

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНТЕНСИВНОСТИ СИНТЕЗА, НАКОПЛЕНИЯ И СЕКРЕЦИИ ПРЕДСЕРДНОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА КАРДИОМИОЦИТОВ С УРОВНЕМ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У КРЫС В УСЛОВИЯХ РАННЕГО ПОСТРЕПЕРФУЗИОННОГО ПЕРИОДА

УДК 612.018:591.41:616.12.001.6-008.31

Поступила 3.04.2012 г.



М.Л. Бугрова, к.б.н., доцент, зав. отделом электронной микроскопии ЦНИЛ НИИ ПФМ¹;

Е.И. Яковлева, к.б.н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии ЦНИЛ НИИ ПФМ¹;

Д.А. Абросимов, студент биологического факультета²

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

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского —

Национальный исследовательский университет, Н. Новгород, 603950, проспект Гагарина, 23

Цель исследования — оценить взаимосвязь интенсивности процессов синтеза, накопления и секреции предсердного натрийуретического пептида (ANP) предсердных миоцитов с уровнем регуляции сердечной деятельности у крыс в условиях раннего постреперфузионного периода.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 25 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–250 г. Тотальную ишемию (10 мин) моделировали путем пережатия сердечно-сосудистого пучка по методу В.Г. Корпачева. Уровень регуляции сердечной деятельности в постреперфузионном периоде определяли по показателям вариабельности сердечного ритма. Интенсивность процессов синтеза, накопления и секреции ANP оценивали с применением морфометрического анализа гранул предсердных миоцитов, содержащих иммунореактивную метку.

Заключение. В первые минуты постреперфузионного периода кратковременное повышение артериального давления и активация симпатоадреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем не оказывают влияния на синтез и секрецию ANP в миоцитах правого предсердия. На 60-й минуте в условиях функционирования сердца на интракардиальном уровне выявлена высокая интенсивность процессов синтеза, накопления и секреции ANP в предсердных миоцитах, обусловленная, по-видимому, стимулирующим воздействием гипоксических, ишемических и реперфузионных факторов в этот период.

Ключевые слова: предсердный натрийуретический пептид (ANP), регуляция сердечного ритма, вариабельность сердечного ритма, ранний постреперфузионный период.

English

The relationship of synthesis intensity, accumulation and secretion of natriuretic atrial peptide of cardiac myocytes with cardiac rhythm regulation in rats in early postperfusion period

M.L. Bugrova, PhD, Associate professor, Head of the Electron Microscopy Department,

Central Scientific Research laboratory, Scientific Research Institute of Applied Fundamental Medicine¹;

E.I. Yakovleva, PhD, Senior Research Worker, the Electron Microscopy Department,

Central Scientific Research laboratory, Scientific Research Institute of Applied Fundamental Medicine¹;

D.A. Abrosimov, Student, the Biological Faculty²

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

²Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky — National Research University, Gagarin Avenue, 23, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

Для контактов: Бугрова Марина Леонидовна, тел. раб. 8(831)465-41-92, тел. моб. +7 903-849-12-38; e-mail: marysmir@mail.ru

The aim of the investigation is to assess the relationship of the intensity of synthesis processes, accumulation and secretion of atrial natriuretic peptide (ANP) of atrial myocytes with cardiac rhythm regulation in rats in early postperfusion period.

Materials and methods. The experiments were carried out on 25 white nonlinear male rats of 200–250 g. Total ischemia (10 min) was simulated by the compression of cardiovascular bunch according to V.G. Korpachev technique. The cardiac regulation level in post-perfusion period was determined by the cardiac rhythm variability indices. The intensity of synthesis processes, accumulation and secretion of ANP was estimated using morphometric analysis of immunoreactive labelled granules of atrial myocytes.

