

# ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СИНТЕЗА, НАКОПЛЕНИЯ И ВЫБРОСА ПРЕДСЕРДНОГО И МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

УДК 577.112.6:616.12.001.57–008.331.1

Поступила 10.11.2014 г.

**М.В. Галкина**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии ЦНИЛ;**О.С. Баскина**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела морфологии ЦНИЛ;**М.Л. Бугрова**, к.б.н., доцент, зав. отделом электронной микроскопии ЦНИЛ

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Цель исследования** — изучить динамику процессов синтеза, накопления и выброса предсердного (ПНП) и мозгового (МНП) натрийуретических пептидов на 60-е сутки экспериментальной вазоренальной гипертензии.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах-самцах. Вазоренальную гипертензию изучали на двупочечной модели с перевязкой левой почечной артерии по Когану. Измеряли артериальное давление (АД) через хвостовую артерию инвазивным методом. Изучали площади кардиомиоцитов левого желудочка на светооптическом уровне. Проводили электронно-микроскопическое исследование образцов ткани левого желудочка и правого предсердия. Процессы накопления и выброса ПНП и МНП оценивали количественным анализом иммуномеченых гранул предсердных миоцитов (А-тип, «зрелые, запасающие», и В-тип, «растворяющиеся») в трансмиссионном электронном микроскопе. Осуществляли морфометрический анализ морфологических разновидностей митохондрий левого желудочка и правого предсердия.

**Результаты.** Установлено, что на 60-е сутки после перевязки левой почечной артерии у крыс количество гранул, содержащих ПНП и МНП, в предсердных миоцитах статистически значимо не отличалось от их количества в интактной группе. Выявлено снижение АД до исходного уровня. Восстановление содержания ПНП и МНП в предсердных миоцитах и АД происходило на фоне гипертрофии кардиомиоцитов, дезэнергизации митохондрий и деструктивных изменений в микроциркуляторном русле.

**Заключение.** В отдаленный период экспериментальной вазоренальной гипертензии ПНП и МНП оказывают положительное влияние на уровень АД, снижающегося до исходного, за счет выброса изучаемых пептидов на 30-е сутки эксперимента. Эффективность натрийуретических пептидов, выступающих в роли регуляторного звена при формировании гипертонической болезни, зависит от генеза артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** предсердный натрийуретический пептид; ПНП; мозговой натрийуретический пептид; МНП; вазоренальная гипертензия.

## English

## The Study of Synthesis, Accumulation and Release Processes of Atrial and Brain Natriuretic Peptides in Experimental Renovascular Hypertension

**M.V. Galkina**, PhD, Senior Researcher, Electron Microscopy Unit, Central Scientific Research Laboratory;**O.S. Baskina**, PhD, Senior Researcher, Morphology Department, Central Scientific Research Laboratory;**M.L. Bugrova**, PhD, Associate Professor, Head of Electron Microscopy Unit, Central Scientific Research Laboratory

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

Для контактов: Галкина Мария Владимировна, e-mail: maryrax82@gmail.com

**The aim of the investigation** was to study the dynamics of synthesis, accumulation and release processes of atrial (ANP) and brain (BNP) natriuretic peptides on day 60 of experimental renovascular hypertension.

**Materials and Methods.** The experiments were carried out on white non-pedigree male rats. We studied renovascular hypertension using a two-kidney model with the left renal artery ligation. Arterial pressure (AP) was measured via caudal artery using an invasive technique. We analyzed left ventricular cardiac myocyte areas by light optics. Electron microscopic investigation was applied to study the left ventricular and right atrial tissue samples. ANP and BNP accumulation and release processes were assessed using a quantitative analysis of immunolabeled granules of atrial myocytes (A-type, "mature, storing", and B-type, "dissolving") under the transmission electron microscope. We performed a morphometric analysis of morphological types of the left ventricular and right atrial mitochondria.

**Results.** The number of granules containing ANP and BNP in atrial myocytes on day 60 after the left renal artery ligation in rats was found to be no significantly different from that in the intact group. We revealed AP decrease up to the initial level. ANP and BNP content in atrial myocytes and AP recovered against the background of cardiac myocyte hypertrophy, mitochondrial de-energization and destructive changes in microcirculatory bloodstream.

**Conclusion.** In a long-term period of experimental renovascular hypertension, ANP and BNP have a positive effect on AP level falling up to the initial one due to ANP and BNP release on day 30 of the experiment. The efficiency of natriuretic peptides acting as a regulatory component in primary hypertension formation depends on arterial hypertension genesis.

**Key words:** atrial natriuretic peptide; ANP; brain natriuretic peptide; BNP; renovascular hypertension.

Предсердный (ПНП) и мозговой (МНП) натрийуретические пептиды входят в группу гормонов, участвующих в регуляции водно-солевого баланса и гемодинамики. Действие их направлено на снижение артериального давления (АД) [1–6]. При различных сердечно-сосудистых патологиях, сопровождающихся повышенным АД, высокие концентрации натрийуретических пептидов не обеспечивают гипотензивный эффект. Предполагают [7], что одной из причин артериальной гипертензии служит недостаточный синтез ПНП и МНП: происходит повышение их концентрации в плазме крови и снижение — в предсердиях. Другой причиной неэффективности натрийуретических пептидов считают снижение плотности рецепторов А- и В-типа на поверхности органов-мишеней и нарушение связи с гуанилатциклазой [8]. Существует еще версия об увеличении количества рецепторов С-типа, активация которых приводит к ферментативному разрушению ПНП и МНП нейтральной эндопептидазой [9]. Такая неоднозначность в гипотезах может быть связана с разными методологическими подходами: одни исследователи изучают плазму с помощью иммуноферментного анализа [10], другие используют блот-анализ миокарда [11], третьи — морфометрию гранул предсердных миоцитов [12]. Сочетание методов электронной микроскопии, иммуноцитохимии с количественным анализом разных типов гранул секреторных кардиомиоцитов (КМЦ) и контролем уровня АД позволяет объяснить процессы, происходящие в организме крыс при моделировании патологических состояний [13].

