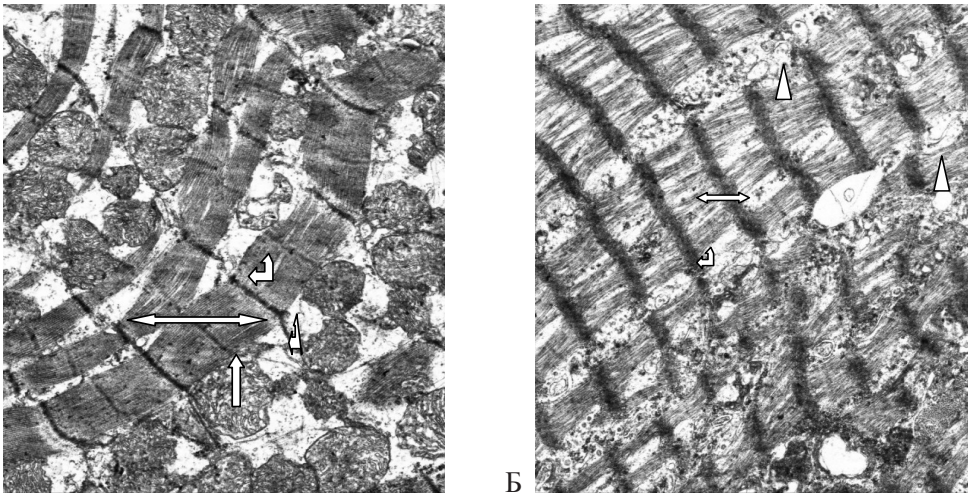


Рис. 1. **Розподіл кардіоміоцитів за об'ємною щільністю міофібрил у міокарді лівого шлуночка:**
щурів контрольної групи (К), щурів зі САГ та щурів зі САГ, які отримували периндоприл (САГ+П)

Позитивно впливає періндоприл не тільки на відновлення міофібрил, а й на їхню скоротливу функцію. Ознакою цього є наявність лише незначної кількості ділянок перескорочення міофібрил (рис. 2), тоді як у нелікованих щурів лінії НІСАГ такі кардіоміоцити були розповсюджені (рис. 3, А).

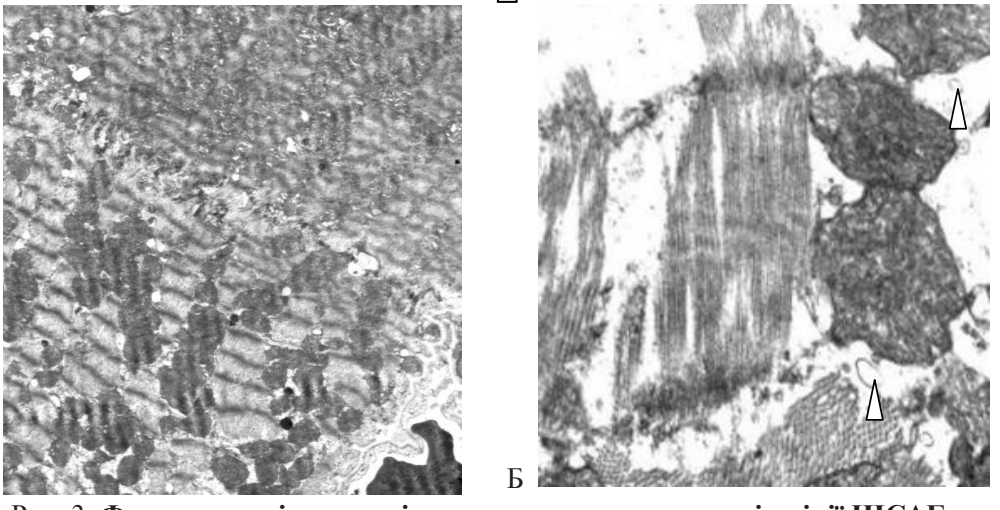
Кількісний аналіз, в свою чергу, показав, що довжина сакромера в контрольній групі коливалася в межах 0,7–1,2 мкм при середньому показнику 1,23 ± 0,01 мкм. У щурів лінії НІСАГ цей показник дорівнює 0,87 ± 0,01 мкм, що на 30% нижче, ніж у контролі. Це зниження зумовлено наявністю значної кількості (≈ 40%) саркомерів, діапазон довжини яких був 0,2–0,7 мкм.