Conclusion. Short-term increase of arterial pressure and the activation of sympathoadrenal, pituitary-adrenal and rennin-angiotensin systems have no effect on ANP synthesis and secretion in right atrial myocytes in the first moments of postperfusion period. On the 60th minute of cardiac functioning on intracardial level, there was found high intensity of synthesis processes, accumulation and secretion of ANP in atrial myocytes due to stimulating effect of hypoxic and ischemic factors in this period.

Key words: atrial natriuretic peptide (ANP), cardiac rhythm regulation, cardiac rhythm variability, early postperfusion period.

Система натрийуретических пептидов является одним из регуляторов сердечно-сосудистого гомеостаза, способным снижать уровень артериального давления (АД) [1]. Большинство из этих пептидов вырабатываются в секреторных кардиомиоцитах (КМЦ) и вызывают гипотензию благодаря своему диуретическому, натрийуретическому и вазодилататорному действию. Кроме того, они способны снижать концентрацию ренина и альдостерона в крови и обладают противовоспалительным и кардиопротекторным свойствами [2]. Внутриклеточный механизм их действия в органах-мишенях осуществляется за счет циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), образующегося вследствие активации мембраносвязанной гуанилатциклазы, находящейся в связи с А- и В-рецепторами пептидов. В последнее время натрийуретические пептиды используются в клинике для диагностики осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях. Более того, их синтетические аналоги применяются в качестве лекарственных средств [1]. Среди известных пептидов выделяют предсердный натрийуретический пептид (ANP), обладающий наиболее высокой активностью и синтезируемый преимущественно в гранулах секреторных миоцитов правого предсердия. Интенсивность синтеза и секреции ANP можно оценить по соотношению и количеству гранул разных типов: гранулы А-типа («зрелые»), имеющие четко очерченную мембрану и осмиофильное содержимое, и гранулы В-типа («растворяющиеся») с «размытой» периферией и менее электроплотным содержимым [3, 4].

Одним из неинвазивных физиологических методов оценки баланса регуляторных систем организма в норме, при патологии и при прогнозировании исхода критических состояний является анализ variability сердечного ритма (BCP) [5]. Регуляция сердечного ритма может осуществляться на различных уровнях: интракардиальном, на уровне рефлексов вегетативной нервной системы (ВНС) или центральной нервной системы (ЦНС). Высший уровень управления может воздействовать как нейронально, через ВНС, так и гуморально, посредством выброса в кровь катехоламинов и других гормонов [6]. Изменение показателей BCP отражает вклад различных уровней регуляции в работу сердца [7]. Применение комплекса физиологических и морфологических методов позволяет раскрыть взаимосвязь различных регуляторных процессов, протекающих в организме, как в норме, так и при патологических состояниях.

Цель исследования — оценить взаимосвязь интенсивности процессов синтеза, накопления и секреции предсердного натрийуретического пептида (ANP) предсердных миоцитов с уровнем регуляции сердечной деятельности у крыс в условиях раннего постреперфузионного периода после 10-минутной остановки кровообращения, с применением анализа variability сердечного ритма и морфометрии гранул секреторных кардиомиоцитов.

Материалы и методы. Эксперименты проведены в соответствии с правилами лабораторной практики на 25 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–250 г. При проведении исследований неукоснительно соблюдались этические принципы, установленные 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.). Тотальную ишемию (10 мин) моделировали путем пережатия сердечно-сосудистого пучка по методу В.Г. Корпачева [8]. Запись ЭКГ осуществляли с помощью прибора «Полиспектр-12» («Нейрософт», Иваново) у интактных животных в первые минуты и на 60-й минуте постреперфузионного периода (ПРП). Физиологическое состояние животных оценивалось с помощью анализа BCP, при этом использовались следующие показатели: средний кардиоинтервал (RRcp), стандартное отклонение временного ряда кардиоинтервалов (SDNN), коэффициент вариации (CV); показатели спектрального анализа (по Фурье) в нормализованных единицах (н.е.): общая мощность спектра (TP), мощность низкочастотных (LF и VLF) и высокочастотных диапазонов (HF). Оценку нелинейных параметров BCP производили методом построения на фазовой плоскости графика вращения интервалов R–R (хаос-граммы). Геометрический анализ циклов нелинейных волн выполнялся при помощи построения гистограммы рейтинга хаос-теста по методу А.П. Гаврилушкина [9], где показатели N2, N3, и N4–6 отражали количество волн с соответствующим числом точек в них. Полученные данные обрабатывались в программе Statistica 6.0 с применением критериев Фридмана и Вилкоксона ($p < 0,05$).