Одной из распространенных патологий сердечно-сосудистой системы является вазоренальная гипертензия, развивающаяся вследствие ишемического повреждения почек. Как правило, при естественном течении болезни и отсутствии соответствующего лечения около 70% больных погибают в течение ближайших 5 лет от осложнений (инсульт головного мозга, инфаркт миокарда, почечная недостаточность) [14–16]. Для моделирования вазоренальной гипертензии при изучении ее патогенеза используют перевязку почечной артерии [17, 18]. Ранее в наших работах на данной модели

[19] показано, что к 30-м суткам развивается стойкая артериальная гипертензия. При повышенном АД обнаружены снижение синтеза и увеличение выброса натрийуретических пептидов в предсердных миоцитах крыс в изучаемые сроки. Интерпретация полученных результатов может быть неоднозначна, так как существует предположение [20], что сами натрийуретические пептиды служат регуляторным звеном формирования гипертонической болезни. В связи с этим для понимания процессов патогенеза вазоренальной гипертензии необходимо исследование динамики изменений, происходящих в организме в более отдаленный период эксперимента (60 сут).

**Цель исследования** — изучить динамику процессов синтеза, накопления и выброса предсердного и мозгового натрийуретических пептидов крыс на 60-е сутки экспериментальной вазоренальной гипертензии с применением морфометрии гранул секреторных кардиомиоцитов.

**Материалы и методы.** Исследования проведены в соответствии с правилами лабораторной практики на 15 нелнейных крысах-самцах массой 180–220 г. Работа выполнена в полном соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.). Вазоренальную гипертензию изучали на двупочечной модели с перевязкой левой почечной артерии по Когану [21]. АД измеряли через хвостовую артерию инвазивным методом с помощью датчика давления MPX5050DP (Motorola, США). Полученный сигнал анализировали в программном комплексе PowerGraph V.2.0.

Электронно-микроскопический анализ образцов ткани левого желудочка и правого предсердия intactных и экспериментальных животных (на 60-е сутки после перевязки левой почечной артерии) проводили по стандартной методике [22]. Клеточную локализацию ПНП и МНП выявляли методом иммуноцитохимии на ультратонких срезах, заключенных в эпоксидные

смолы, используя поликлональные антитела к ПНП — Rabbit anti-Atrial Natriuretic Factor (1-28) (rat) (Peninsula Lab. Inc., Bachem, США) и МНП — Rabbit anti-Brain Natriuretic Peptide-32 (Rat) Serum (Peninsula Lab. Inc., Bachem, США). В качестве вторых антител использовали Protein-A/Gold (15 nm) (EM Grade, Electron Microscopy Sciences, США). Срезы контрастировали уранилацетатом, цитратом свинца и анализировали в электронном микроскопе Morgagni 268D (FEI, США). Количественный анализ двух типов гранул с пептидами в предсердных КМЦ (А-тип, «зрелые, запасающие», и В-тип, «растворяющиеся») выполняли подсчетом в полях зрения (38×38 мкм) [21, 23]. Проводили морфометрический анализ морфологических разновидностей митохондрий КМЦ правого предсердия и левого желудочка в полях зрения (38×38 мкм). По одной из основных классификаций [24] выделили три типа митохондрий: митохондрии в энергизированном состоянии (состояние физиологической нормы), ортодоксальные митохондрии (набухшее состояние, просветление матрикса и дезориентация крист) и вакуолизованные митохондрии (характерны крупные внутримитохондриальные вакуоли, которые содержат мембранные структуры, напоминающие миелиноподобные тела).

Исследование ткани левого желудочка на светооптическом уровне проводилось у интактных и у опытных крыс через 60 сут после перевязки левой почечной артерии. Образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин [24]. Приготовленные на микротоме SM 2000R (Leica, Австрия) срезы 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и изучали с помощью светового микроскопа Eclips 80i (Nikon, Япония) и программы NIS-Elements BR 4.00.02. При увеличении ×40 измеряли площади КМЦ, мкм<sup>2</sup>.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0 с применением критерия Манна–Уитни ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** В КМЦ экспериментальных животных выявлен ПНП- и МНП-иммунореактивный материал в гранулах обоих типов. Следует отметить, что все гранулы были помечены обоими антителами, т.е. содержали и ПНП, и МНП. Морфометрический анализ секреторных КМЦ правого предсердия на 60-е сутки после перевязки левой почечной артерии показал, что число гранул А- и В-типов, общее количество гранул статистически значимо не отличались от показателей интактных животных (рис. 1).

Уровень АД к 60-м суткам эксперимента статистически значимо не отличался от исходного значения (рис. 2).