А Б

Рис. 2. **Фрагменти кардіоміоцитів міокарда лівого шлуночка щурів лінії НІСАГ, які отримували периндоприл:**

А – саркомери з широким А-диском (⟺), де чітко розрізняється Н-зона (⇧), та просвітленим І-диском (⇦) та Z-пластинкою (⇩); *Б* – саркомери із звуженим А-диском (⟺), де не розрізняється Н-зона, та ущільненим І-диском (⇦). Канальці саркоплазматичної сітки (⇧)



А Б

Рис. 3. **Фрагменти міокарда лівого шлуночка серця щурів лінії НІСАГ:**

А – кардіоміоцити з ознаками розладу скорочення міофібрил – саркомери із нерівномірно зменшеною довжиною А-дисків та зближеними І-дисками; *Б* – перерозтягнутий саркомер. Канальці саркоплазматичної сітки (⇧). Електронномікроскопічне фото

Водночас відмічається ≈ 10% перерозтягнутих саркомерів, довжина яких перевищує 1,2 мкм. Після лікування периндоприлом середня довжина саркомерів збільшується до 1,02 ± 0,01 мкм порівняно з нелікованими щурами, але все ж залишається меншою, ніж у контролі (таблиця). Ці зміни зумовлено зниженням числа невеликих за довжиною саркомерів, серед яких відсутні різко звужені структури. Разом з тим, не зменшується порівняно з нелікованими тваринами число перерозтягнутих саркомерів, і навіть з'являються саркомери завдовжки понад 1,7 мкм, які не спостерігаються у щурів лінії НІСАГ.

Зміни, які зазнає скоротливий апарат кардіоміоцитів за спонтанної артеріальної гіпертензії та після застосування периндоприлу, нерозривно пов'язані із змінами енергетичного апарату – мітохондрій.

В контролі мітохондрії мають округлу або дещо витягнуту форму з чітко структурованими зовнішніми мембранами, щільно упакованими кристами та нешироким електронно-прозорим міжкристним простором. У щурів лінії НІСАГ мітохондрії повсюдно змінені та демонструють спектр ультраструктурних змін. Частина мітохондрій, зберігаючи цілісність зовнішніх мембран, містять зменшене число крист, які розташовуються в ущільненому матриксі. Інші мітохондрії мають звивисту зовнішню мембрану, нерівномірно розширений міжкристний простір, який подекуди набуває великих розмірів і надає органелам вакуолізований вигляд. Деякі мітохондрії з деструктурованою зовнішньою мембраною та кристами виглядають як гомогенна маса помірної електронної щільності. Спостерігаються також поодинокі гіпертрофовані набряклі мітохондрії із залишками зовнішніх та внутрішніх мембран.

У щурів лінії НІСАГ, які отримували періндоприл, ультраструктура мітохондрій покращується, у порівнянні з нелікованими тваринами, але все ж таки відрізняється від контролю. Позитивні зміни проявляються кращою збереженістю зовнішніх мембран; значна частина мітохондрій містить чітко структуровані, паралельно орієнтовані кристи. Разом з тим, поширені мітохондрії із звивистою зовнішньою мембраною та вакуолізованими кристами, які були розповсюджені у нелікованих щурів лінії НІСАГ. Окремі гіпертрофовані мітохондрії не набувають гігантських розмірів і містять незначну кількість крист.

