

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА ПРЕДСЕРДНЫЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД В ИЗОЛИРОВАННОМ ПО ЛАНГЕНДОРФУ СЕРДЦЕ КРЫСЫ

УДК 612.17.001.5:615.015

Поступила 26.02.2014 г.



М.Л. Бугрова, к.б.н., доцент, зав. отделом электронной микроскопии ЦНИЛ¹;

Е.Е. Харьковская, аспирант кафедры нейродинамики и нейробиологии биологического факультета²;

Е.И. Яковлева, к.б.н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии ЦНИЛ¹

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

Предсердный натрийуретический пептид (ПНП), участвующий в поддержании водно-солевого баланса в организме, играет определенную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние лекарственных препаратов на его метаболизм исследовано недостаточно. В кардиологии широкое применение получил Мексидол — антигипоксанта метаболитического типа действия, оказывающий кардиопротекторный эффект. Анализ воздействия Мексидола на ПНП проведен впервые.

Цель исследования — изучить влияние Мексидола на интенсивность процессов накопления и выброса предсердного натрийуретического пептида кардиомиоцитов в изолированном перфузированном сердце крысы.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на изолированных сердцах 15 крыс-самцов линии Wistar, перфузируемых по Лангендорфу раствором Кребса–Хензелейта с введением Мексидола. Интенсивность процессов накопления и выброса ПНП оценивали количественным анализом иммуномеченых гранул предсердных миоцитов в трансмиссионном электронном микроскопе.

Результаты. Введение Мексидола в дозе 25 мг/кг в перфузионный раствор усиливает процессы образования и выведения ПНП в предсердных миоцитах изолированного по Лангендорфу сердца крысы и вызывает дополнительный кардиопротекторный эффект. Незначительная гипоксия способствует увеличению синтеза ПНП и не оказывает влияния на выброс пептида.

Заключение. Установленное анализом иммуномеченых гранул выраженное положительное действие Мексидола на синтез и выброс ПНП в изолированном по Лангендорфу сердце крысы подтверждает кардиопротекторные свойства препарата. Исследование влияния лекарственных средств на ПНП позволит шире раскрыть пути реализации их фармакологических эффектов.

Ключевые слова: предсердный натрийуретический пептид (ПНП); изолированное сердце; Мексидол.

English

The Effect of Mexidol on Atrial Natriuretic Peptide in Langendorff Rat Heart Preparation

M.L. Bugrova, PhD, Associate Professor, Head of Electron Microscopy Unit, Central Scientific Research Laboratory¹;

E.E. Kharkovskaya, Postgraduate, the Department of Neurodynamics and Neurobiology, the Biological Faculty²;

E.I. Yakovleva, PhD, Senior Research Worker, Electron Microscopy Unit, Central Scientific Research Laboratory¹

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

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

²Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod — National Research University, Prospekt Gagarina, 23, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

Atrial natriuretic peptide (ANP) participating in fluid-and-electrolyte balance maintenance in body plays a certain role in pathogenesis of cardiovascular diseases. The effect of medications on its metabolism is understudied. In cardiology, Mexidol an antihypoxic agent of metabolic type, with a cardioprotective effect — has a widespread application. The effect of Mexidol on ANP was studied for the first time.

The aim of the investigation was to study the effect of Mexidol on the intensity of cardiomyocyte ANP accumulation and release in rat isolated perfused heart.

Materials and Methods. The experiments were carried out on 15 isolated hearts of male Wistar rats perfused according to Langendorf by Crebs-Henseleit solution with Mexidol administration. The intensity of ANP accumulation and release were assessed by the quantitative analysis of immunolabeled atrial myocyte granules under a transmission electron microscope.

Results. Mexidol administered at a dose of 25 mg/kg in a perfusion solution enhances ANP accumulation and release processes in atrial myocytes of a rat Langendorf isolated heart, and results in an additional cardioprotective effect. Slight hypoxia promotes ANP synthesis increase and has no impact on peptide release.