Светооптическое изучение миокарда левого желудочка выявило гипертрофию КМЦ (рис. 3). Морфометрический анализ показал статистически значимое увеличение площади КМЦ на 61% по сравнению с интактными животными и на 6% — относительно 30-х суток эксперимента (рис. 4).

При электронно-микроскопическом анализе левого желудочка и правого предсердия экспериментальных животных обнаружены аналогичные мозаичные изменения КМЦ: в одних клетках ядра содержали ядрышко и эухроматин; в других клетках ядра были без ядрышек, отмечались инвагинации кариолеммы и гетерохроматин, перинуклеарное пространство определялось тотально расширенным (рис. 5). Во всех миоцитах на-

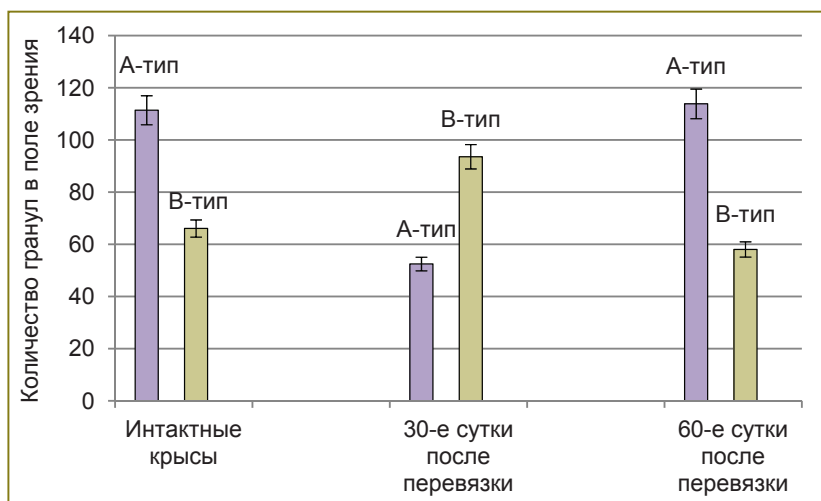


Рис. 1. Количественное распределение гранул с ПНП и МНП в течение 60 сут после перевязки левой почечной артерии у крыс (по тесту Манна–Уитни)

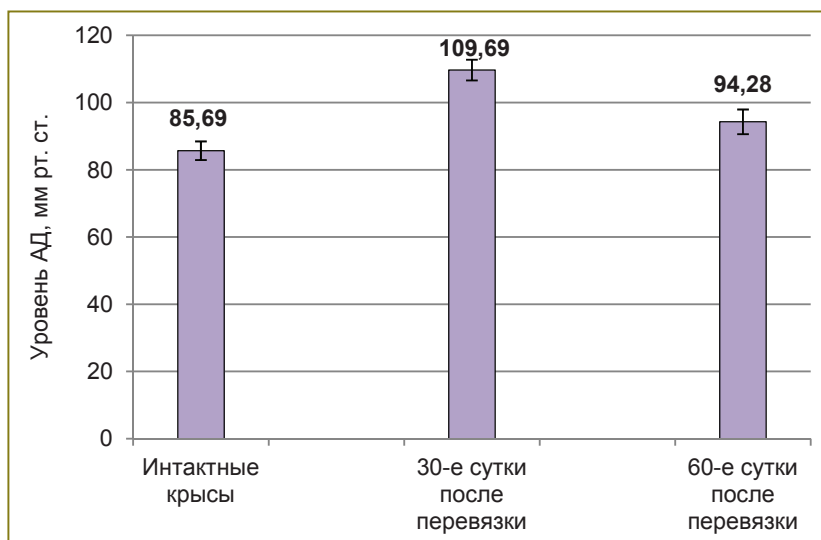
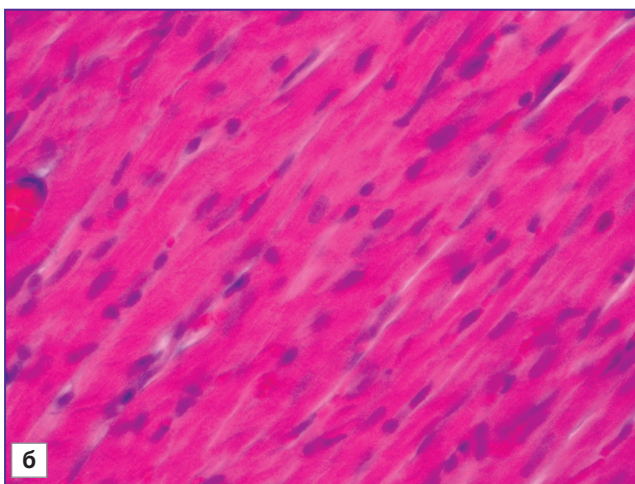
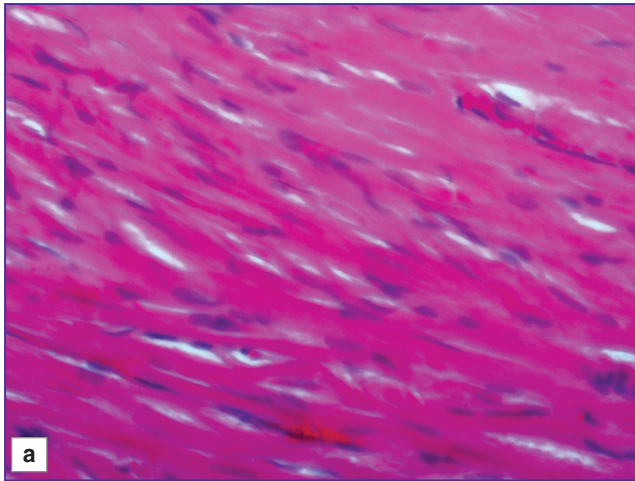
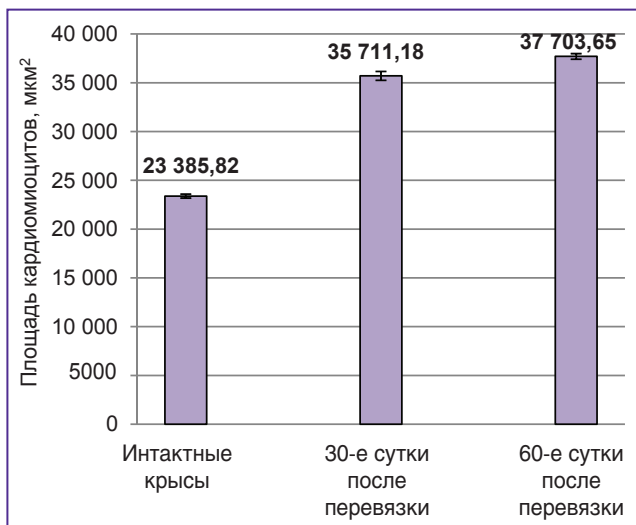