Электронно-микроскопический анализ образцов ткани правого предсердия интактных и экспериментальных животных (первые минуты и 60-я минута ПРП) проводили по стандартной методике [10]. Материал фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на

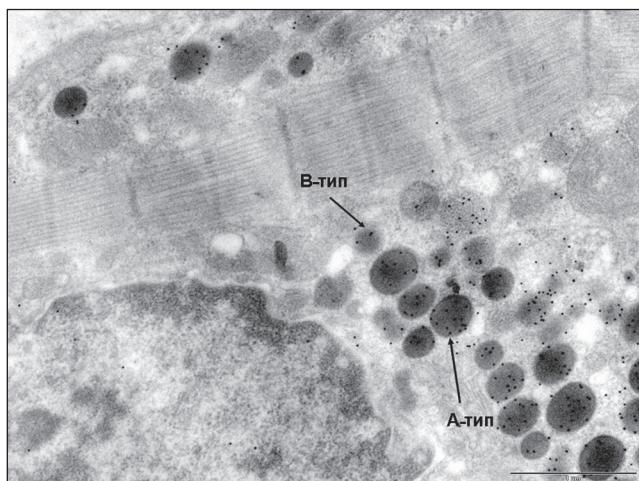


Рис. 1. Иммуноцитохимическое выявление предсердного натрийуретического пептида в гранулах кардиомиоцитов правого предсердия крысы; $\times 18000$

фосфатном буфере ($\text{pH}=7,4$) и в 1% растворе OsO_4 с последующей заливкой в смесь Эпона с Аралдитом. Клеточную локализацию ANP выявляли на ультратонких срезах с помощью иммуноцитохимических реакций, для которых использовали поликлональные антитела к ANP Rabbit anti-Atrial Natriuretic Factor (1-28) (rat) (ф. Peninsula Laboratories, LLC, Bachem, США) и вторые антитела Protein-A/Gold (15 nm) (ф. EM Grade, Electron Microscopy Sciences, США) [4]. После проведения реакций срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе Morgagni 268D (ф. FEI, Нидерланды). Гранулы А и В с пептидом в КМЦ считали в полях зрения ($38 \times 38 \text{ мкм}^2$) (рис. 1). Результаты оценивали с помощью критерия Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. В первые минуты ПРП увеличение низкочастотной компоненты LF, высокочастотной HF и общей мощности спектра TP свидетельствовало об активации симпатoadреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем (табл. 1). В.А. Неговский и соавт. [11] характеризовали такое явление как гипердинамическое состояние функций сердечно-сосудистой системы. Гипердинамия миокарда способствует прогрессированию повреждения клеток миокарда, но в то же время оказывается полезной для организма в целом, так как приводит гемодинамику в соответствие с его потребностями [12].

Электронно-микроскопический анализ ткани правого предсердия экспериментальных животных в первые минуты ПРП выявил компенсаторно-приспособительные реакции миокарда: небольшое расширение саркоплазматического ретикулума (СПР), гиперплазию митохондрий, единичные расхождения вставочных дисков (рис. 2). При этом количество А- и В-типов гранул с ANP-иммунореактивным материалом статистически значимо не отличалось от данных интактной серии (табл. 2). Полученные результаты противоречили общепризнанному мнению о мгновенном выбросе ANP в ответ на стимуляцию барорецепторов при кратковременном повышении АД и/или в ответ на активацию

Таблица 1.