Морфометричні дослідження показали, що середня площа зрізу мітохондрій в кардіоміоцитах щурів лінії НІСАГ, яка збільшена до (54,98 ± 4,61) 10-2 мкм2 проти (28,73 ± 0,69) 10-2 мкм2 у контролі, зазнає зворотне зменшення до (34,64 ± 3,51) 10-2 мкм2, що значно менше, ніж у нелікованих тварин, але більше порівняно з контролем (таблиця). Аналіз розподілу мітохондрій за цим показником свідчить, що, хоча співвідношення дрібних та середніх за площею мітохондрій дещо різниться у контролі і лікованих щурів, характер гістограм подібний. Більшу відмінність демонструє гістограма площі мітохондрій у щурів лінії НІСАГ, у яких утричі більша, ніж у контролі, популяція середніх за розмірами мітохондрій і наявні гігантські органели, площа яких перевищує 0,15 мкм2 (рис. 4).

Зміни розмірів мітохондрій спричинюють перерозподіл їх кількості. У щурів лінії НІСАГ і без, і після застосування периндоприлу збільшення розмірів мітохондрій супроводжується зменшенням їх кількості в одиниці площі кардіоміоциту (таблиця). Слід відмітити, що у щурів лінії НІСАГ розміри мітохондрій збільшуються майже удвічі, тоді як їх кількісна щільність ≈ на 30%. Це зумовлено, очевидно, тим, що, окрім злиття частини органел, відбувається утворення гігантських мітохондрій з ознаками набряку та лізису їхнього матриксу і крист. Після застосування периндоприлу збільшення площі та зменшення кількості мітохондрій приблизно врівноважені. Це, а також якісний аналіз, дає підстави вважати, що після лікування такі зміни зумовлено, в основному, злиттям мітохондрій і носять, скоріш за все, компенсаторний характер.

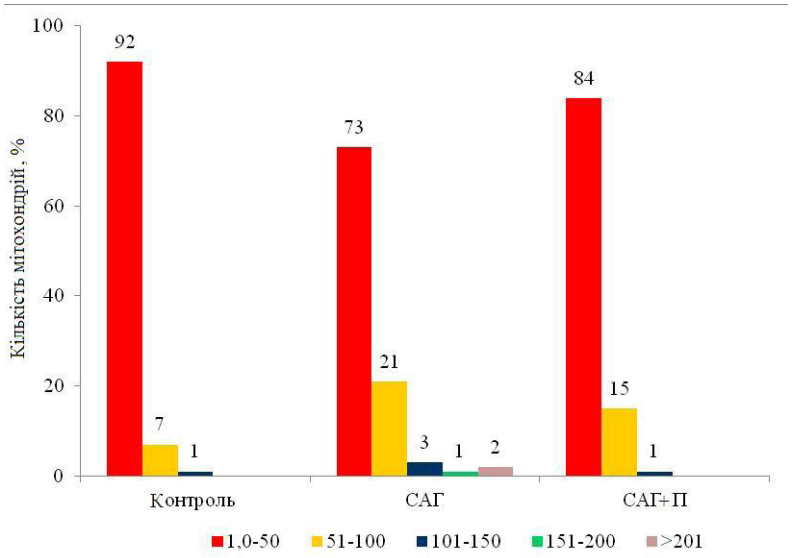


Рис. 4. **Розподіл мітохондрій за площею в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка:** щурів контрольної групи, щурів зі САГ та щурів зі САГ, які отримували периндоприл (САГ+П)

Внаслідок обернених змін розмірів та кількості мітохондрій, об'ємна щільність цих органел в експериментальних групах залишається статистично однотипною (таблиця). Водночас, значні зміни об'ємів, які займають міофібрили в кардіоміоцитах, на фоні незмінених об'ємів мітохондрій призводять до змін співвідношень мітохондрій та міофібрил. В контрольній групі цей показник дорівнює 0,55 ± 0,10, тобто одна одиниця об'єму мітохондріому обслуговує дві одиниці об'єму міофібрил. У щурів лінії НІСАГ співвідношення мітохондрії–міофібрили дорівнює 0,93 ± 0,02, що значно (майже удвічі) вище, ніж у контролі. Це, з одного боку, може бути пов'язано із розвитком компенсаторних процесів в ушкоджених кардіоміоцитах, а з другого – необхідністю збільшеної кількості мітохондрій, частина з яких функціонує неповноцінно. Застосування периндоприлу, хоча і знижує співвідношення мітохондрій та міофібрил до 0,68 ± 0,02, не відновлює його до контрольних величин. Зменшення цього показника порівняно з нелікованими щурами лінії НІСАГ зумовлено збільшеними об'ємами міофібрил. Окрім того, необхідно враховувати, що і після застосування періндоприлу в кардіоміоцитах зберігається частина мітохондрій із зміненою ультраструктурою, притаманною щурам лінії НІСАГ, тобто із порушеною функцією.