Рис. 2. Изменение среднего АД в течение 60 сут после перевязки левой почечной артерии у крыс (по тесту Манна–Уитни)

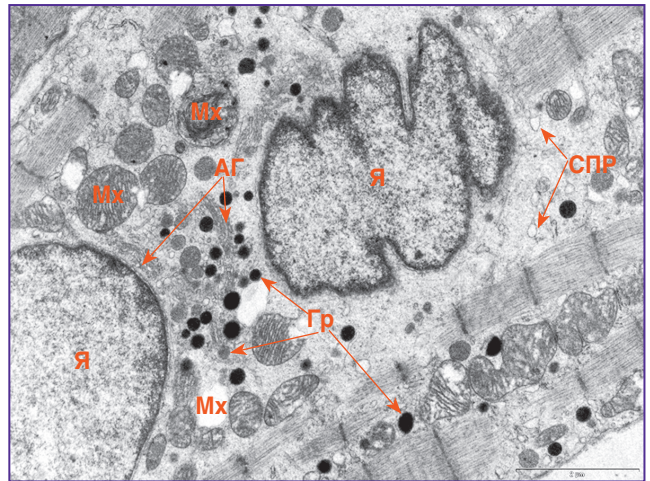




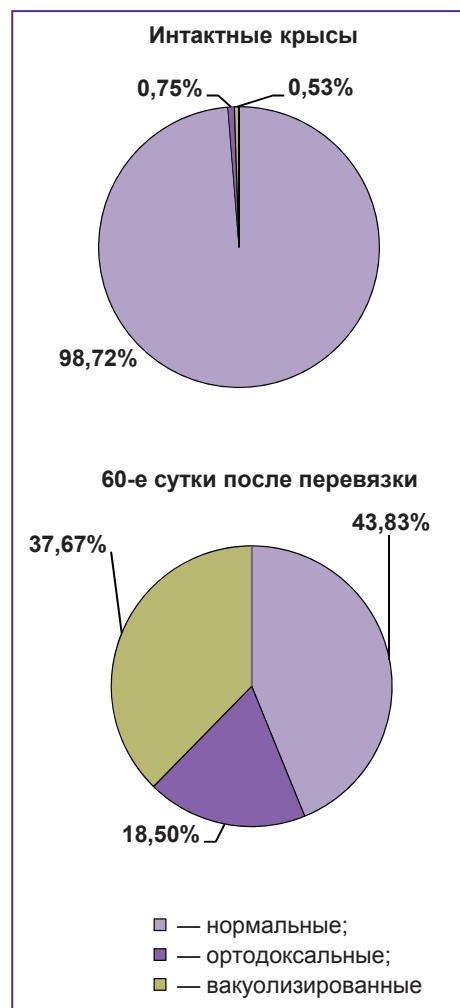
**Рис. 3.** Структура миокарда левого желудочка; ок.  $\times 10$ , об.  $\times 40$ ; окраска гематоксилин-эозин: а — у интактной крысы; б — у крысы через 60 сут после перевязки левой почечной артерии



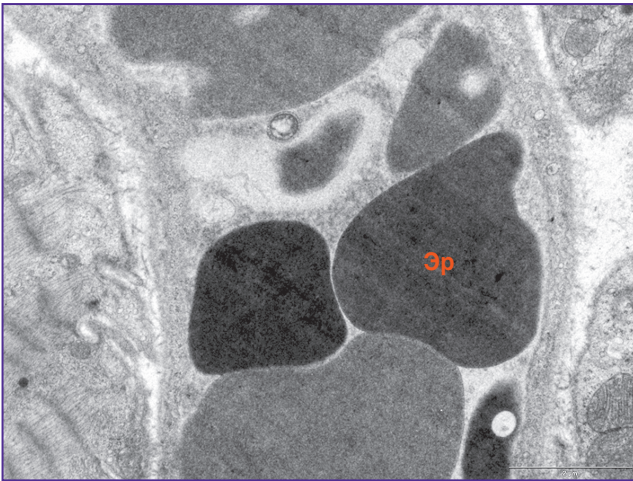
**Рис. 4.** Изменение площади кардиомиоцитов в течение 60 сут после перевязки левой почечной артерии у крыс (по тесту Манна–Уитни)