Показатели вариабельности сердечного ритма у крыс в раннем постреперфузионном периоде ($M \pm m$)

Показатели	Исходные данные	ПРП	
		Первые минуты	60-я минута
RR _{ср} , мс	157,24±6,46	245,07±7,59*	182,30±8,25*
CV, %	3,24±0,30	3,13±0,20	1,19±0,10*
SDNN, мс	5,16±1,12	6,62±0,11*	2,20±0,31*
HF, н.е.	4,32±0,41	6,22±0,33*	4,50±0,67
LF, н.е.	3,86±1,04	6,68±1,07*	3,87±0,84
VLF, н.е.	5,47±1,18	5,25±0,57	3,74±0,24*
TP, н.е.	6,15±1,01	7,49±0,14*	4,83±0,21*
N2	11,40±2,45	13,20±1,06	18,60±3,05*
N3	19,40±4,17	20,20±3,21	46,00±7,12*
N4–6	46,20±5,11	32,60±3,87*	27,20±2,36*

* — статистически значимые различия значений относительно исходных, $p < 0,05$.

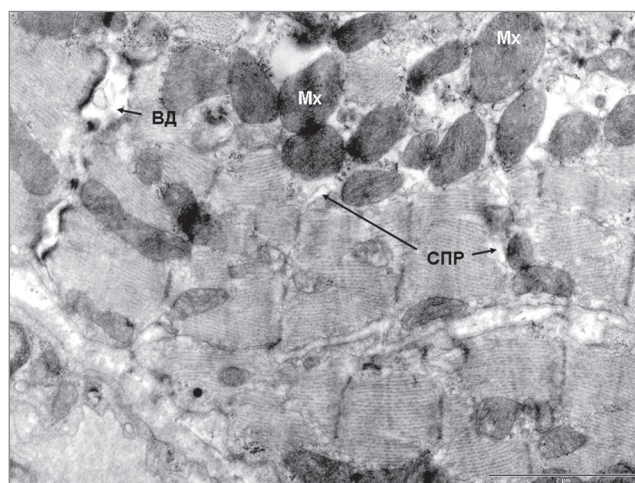


Рис. 2. Ультраструктура кардиомиоцитов правого предсердия крысы в первые минуты постреперфузионного периода: ВД — вставочный диск; Мх — митохондрии; СПР — саркоплазматический ретикулум; $\times 11000$

Таблица 2

Изменение соотношения гранул типов А и В, содержащих ANP, в предсердных миоцитах крыс в раннем постреперфузионном периоде, количество гранул в поле зрения ($M \pm \sigma$)

Группы	Гранулы А-типа	Гранулы В-типа	Общее число гранул
Интактные животные	65,75±19,49	38,90±19,63	104,65±33,41
Начало ПРП	67,24±33,69 $p=0,534682$	43,76±20,97 $p=0,457278$	111,00±53,61 $p=0,875645$
60-я минута ПРП	85,64±20,78* $p=0,004301$	56,48±17,00* $p=0,001499$	142,12±36,53* $p=0,002569$

* — статистически значимые различия значений относительно интактных животных, $p < 0,05$.

симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, которая была выявлена нами при анализе показателей ВСР в этот период (см. табл. 1). Мож-

но предположить, что вышеописанные воздействия оказывают отсроченный эффект на пептиды, локализованные в гранулах кардиомиоцитов. ANP был обнаружен не только в правом предсердии, но и в тучных клетках перикарда, в перитонеальной полости крысы [2], в периферической ткани легких, в респираторном эпителии и в легочных венах [13]. По-видимому, ANP из вышеуказанных источников мог выбрасываться в системный кровоток в ответ на кратковременное повышение АД и участвовать в его снижении до исходного уровня и стабилизации, показанных нами ранее [14].