Структурами, які відіграють важливу роль у скороченні міофібрил є Т-трубочки та канальці саркоплазматичної сітки, через які проходять потоки кальцію в клітину. У контрольній групі середній діаметр цих канальців дорівнює (11,73 ± 0,05) 10-2 мкм. При цьому більше половини з них мають невеликий діаметр, третина – середній діаметр і 10% – діаметр більш ніж 1,8 мкм (рис. 5). Спонтанна артеріальна гіпертензія викликає зменшення розмірів цих канальців до (10,35 ± 0,04) 10-2 мкм. В кардіоміоцитах щурів лінії НІСАГ переважають дрібні канальці і знижено число канальців із середнім та великим діаметром. Застосування периндоприлу спричинює підвищення середнього діаметра канальців до (13,07 ± 0,02) 10-2 мкм у щурів лінії НІСАГ. Цей показник значно вищий, ніж у контролі, внаслідок того, що більшу частину становлять середні та великі за діаметром канальці (рис. 5).

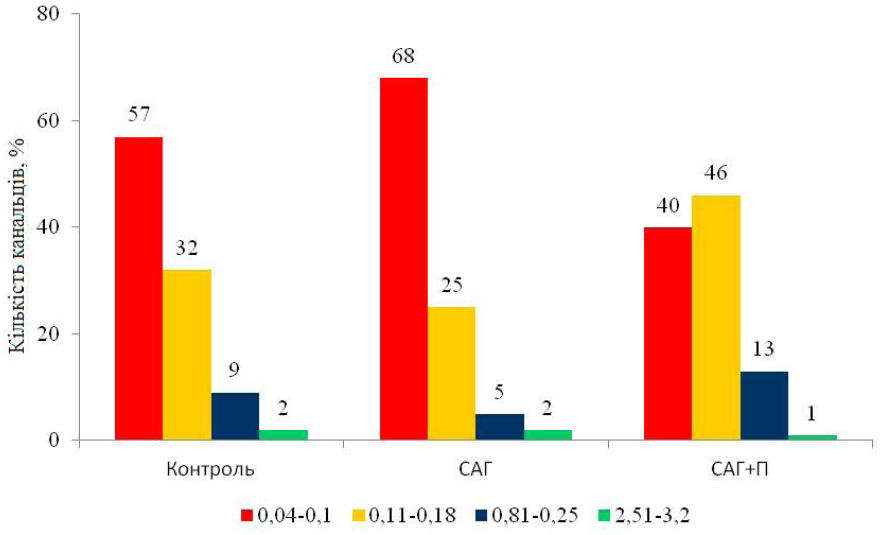


Рис. 5. **Розподіл канальців саркоплазматичної сітки за діаметром в кардіоміоцитах міокарда лівого шлуночка:**

щурів контрольної групи, щурів лінії НІСАГ та щурів лінії НІСАГ, які отримували периндоприл (САГ+П)

Позитивно впливає періндоприл і на судини гемомікроциркуляторного русла, число яких різко знижено у щурів лінії НІСАГ. Після застосування периндоприлу в міокарді лівого шлуночка зростає частота зустрічальності кровоносних мікросудин. В ендотеліальних клітинах, які вистеляють ці мікросудини, представлено органели біосинтетичного плану – мітохондрії, канальці зернистої ендоплазматичної сітки, полісоми. Про активні трансцелюлярні процеси свідчить значне число мікропіноцитозних пухирців. Лише незначна кількість ендотеліоцитів має ділянки лізису та набряку цитоплазми. Зменшується периваскулярний набряк на заболочування інтерстиційного простору.