**Рис. 5.** Ультраструктура кардиомиоцита правого предсердия через 60 сут после перевязки левой почечной артерии: АГ — развитый аппарат Гольджи; Гр — гранулы; Мх — митохондрии; СПР — расширенный саркоплазматический ретикулум; Я — ядро;  $\times 8900$



**Рис. 6.** Изменение процентного содержания морфологических разновидностей митохондрий на 60-е сутки после перевязки левой почечной артерии



**Рис. 7.** Капилляр с агрегированными эритроцитами;  $\times 8900$ , Эр — эритроциты

блюдалось изменение структуры митохондрий: происходило снижение количества митохондрий в состоянии физиологической нормы почти вдвое; увеличение ортодоксальных форм митохондрий и вакуолизованных митохондрий (рис. 6).

Миофибриллы находились в состоянии релаксации. В отдельных КМЦ наблюдались зоны пересокращения миофибрилл. В большинстве миоцитов выявлено расширение цистерн саркоплазматического ретикулума. Комплекс Гольджи хорошо развит. Наблюдались гиперплазия и гипертрофия его компонентов, которые располагались не только около ядра, но и на периферии предсердных КМЦ (см. рис. 5). Обнаружены участки с потерей четкости сарколеммы и разрыхлением основного вещества базальной мембраны. Эти изменения сочетались с межклеточным отеком. Наблюдалось расхождение вставочных дисков.

В микроциркуляторном русле выявлены деструктивные изменения: происходило нарушение целостности эндотелиальной стенки и выход эритроцитов в интерстициальное пространство, в капиллярах встречались агрегированные эритроциты и тромбоциты, определялся перикапиллярный отек (рис. 7).

**Обсуждение.** Внутриклеточные механизмы синтеза, накопления и выведения натрийуретических пептидов исследованы весьма поверхностно из-за методических трудностей их идентификации и визуализации [25]. Применение количественного метода подсчета иммуномеченых гранул секреторных КМЦ, морфологических и физиологических методов дает наиболее полную информацию для изучения натрийуретических пептидов сердца. С учетом данных, полученных нами на 30-е сутки эксперимента [19], дальнейшее исследование позволяет выявить динамику изменений, происходящих в организме крыс в отдаленный период. Отсутствие достоверных различий числовых значений А- и В-типов гранул и уровня АД на 60-е сутки эксперимента по сравнению с интактной группой свидетельствовало о восстановлении данных параметров до исходных в исследуемый период.

На фоне этих результатов в КМЦ левого желудочка и правого предсердия выявлены выраженные деструктивные изменения. Из литературных источников [26] известно, что набухание митохондрий носит адаптивный характер. Однако оно способствует увеличению их функционирования до тех пор, пока сохранены пространственные взаимоотношения структурных элементов. Обнаруженное нами значительное набухание митохондрий свидетельствовало о нарушении эффективного функционирования — дезэнергизации. Наблюдаемые изменения митохондрий, сарколеммы и расширение цистерн саркоплазматического ретикулума являются общим признаком кальциевого повреждения КМЦ.

Исследования, проведенные нами ранее [19, 21], выявили быстрое выведение ПНП и МНП из клеток на 30-е сутки после перевязки левой почечной артерии на фоне повышенного АД и гипертрофии КМЦ (см. рис. 2). По данным J. Wang и соавт. [27], гипертрофия КМЦ связана с экспрессией ING3 (inhibitor of growth family, member 3), активация которого приводит к повышению плазменного уровня ПНП и МНП после пережатия брюшной аорты у крыс. Другими исследователями [20] отмечено, что гипертрофия КМЦ в левом желудочке, развивающаяся у 6-месячных крыс НИСАГ (крысы с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией) на фоне высокого АД, является компенсаторной реакцией на гемодинамические нарушения, обусловленные повышением периферического сопротивления.

По-видимому, натрийуретические пептиды способствовали наблюдаемому восстановлению уровня АД к 60-м суткам и таким образом являлись важным компонентом в цепи сложных компенсаторных реакций, направленных на сдерживание гипертензии. Защитные свойства пептидов были показаны в эксперименте на собаках с левожелудочковой недостаточностью, вызванной кардиостимуляцией: использование ингибитора нейтральной эндопептидазы и введение ПНП приводило к увеличению натрийуреза и образованию в почках циклического гуанозинмонофосфата [7]. В клинических исследованиях [28] выявлено, что внутривенное введение МНП снижает давление в легочной артерии, конечное диастолическое давление в левом желудочке и среднее АД.

Обнаруженное восстановление количества гранул с ПНП и МНП и давлением до исходного уровня на 60-е сутки экспериментальной вазоренальной гипертензии не совпадает с результатами, показывающими снижение содержания натрийуретических пептидов в предсердиях у больных с прогрессирующей артериальной гипертензией [29, 30]. Авторами работы [25] отмечено накопление большого количества зрелых гранул и заторможенное выведение таких пептидов у старых крыс-гипертоников линии НИСАГ на фоне сохраняющегося повышенного давления. По-видимому, эффективность или неэффективность натрийуретических пептидов, выступающих в роли регуляторного звена при формировании гипертонической болезни, зависит от генеза артериальной гипертензии. Использование нами ком-



плекса современных методов исследования позволило выявить положительное влияние ПНП и МНП на давление в отдаленном периоде (60-е сутки).