Conclusion. The analysis of immunolabeled granules showed a positive effect of Mexidol on ANP synthesis and release in a rat Langendorf isolated heart and proved a cardioprotective action of Mexidol. The study of the effects medications have on ANP will enable to show the possibilities of application of their pharmacological effects.

Key words: atrial natriuretic peptide (ANP); isolated heart; Mexidol.

Предсердный натрийуретический пептид (ПНП), являясь одним из регуляторов гемодинамики, давно интересует исследователей в биологии, фармакологии и медицине [1–10]. ПНП обладает широким спектром действия в разных органах и тканях: принимает участие в регуляции водно-электролитного обмена и метаболизма жировой ткани, снижает объем воды и концентрацию натрия в сосудистом русле и т.д. Он является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается повышенный уровень ПНП в плазме, поэтому его используют в клинике в качестве маркера. В последнее время исследователи пытаются внедрить ПНП в комплексную терапию заболеваний, сопровождающихся повышенным артериальным давлением [4]. Однако данных о взаимодействии ПНП с лекарственными средствами на сегодняшний день недостаточно.

В России в 1999 г. был разработан и внедрен в клинику Мексидол — синтетический антигипоксикс с антиоксидантными свойствами, не имеющий зарубежных аналогов, относящийся к препаратам метаболического типа действия (3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат) [11]. Известны его кардиопротекторный, нейропротекторный и другие эффекты. Защитный эффект Мексидола при патологических состояниях обусловлен антиоксидантной активностью 3-оксипиридинов и антигипоксическим свойством янтарной кислоты. Сукцинат, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью в условиях гипоксии. Мембранопротекторный эффект производных 3-оксипиридинов обусловлен снижением микровязкости, т.е. стабилизацией липидного компонента мембран, и ингибирующим действием на процессы перекисного окисления липидов [12, 13]. Действие Мексидола на различные органы в усло-

виях патологии изучается довольно давно [14, 15]. Тем не менее тонкие механизмы влияния препарата на метаболизм биологически активных веществ исследованы недостаточно, в связи с чем возник интерес к изучению влияния Мексидола на синтез и выведение ПНП.

Цель исследования — выявить наличие или отсутствие влияния Мексидола на процессы накопления и выброса предсердного натрийуретического пептида в изолированном перфузируемом сердце крысы с применением морфометрии гранул секреторных кардиомиоцитов.

Материалы и методы. Настоящее исследование проведено на 15 самцах крыс линии Wistar массой 210–240 г в соответствии с правилами, 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.). Для создания модели изолированного сердца по Лангендорфу у гепаринизированных (500 МЕ/кг) крыс под внутрибрюшинным нембуталовым наркозом (35 мг/кг) вскрывали грудную клетку, выделяли сердце, которое подключали к перфузионной установке с физиологическим раствором Кребса–Хензелейта следующего состава (ммоль/л): NaCl — 130; KCl — 4; NaH₂PO₄·2H₂O — 1,1; NaHCO₃ — 24; MgCl₂ — 1; CaCl₂·2H₂O — 1,8; глюкоза — 5,6. Раствор насыщали карбогеном (95% O₂, 5% CO₂), pH составлял 7,3–7,4; температура — 37°C [16]. Для перехода на перфузию с Мексидолом использовали два холодильника: один с контрольным раствором Кребса–Хензелейта, другой — с добавленным препаратом Мексидола в дозе 25 мг/кг. Перфузию проводили в течение часа. Терапевтические эффекты Мексидола выявляются в диапазоне доз от 10 до 300 мг/кг: препарат в дозе 25 мг/кг оказывает выра-

женное вазопротекторное и кардиопротекторное действие [13].

Для исследования ткань миокарда была взята у животных трех экспериментальных групп: интактные крысы (n=5), изолированные перфузируемые сердца (n=5) и изолированные перфузируемые сердца с введением Мексидола (n=5).