Таким чином, електронномікроскопічний аналіз показав, що застосування периндоприлу спричинює позитивний вплив на ультраструктурну організацію міокарда лівого шлуночка серця щурів лінії НІСАГ. В кардіоміоцитах майже не спостерігається ділянок з ультраструктурними ознаками перескорочення міофібрил, які були розповсюджені у нелікованих щурів лінії НІСАГ. Контрактурні зміни можуть бути зумовлені декількома причинами. Однією з них є нестача молекул АТФ у міофібрилах, наслідком чого є утворення жорстких зв'язків між актиновими та міозиновими нитками, що ускладнює їх розслаблення [4]. Про порушення синтезу АТФ свідчать, з одного боку, деструктивні зміни в частині мітохондрій, з другого – виявлене у попередніх дослідженнях зниження вмісту основного субстрату для утворення молекул АТФ – пальмітинової кислоти з 19,5 ± 1,0% до 13,7 ± 1,0%, а також знижена кількість АТФ в кардіоміоцитах щурів лінії НІСАГ до 1,401 ± 0,058 мкмоль на 1 г тканини проти 2,369 ± 0,118 мкмоль/г у нормотензивних тварин [14]. Ще однією причиною, розвитку контрактур може бути накопичення надлишку Ca^{2+} у цитозолі, оскільки відомо, що розслаблення міофібрил відбувається в період переносу іонів Ca^{2+} в канальці саркоплазматичної сітки. Непрямим підтвердженням затримки повернення іонів Ca^{2+} є зменшення діаметрів цих канальців у щурів лінії НІСАГ порівняно з контролем, і їх збільшення після застосування периндоприлу. Припущення про зв'язок між діаметром канальців та концентрацію Ca^{2+} підтверджується появою в кардіоміоцитах лікованих тварин, де діаметр канальців перевищує контрольні показники, розтягнутих саркомерів.

Нормалізація процесів скорочення та розслаблення міофібрил після застосування периндоприлу сприяє зниженню числа деструктивно змінених міофібил, про що свідчить підвищення об'ємів, які займають міофібрили в кардіоміоцитах.

Разом з тим, повного відновлення структур, які забезпечують скоротливу та енергетичну функції у щурів лінії НІСАГ після застосування периндоприлу в міокарді лівого шлуночка не відбувається. Залишається збільшеним порівняно з контролем кількість кардіоміоцитів з ділянками частково зруйнованих та контрактурно змінених міофібрил.

Позитивно позначається введення периндоприлу і на розмірах та кількості мітохондрій, зміни яких можуть бути зумовлені декількома факторами. По-перше, мітохондрії – це динамічні структури, злиття та поділ яких відіграють важливу роль в їхній біоенергетичній функції [15]. По-друге, збільшення розмірів та зменшення їх кількості може бути пов'язано з їх набряком та руйнацією. Нерівномірні зміни розмірів та кількості мітохондрій, а також варіабельність їхньої ультраструктури, дає підстави вважати, що у щурів лінії НІСАГ на фоні злиття частини мітохондрій, що є проявом компенсаторних процесів, гіпертрофія відбувається внаслідок їх набряку і є ознакою деструктивно-дистрофічних процесів. Після застосування периндоприлу розмірні та кількісні показники наближуються до контрольних, але все ж таки не досягають їх.

Всі ці позитивні впливи периндоприлу на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка проявляються, скоріш усього, завдяки спроможності цього препарату знижувати активність ангіотензинперетворювального ферменту, тим самим зменшуючи вазоконстрикцію не тільки крупних кровоносних судин, а й судин гемомікроциркуляторного русла [16, 17].