Таким образом, восстановление синтетической активности натрийуретических пептидов и возвращение АД к исходному уровню происходили на фоне напряженности системы внутриклеточной регуляции в условиях адаптации к вазоренальной гипертензии, о чем свидетельствуют выраженные ультраструктурные изменения кардиомиоцитов правого предсердия и левого желудочка и гемокапилляров.

**Заключение.** Проведенное исследование на уровне целостного организма с применением количественного анализа гранул предсердных кардиомиоцитов, содержащих предсердный и мозговой натрийуретические пептиды, позволяет сделать вывод, что в отдаленный период экспериментальной вазоренальной гипертензии (на 60-е сутки) предсердный и мозговой натрийуретические пептиды оказывают положительное влияние на уровень артериального давления, снижающегося до исходного за счет выброса изучаемых пептидов на 30-е сутки. Эффективность натрийуретических пептидов, выступающих в роли регуляторного звена при формировании гипертонической болезни, зависит от генеза артериальной гипертензии.

**Финансирование исследования.** Работа выполнена в рамках ведомственной НИР Минздрава России 2012–2016 гг. «Механизмы регуляции физиологических функций при экспериментальных состояниях организма».

**Конфликт интересов.** У авторов нет конфликта интересов.

## Литература

1. Baertschi A.J., Monnier D., Schmidt U., Levitan E.S., Fakan S., Roatti A. Acid prohormone sequence determines size, shape, and docking of secretory vesicles in atrial myocytes. *Circ Res* 2001; 89(3): E23–E29, <http://dx.doi.org/10.1161/hh1501.095715>.
2. Marei H.E. Fine structural and immunohistochemical localization of cardiac hormones (ANP) in right atrium and hypothalamus of the white rat. *Eur J Morphol* 2002; 40: 37–41, <http://dx.doi.org/10.1076/ejom.40.1.0037>.
3. Крылова М.И. Хромогранин А: иммуноцитохимическая локализация в секреторных гранулах кардиомиоцитов предсердия лягушки. *Цитология* 2007; 49(7): 538–543.
4. Рахчеева М.В., Бугрова М.Л., Мухина И.В., Жаберева А.С. Предсердный натрийуретический пептид и экспериментальная вазоренальная гипертензия у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2010; 4: 31–33.
5. de Bold A.J. Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Can J Pharmacol* 2011; 89: 527–531, <http://dx.doi.org/10.1139/y11-019>.
6. Ogawa T., de Bold A. The heart as an endocrine organ. *Endocr Connect* 2014; 3(2): R31–R44, <http://dx.doi.org/10.1530/EC-14-0012>.
7. Гуревич М.А., Мравян С.Р., Веселова Т.Е. Значение системы предсердных натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. *Кардиология* 2003; 9: 81–87.
8. Liu R.T., Xiao H.L., Guo H.L., Qui D.G., Yin H.H., Wang Z.R. Expression of A-type atrial natriuretic peptide receptor in the kidneys of renovascular hypertension rats and its implication. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 36(6): 776–778.
9. Irzmański R., Barylski M., Banach M., Piechota M., Kowalski J., Cierniewski C., Pawlicki L. The concentration of atrial and brain natriuretic peptide in patients with idiopathic hypertension. *Med Sci Monit* 2007; 13(10): CR449–CR456.
10. Saliba Y., Chouery E., Mégarbané A., Jabbour H., Farès N. Microalbuminuria versus brain natriuretic peptide in cardiac hypertrophy of hypertensive rats. *Physiol Res* 2010; 59(6): 871–880.
11. Sun Y., Deng T., Lu N., Yan M., Zheng X. B-type natriuretic peptide protects cardiomyocytes at reperfusion via mitochondrial calcium uniporter. *Biomed Pharmacother* 2010; 64(3): 170–176, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2009.09.024>.
12. Максимов В.Ф., Коростышевская И.М., Курганов С.А., Маркель А.Л., Руденко Н.С., Якобсон Г.С. Изменения миоэндокринных клеток правого предсердия у крыс при гипертензии и после снижения артериального давления. *Цитология* 2014; 56(10): 725–734.
13. Бугрова М.Л., Абросимов Д.А., Яковлева Е.И., Баскина О.С., Ермолин И.Л. Исследование предсердного натрийуретического пептида кардиомиоцитов в условиях отдаленного постреперфузионного периода в эксперименте. *Современные технологии в медицине* 2013; 5(4): 39–44.
14. Mussalo H. Cardiovascular autonomic regulation in patients with sustained hypertension of different etiology and severity. Doctoral dissertation. Kuopio University Publications; 2003.
15. Kawarada O., Yokoi Y., Morioka N., Takemoto K. Renal artery stenosis in cardio — and cerebrovascular disease: renal duplex ultrasonography as an initial screening examination. *Circ J* 2007; 71(12): 1942–1947, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.71.1942>.
16. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Ишемическая болезнь почек (атеросклеротическая рено-вазкулярная гипертензия) — клинический вариант распространенного атеросклероза и причина хронической почечной недостаточности. *Вестник РАМН* 2008; 11: 24–33.
17. Харин С.Н., Крандычева В.В. Методика сужения почечной артерии для моделирования реноваскулярной гипертензии у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2004; 7: 118–120.
18. Рахчеева М.В. Роль предсердного и мозгового натрийуретических пептидов в регуляции артериального давления при вазоренальной гипертензии у крыс. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М; 2009.
19. Рахчеева М.В., Бугрова М.Л., Мухина И.В., Жаберева А.С. Роль предсердного натрийуретического пептида в регуляции артериального давления при односторонней ишемии почки у крыс. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского* 2009; 6(1): 132–136.
20. Максимов В.Ф., Коростышевская И.М., Маркель А.Л., Филюшина Е.Е., Якобсон Г.С. Натрийуретические пептиды сердца и артериальная гипертензия: экспериментальное исследование. *Вестник РАМН* 2013; 1: 4–9.
21. Рахчеева М.В., Бугрова М.Л. Изменение соотно-