К 60-й минуте ПРП нарастала ригидность ритма: отмечены низкие показатели коэффициента вариации (CV) и стандартного отклонения (SDNN), снижение суммарной мощности спектра (TP) и мощности низкочастотных волн (VLF) (см. табл. 1). Это свидетельствовало о децентрализации вегетативной регуляции вследствие, вероятно, гипоксических изменений функции лимбико-ретикулярных структур. Увеличение количества нелинейных волн с упрощенной геометрией (N2 и N3) и в то же время уменьшение количества волн с числом точек N4–6 в этот период отражало снижение восприимчивости сердца к нервным влияниям и переход на интракардиальный уровень регуляции [15].

Электронно-микроскопический анализ ткани правого предсердия экспериментальных животных выявил гетерогенность КМЦ, связанную, по мнению авторов [16], с неодинаковым исходным состоянием клеток во время действия повреждающего фактора. Одни КМЦ практически не отличались от интактных (рис. 3, а), в других клетках наблюдались дистрофические изменения: нарушение структуры и расхождение вставочных дисков, зоны лизиса органелл (рис. 3, б). Наблюдавшаяся морфологическая картина имела преимущественно компенсаторно-приспособительный характер [16].

Морфометрический анализ показал увеличение числа А- и В-типов гранул и их общего количества к 60-й минуте ПРП (см. табл. 2), что свидетельствовало об интенсивном синтезе, накоплении и секреции ANP в этот период. Доказано стимулирующее действие гипоксии и ишемии на выброс ANP [17]. Транскрипция ANP при гипоксии возрастает посредством активации фактора HIF (hypoxia inducible factors) [18]. A.J. de Bold [1] выявил Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы SK4, локализованные на СПР, стимуляция которых приводит к увеличению синтеза ANP и формированию гранул. По-видимому, кальций, активно захватываемый в цистерны СПР в этот период, может дополнительно стимулировать образование ANP. Из экспериментальных данных известно, что АД к этому времени стабилизируется [14], поэтому не может влиять на интенсивность синтеза и секреции ANP. Отсутствие реакции сердца на внешние воздействия нейрогуморальных факторов, выявленное нами методами анализа ВСР на 60-й минуте ПРП, возможно, исключает влияние этих факторов на активацию синтеза и секреции ANP.

Заключение. В первые минуты постреперфузионного периода кратковременное повышение АД и активация симпатoadреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем, выявленная в

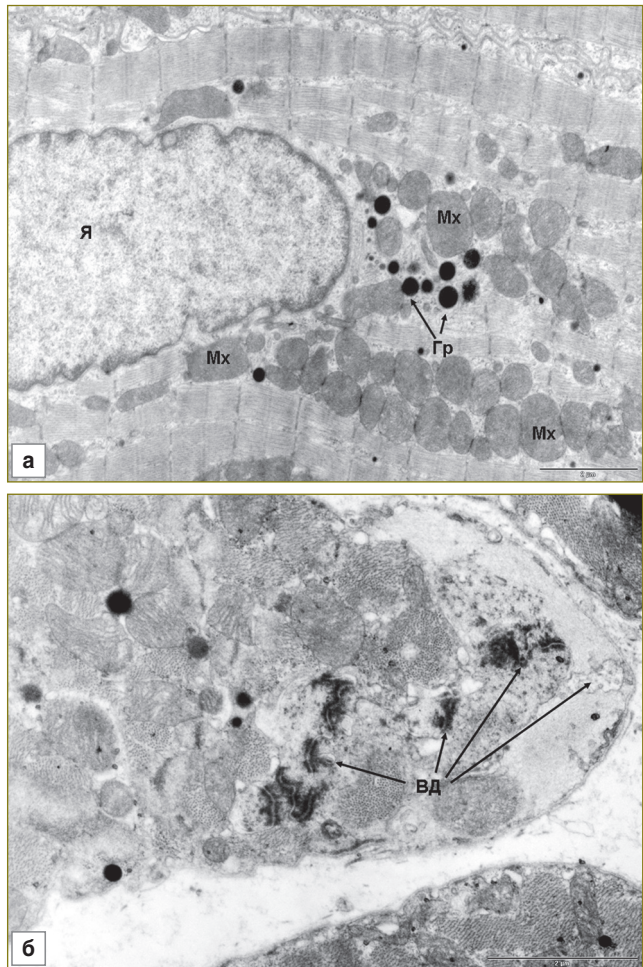


Рис. 3. Ультраструктура кардиомиоцита правого предсердия крысы на 60-й минуте постреперфузионного периода: а — практически не измененного ($\times 7100$), б — с выраженными изменениями ($\times 11000$). ВД — вставочный диск; Я — ядро; Мх — митохондрии; Гр — гранулы