Розширення просвіту, а також збільшення кількості гемомікросудин у міокарді лівого шлуночка, яке спостерігається після застосування периндоприлу, з одночасною активацією процесів трансендотеліального транспорту в них, сприяє зниженню ступеня ішемічного стану, який розвивається у разі тривалої нелікованої гіпертензії і який посилює енергодефіцит в кардіоміоцитах [13]. Тобто, периндоприл, окрім безпосереднього позитивного впливу на організм, опосередковано покращує стан міокарда шляхом покращення енергозабезпечення, що, в свою чергу, попереджує деструктивні зміни в лівому шлуночку.

Висновки

Застосування периндоприлу знижає рівень контрактурних змін міофібрил, які розповсюджені в кардіоміоцитах лівого шлуночка нелікованих щурів лінії НІСАГ. Це попереджує деструктивні зміни міофібрил, завдяки чому їх питомий об'єм збільшується порівняно з контролем лінії НІСАГ.

Покращення скоротливого апарата кардіоміоцитів після застосування периндоприлу пов'язано з відновленням енергозабезпечення цих клітин внаслідок нормалізації ультраструктурних якісних та кількісних характеристик мітохондрій.

Зміни діаметрів канальців саркоплазматичної сітки корелюють із змінами довжини саркомерів, які відображують процеси скорочення та розслаблення міофібрил. Зменшені у розмірах канальці характерні для кардіоміоцитів нелікованих щурів лінії НІСАГ, де процеси скорочення міофібрил переважають над процесами розслаблення. Збільшення діаметрів канальців, яке спостерігається після застосування периндоприлу, супроводжується зниженням ступеня перескорочення міофібрил і наявністю розслаблених саркомерів.

Збільшення числа гемомікросудин у міокарді лівого шлуночку серця щурів лінії НІСАГ після застосування периндоприлу та активація в них трансцитозу сприяє зниженню ішемії. Тим самим периндоприл опосередковано позитивно впливає на енергозабезпечення кардіоміоцитів та попереджує розвиток в них деструктивних процесів.

Застосування періндоприлу значною мірою покращуючи ультраструктурну організацію клітинних компонентів міокарда лівого шлуночка щурів лінії НІСАГ, не забезпечує їх повного відновлення, що спонукає до подальших пошуків нових схем лікування.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Сиренко Ю. Н.* Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1. (27) – С. 52–56.

2. *Амосова Е. Н.* Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5–16.

3. *Сіренко Ю. М.* Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк: Видавець Заславський О. Ю. – 2010. – 384 с.

4. *Сіренко Ю. М., Міхеєва К. В.* Прихильність до лікування як наріжний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 3 (11). – С. 59–69.

5. *Чекман І. С., Горчакова Н. О., Нагорна О. О., Нагорна Т. І. та ін.* Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії // Фармак. лікарська токсикол. – 2012. – № 3. – С. 10–20.

6. *Коростышевская И. М., Максимов В. Ф.* Возрастные структурно-функциональные особенности миоэндокринных клеток сердца у крыс в норме и при наследственной гипертензии // Онтогенез. – 2013. – № 2. – С. 77–90.

7. *Пивоварова Е. Н., Душкин М. И., Перепечаева М. Л. и др.* Все признаки метаболического синдрома у гипертензивной линии крыс НИСАГ ассоциируются с повышенной активностью факторов транскрипции ppar, lxr, pxr и car в печени // Биомед. химия. – 2011. – № 4. – С. 435–445.

8. *Білоусов Ю. Б.* Клиническая фармакология и фармакотерапія. 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство» – 2010. – 872 с.

9. *Коваленко В. М.* Настанова з кардіології. – К.: Моріон. – 2009. – 1368 с.

10. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. – М.: Новая волна. – 2006 – 1200 с.

11. *Brugts J. J., Ferrari R., Simoons M. L.* Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – V. 7. – P. 345–360.

12. *Ghiadoni L.* Perindopril for the treatment of hypertension // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – V. 12. – P. 1633–1642.

13. *Капелько В. И.* Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствия // Биология. Соросовский Образовательный журн. – 2000. – Т. 6. – С. 14–20.