шения гранул А- и В-типов, содержащих предсердный и мозговой натрийуретические пептиды, в предсердных миоцитах крыс в условиях вазоренальной гипертензии. *Цитология* 2010; 8: 629–633.

22. Микроскопическая техника. Подред. Саркисова Д.С., Перова Ю.Л. М: Медицина; 1996; 544 с.

23. Бугрова М.Л., Яковлева Е.И., Абросимов Д.А. Взаимосвязь интенсивности синтеза, накопления и секреции предсердного натрийуретического пептида кардиомиоцитов с уровнем регуляции сердечного ритма у крыс в условиях раннего постреперфузионного периода. *Современные технологии в медицине* 2012; 3: 26–30.

24. Сударикова Ю.В., Бакеева Л.Е., Цыпленкова В.Г. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондриального кардиомиоцита человека при алкогольном поражении сердца. *Архив патологии* 1999; 2: 15–20.

25. Коростышевская И.М., Максимов В.Ф., Курганов С.А. Возможности ультраструктурной оценки секреторной активности предсердных кардиомиоцитов. *Цитология* 2013; 55(8): 539–547.

26. Сперелакис Н., Форбс М.С. Ультраструктура миокарда млекопитающих. В кн.: Физиология и патофизиология сердца. Том I. М: 1990; с. 15–64.

27. Wang J., Liu Z., Feng X., Gao S., Xu S., Liu P. Tumor suppressor gene ING3 induces cardiomyocyte hypertrophy via inhibition of AMPK and activation of p38 MAPK signaling. *Arch Biochem Biophys* 2014; 562: 22–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2014.08.007>.

28. Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С., Сидоренко Б.А. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2006; 1: 51–57.

29. Langenickel T., Pagel I., Höhnel K., Dietz R., Willenbrock R. Differential regulation of cardiac ANP and BNP mRNA in different stages of experimental heart failure. *Amer J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(5): H1500–H1506.

30. Vesely D.L. Discovery of new cardiovascular hormones for the treatment of congestive heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Targets* 2007; 7(1): 47–62, <http://dx.doi.org/10.2174/187152907780059128#sthash.aO3kug5A.dpuf>.

## References

1. Baertschi A.J., Monnier D., Schmidt U., Levitan E.S., Fakan S., Roatti A. Acid prohormone sequence determines size, shape, and docking of secretory vesicles in atrial myocytes. *Circ Res* 2001; 89(3): E23–E29, <http://dx.doi.org/10.1161/hh1501.095715>.

2. Marei H.E. Fine structural and immunohistochemical localization of cardiac hormones (ANP) in right atrium and hypothalamus of the white rat. *Eur J Morphol* 2002; 40: 37–41, <http://dx.doi.org/10.1076/ejom.40.1.0037>.

3. Krylova M.I. Chromogranin A: immunocytochemical localization in secretory granules of frog atrial cardiomyocytes. *Tsitologiya* 2007; 49(7): 538–543.

4. Rakhcheeva M.V., Bugrova M.L., Mukhina I.V., Zhabereva A.S. Atrial natriuretic peptide and experimental vasorenal hypertension in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 2010; 4: 31–33.

5. de Bold A.J. Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Can J Pharmacol* 2011; 89: 527–531, <http://dx.doi.org/10.1139/y11-019>.

6. Ogawa T., de Bold A. The heart as an endocrine organ. *Endocr Connect* 2014; 3(2): R31–R44, <http://dx.doi.org/10.1530/EC-14-0012>.

7. Gurevitch M.A., Mravyan S.R., Veselova T.E. Significance of the system of atrial natriuretic peptides in heart failure and hypertension. *Kardiologiya* 2003; 9: 81–87.

8. Liu R.T., Xiao H.L., Guo H.L., Qui D.G., Yin H.H., Wang Z.R. Expression of A-type atrial natriuretic peptide receptor in the kidneys of renovascular hypertension rats and its implication. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 36(6): 776–778.

9. Irzmański R., Barylski M., Banach M., Piechota M., Kowalski J., Cierniewski C., Pawlicki L. The concentration of atrial and brain natriuretic peptide in patients with idiopathic hypertension. *Med Sci Monit* 2007; 13(10): CR449–CR456.

10. Saliba Y., Chouery E., Mégarbané A., Jabbour H., Farès N. Microalbuminuria versus brain natriuretic peptide in cardiac hypertrophy of hypertensive rats. *Physiol Res* 2010; 59(6): 871–880.