результате анализа показателей variability сердечного ритма, не оказывают влияния на синтез и секрецию ANP в кардиомиоцитах правого предсердия.

На 60-й минуте при отсутствии внешних нейрогуморальных факторов и функционировании сердца на интракардиальном уровне по показателям анализа variability сердечного ритма наблюдается высокая интенсивность процессов синтеза, накопления и секреции ANP в предсердных КМЦ. Это, по-видимому, связано со стимулирующим воздействием гипоксических, ишемических и реперфузионных факторов в этот период.

Литература

1. de Bold A.J. Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Can J Pharmacol* 2011; 89: 527–531.
2. Мартынова М.Г., Накацева Е.В., Емельянова М.И. и др. Иммунолокализация предсердного натрийуретического пептида в тучных клетках перикарда крысы и человека. *Цитология* 2008; 50(3): 237–242.
3. Mifune H., Suzuki S., Noda Y. et al. Fine structure of atrial natriuretic peptide (ANP) — granules in the atrial cardiocytes in the pig, cattle and horse. *J Vet Med Sci* 1991; 53: 561–568.

4. Рахчеева М.В., Бугрова М.Л. Изменение соотношения гранул А- и В-типов, содержащих предсердный и мозговой натрий-уретические пептиды, в предсердных миоцитах крыс в условиях вазоренальной гипертензии. *Цитология* 2010; 8: 629–633.
5. Buccelletti F., Bocci M.G., Gilardi E. et al. Linear and non-linear heart rate variability indexes in clinical practice. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2012; Article ID 219080; doi: 10.1155/2012/219080.
6. Леви М.Н., Мартин П.Ю. Нейрогуморальная регуляция работы сердца. В кн.: Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Сперелакиса Н. М.: Медицина; 1988; с. 64–90.
7. Бугрова М.Л. Особенности регуляции сердечного ритма в постреперфузионном периоде. Дис. ... канд. биол. наук. Н. Новгород; 2005.
8. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Телль Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 1982; 3: 78–80.
9. Гаврилушкин А.П., Киселев С.В., Медведев А.П. и др. Геометрический анализ нелинейных хаотических колебаний в оценке variabilityности ритма сердца. Н. Новгород; 2001.
10. Микроскопическая техника. Под ред. Саркисова Д.С., Перова Ю.Л. М.: Медицина; 1996; 544 с.
11. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина; 1987; 480 с.
12. Бурцев С.П., Иванов А.И., Иванова Т.И., Колосков Ю.Б. Влияние ишемии и постишемической реперфузии на некоторые механизмы регуляции, ритмогенез и сократительную функцию сердца у крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 1991; 1: 13–15.
13. Kuhn M. Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *Br J Pharmacol* 2012 Jan 5. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01827.x.
14. Мухина И.В., Куликов Р.С., Яковлева Е.И., Андреева Н.Н., Проданец Н.Н., Снопова Л.Б., Бугрова М.Л. Особенности структурно-функциональной перестройки магистральных артериальных сосудов в отдаленном постреанимационном периоде. *Общая реаниматология* 2007; 2: 8–13.
15. Хитров Н.К. Изоляция от нервных влияний как механизм приспособления биологических систем в патологии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1998; 6: 8–14.
16. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина; 1987; 448 с.
17. Fujii Y., Ishino K., Tomii T. et al. Atrionatriuretic peptide improves left ventricular function after myocardial global ischemia-reperfusion in hypoxic hearts. *Artif Organs*. 2011 Nov 1. doi: 10.1111/j.1525-1594.2011.01358.x.