14. *Довгань Р. С.* Порівняльний аналіз змін вмісту жирних кислот в органах та крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 3. – С. 62–82.

15. *Chan D. C.* Mitochondrial Fusion and Fission in Mammals // Ann. Rev. Cell Dev. Biol. – 2006. – V. 22. – P. 79–99.

16. *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.

17. *Campbell D. J.* Review of Perindopril in the Reduction of Cardiovascular Events // Vasc. Health Risk Manag. – 2006. – V. 2. – P. 117–124.

Надійшла до редакції 24. 10. 2013.

Р. С. Довгань
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА КРЫС СО СПОНТАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕРИНДОПРИЛА

Ключевые слова: спонтанная артериальная гипертензия, периндоприл, крысы, электронная микроскопия, морфометрия, миокард

А Н Н О Т А Ц И Я

Этиология и патогенез артериальной гипертензии изучены недостаточно, поэтому в последние годы ученые мира разрабатывают модели на животных (крысы линии DSS., SHR., ISIAH) и изучают не только механизмы развития артериальной гипертензии, но и влияние различных экзогенных и эндогенных факторов, а также лекарственных средств на артериальное давление, изменения в функции и обмене веществ в органах-мишенях при этой патологии.

Методом электронной микроскопии проведен ультраструктурный и морфометрический анализ миокарда левого желудочка сердца крыс линии WKY (нормотензивные) и крыс линии НИСАГ со спонтанной артериальной гипертензией без лечения и после 60-дневного применения периндоприла.

Установлено, что периндоприл существенно снижает уровень контрактурных и деструктивных изменений миофибрилл, которые распространены в кардиомиоцитах левого желудочка нелеченых крыс линии НИСАГ. Это в значительной степени связано с восстановлением энергоснабжения этих клеток, в результате нормализации ультраструктурных качественных и количественных характеристик митохондрий. Положительное влияние периндоприла на энергообеспечение кардиомиоцитов и предупреждения развития деструктивных процессов связано с увеличением числа гемомикрососудов и активацией в них трансцитоза, что способствует снижению ишемии. Применение периндоприла, в значительной степени улучшая ультраструктурную организацию клеточных компонентов миокарда левого желудочка крыс линии НИСАГ, не обеспечивает полного восстановления, побуждает к дальнейшим поискам новых схем лечения.

R. S. Dovgan
Bogomolets National Medical University, Kyiv

SPECIAL FEATURES OF PERINDOPRIL EFFECT ON THE ULTRASTRUCTURE OF THE LEFT VENTRICLE IN RATS WITH THE SPONTANEOUS ARTERIAL HYPERTENSION

Key words: spontaneous hypertension, perindopril, rats, electron microscopy, morphometry, myocardium

A B S T R A C T

Etiology and pathogenesis of arterial hypertension have been insufficiently studied, because in recent years, scientists have developed a model of the world animal (rat line DSS., SHR., ISIAH) and learn not only the mechanisms of hypertension but also the impact of various exogenous and endogenous factors, as medicines for blood pressure, changes in function and metabolism in target organs in this pathology.

With the help of electron microscopy the ultrastructural and morphometric analysis of the left ventricular myocard was performed in the WKY (normotensive) and ISIAH rats with spontaneous arterial hypertension (SAH) without treatment and after 60-day course of perindopril.

It was found that perindopril significantly decreases the level of contraction and destructive changes in myofibrils, which were common in left ventricular cardiomyocytes in untreated rats with SAH. This is largely due to the reduction of energy in these cells, due to the normalization of qualitative and quantitative ultrastructural features of mitochondria. The positive impact of perindopril on the cardiomyocytes energetic nutrition and prevention of these destructive processes is associated with the development of microvesseles and activation of the transcytosis in them, what reduces ischemia. The course of perindopril in significantly improving the ultrastructural organization of cellular components of left ventricular in rats with SAH. However it doesn't provide full recovery, which leads to the further research of new treatment regimens.

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