11. Sun Y., Deng T., Lu N., Yan M., Zheng X. B-type natriuretic peptide protects cardiomyocytes at reperfusion via mitochondrial calcium uniporter. *Biomed Pharmacother* 2010; 64(3): 170–176, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2009.09.024>.

12. Maksimov V.F., Korostyshevskaya I.M., Kurganov S.A., Markel A.L., Rudenko N.S., Jakobson G.S. Changes of right atrial myoendocrine cells during hypertension and after arterial pressure decrease. *Tsitologiya* 2014; 56(10): 725–734.

13. Bugrova M.L., Abrosimov D.A., Yakovleva E.I., Baskina O.S., Ermolin I.L. The study on atrial natriuretic peptide of cardiomyocytes in a remote postperfusion period in experiment. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2013; 5(4): 39–44.

14. Mussalo H. *Cardiovascular autonomic regulation in patients with sustained hypertension of different etiology and severity*. Doctoral dissertation. Kuopio University Publications; 2003.

15. Kawarada O., Yokoi Y., Morioka N., Takemoto K. Renal artery stenosis in cardio- and cerebrovascular disease: renal duplex ultrasonography as an initial screening examination. *Circ J* 2007; 71(12): 1942–1947, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.71.1942>.

16. Mukhin N.A., Fomin V.V., Moiseev S.V., et al. Ischemic renal disease (atherosclerotic renovascular hypertension), a clinical variant of disseminated atherosclerosis and a cause of chronic renal insufficiency. *Vestnik RAMN* 2008; 11: 24–33.

17. Kharin S.N., Krandycheva V.V. Renal artery stenosis technique to model renovascular hypertension in rats. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny* 2004; 7: 118–120.

18. Rakhcheeva M.V. *Role of predserdnogo i mozgovogo natriureticheskikh peptidov v regulyatsii arterial'nogo davleniya pri vazorenal'noy gipertenzii u krysa*. Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk [The role of atrial and brain natriuretic peptides in arterial pressure regulation in renovascular hypertension in rats. Abstract for the Dissertation of Candidate of Biological Sciences]. Moscow; 2009.

19. Rakhcheeva M.V., Bugrova M.L., Mukhina I.V., Zhabereva A.S. The role of atrial natriuretic peptide in regulation of arterial pressure in two kidney one renal artery ligation in rats. *Vestnik Nizhegorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo* 2009; 6(1): 132–136.

20. Maksimov V.F., Korostyshevskaya I.M., Markel A.L., Filyushina E.E., Jakobson G.S. Cardiac natriuretic peptides

and hypertension: experimental study. *Vestnik RAMN* 2013; 1: 4–9.

**21.** Rakhcheeva M.V., Bugrova M.L. Reproportion of A- and B-type granules containing atrial and brain natriuretic peptides in rat atrial myocytes under renovascular hypertension. *Tsitologiya* 2010; 8: 629–633.

**22.** *Mikroskopicheskaya tekhnika* [Microscopy technique]. Pod red. Sarkisova D.S., Perova Yu.L. [Sarkisov D.S., Perov Yu.L. (editors)]. Moscow: Meditsina; 1996; 544 p.

**23.** Bugrova M.L., Yakovleva E.I., Abrosimov D.A. The relationship of synthesis intensity, accumulation and secretion of natriuretic peptide of atrial myocytes with cardiac rhythm regulation in rats in early postperfusion period. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2012; 3: 26–30.

**24.** Sudarikova Yu.V., Bakeeva L.E., Tsyplenkova V.G. Energy dependent alterations of human cardiomyocytes mitochondria ultrastructure in alcoholic heart disease. *Arhiv patologii* 1999; 2: 15–20.

**25.** Korostyshevskaya I.M., Maksimov V.F., Kurganov S.A. Ultrastructural estimation facilities of atrial cardiomyocyte secretory activity. *Tsitologiya* 2013; 55(8): 539–547.

**26.** Sperelakis N., Forbs M.S. Ul'trastruktura miokarda mlekopitayushchikh. V kn.: *Fiziologiya i patofiziologiya serdtsa*. Tom I [Mammalian myocardial ultrastructure. In: Cardiac physiology and pathophysiology. Vol. I]. Moscow; 1990; p. 15–64.

**27.** Wang J., Liu Z., Feng X., Gao S., Xu S., Liu P. Tumor suppressor gene ING3 induces cardiomyocyte hypertrophy via inhibition of AMPK and activation of p38 MAPK signaling. *Arch Biochem Biophys* 2014; 562: 22–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2014.08.007>.

**28.** Bugrimova M.A., Savina N.M., Vanieva O.S., Sidorenko B.A. Brain natriuretic peptide as marker and factor of prognosis in chronic heart failure. *Kardiologiya* 2006; 1: 51–57.

**29.** Langenickel T., Pagel I., Höhnel K., Dietz R., Willenbrock R. Differential regulation of cardiac ANP and BNP mRNA in different stages of experimental heart failure. *Amer J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(5): H1500–H1506.

**30.** Vesely D.L. Discovery of new cardiovascular hormones for the treatment of congestive heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Targets* 2007; 7(1): 47–62, <http://dx.doi.org/10.2174/187152907780059128#sthash.aO3kug5A.dpuf>.