18. Arjamaa O., Nikinmaa M. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011; 3(3): 191–201.
2. Martynova M.G., Nakatseva E.V., Emel'yanova M.I. et al. *Tsitologiya — Cytology* 2008; 50(3): 237–242.
3. Mifune H., Suzuki S., Noda Y. et al. Fine structure of atrial natriuretic peptide (ANP) — granules in the atrial cardiocytes in the pig, cattle and horse. *J Vet Med Sci* 1991; 53: 561–568.
4. Rakhcheeva M.V., Bugrova M.L. *Tsitologiya — Cytology* 2010; 8: 629–633.
5. Buccelletti F., Bocci M.G., Gilardi E. et al. Linear and non-linear heart rate variability indexes in clinical practice. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2012; Article ID 219080; doi: 10.1155/2012/219080.
6. Levi M.N., Martin P.Yu. Neyrogumoral'naya regulyatsiya raboty serdtsa. V kn.: *Fiziologiya i patofiziologiya serdtsa* [Neurohumoral regulation of cardiac work. In: Cardiac physiology and pathophysiology]. Pod red. Sperelakisa N. [Sperelakis N. (editor)]. Moscow: Meditsina; 1988, p. 64–90.
7. Bugrova M.L. Osobennosti regulyatsii serdechnogo ritma v postreperfuzionnom periode. Dis. ... kand. biol. nauk [The peculiarities of cardiac rhythm regulation in postperfusion period. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Biological Science]. Nizhny Novgorod; 2005.
8. Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tell' L.Z. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya — Pathological Physiology and Experimental Therapy* 1982; 3: 78–80.
9. Gavrilushkin A.P., Kiselev S.V., Medvedev A.P. et al. *Geometricheskii analiz nelineynykh khaoticheskikh kolebaniy v otsenke variabel'nosti ritma serdtsa* [Geometric analysis of nonlinear chaotic oscillations in the assessment of cardiac rhythm variability]. Nizhny Novgorod; 2001.
10. *Mikroskopicheskaya tekhnika* [Microscopic equipment]. Pod red. Sarkisova D.S., Perova Yu.L. [Sarkisova D.S., Perova Yu.L. (editors)]. Moscow: Meditsina; 1996; 544 p.
11. Negovskiy V.A., Gurvich A.M., Zolotokrylina E.S. *Postreanimatsionnaya bolezni'* [Postresuscitation disease]. Moscow: Meditsina; 1987; 480 p.
12. Burtsev S.P., Ivanov A.I., Ivanova T.I., Koloskov Yu.B. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya — Pathological Physiology and Experimental Therapy* 1991; 1: 13–15.
13. Kuhn M. Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *Br J Pharmacol* 2012 Jan 5. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01827.x.
14. Mukhina I.V., Kulikov R.S., Yakovleva E.I., Andreeva N.N., Prodanets N.N., Snopova L.B., Bugrova M.L. *Obshchaya reanimatologiya — General Resuscitation* 2007; 2: 8–13.
15. Khitrov N.K. *Bull Eksp Biol Med — Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1998; 6: 8–14.
16. Sarkisov D.S. *Strukturnye osnovy adaptatsii i kompensatsii narushennykh funktsiy* [Structural elements of adaptation and compensation of impaired functions]. Moscow: Meditsina; 1987; 448 p.
17. Fujii Y., Ishino K., Tomii T. et al. Atrionatriuretic peptide improves left ventricular function after myocardial global ischemia-reperfusion in hypoxic hearts. *Artif Organs* 2011 Nov 1. doi: 10.1111/j.1525-1594.2011.01358.x.
18. Arjamaa O., Nikinmaa M. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011; 3(3): 191–201.

References

1. de Bold A.J. Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Can J Pharmacol* 2011; 89: 527–531.