Электронно-микроскопический анализ ткани правого предсердия и левого желудочка проводили по стандартной методике [17]. Локализацию ПНП выявляли методом иммуноцитохимии на ультратонких срезах, используя поликлональные антитела Rabbit anti-Atrial Natriuretic Factor (1-28) (rat) (Peninsula Laboratories, LLC, Bachem, США) и Protein-A/Gold (15 nm) (EM Grade, Electron Microscopy Sciences, США). Срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, анализировали в электронном микроскопе Morgagni 268D (FEI, США). Количественный анализ двух типов гранул с пептидом в предсердных КМЦ (А-тип — «зрелые, запасающие» и В-тип — «растворяющиеся») выполняли по методике в полях зрения (38×38 мкм²) [18, 19].

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 10.0 с применением критерия Манна–Уитни (p<0,05).

Результаты. Количественный анализ гранул секреторных кардиомиоцитов правого предсердия изолированного перфузируемого сердца, содержащих ПНП-иммунореактивный материал, выявил статистически значимое увеличение гранул А-типа на 35% и общего количества гранул — на 25% относительно таких же показателей у интактных крыс, т.е. целостного организма (рис. 1). Число гранул В-типа статистически значимо не отличалось от исходного уровня.

Ультраструктурный анализ миокарда правого предсердия и левого желудочка изолированного перфузируемого сердца показал в ядрах кардиомиоцитов два типа изменений: одни ядра были с ровными контурами, содержали ядрышки и эухроматин, другие были без ядрышек, имели значительные инвагинации кариолеммы и гетерохроматин. Определялось небольшое тотальное расширение перинуклеарного пространства в некоторых кардиомиоцитах. Митохондрии находились в состоянии физиологической нормы. Миофибриллы четко определялись. Саркоплазматический ретикулум был значительно расширен в 50% клеток (рис. 2). В саркоплазме выявлены липидные включения и сниженное по сравнению с миокардом интакт-

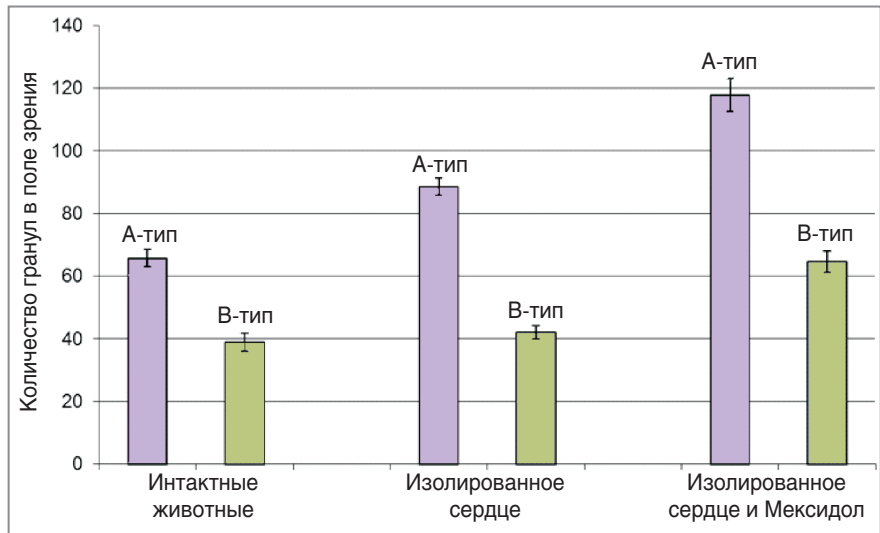


Рис. 1. Количественное распределение гранул с ПНП у сердец интактных крыс, изолированных перфузируемых сердец и изолированных перфузируемых сердец с введением Мексидола (по тесту Манна–Уитни)

ных животных содержание цитогранул (рис. 3). Сарколема сохраняла свою структуру, местами образовывала складки. Выявлялся умеренный межклеточный отек.

Морфометрический анализ образцов изолированного перфузированного сердца с введением Мексидола показал статистически значимое увеличение всех типов гранул с ПНП-иммунореактивным материалом и их общего количества по сравнению с показателями контрольной серии изолированных перфузируемых сердец: число А-гранул повысилось на 33%, В-гранул на 53% и общее количество — на 39% (см. рис. 1).

В субклеточной структуре миокарда изолированных сердец крыс (группа с введением Мексидола) отмечались следующие изменения. Ядра кардио-

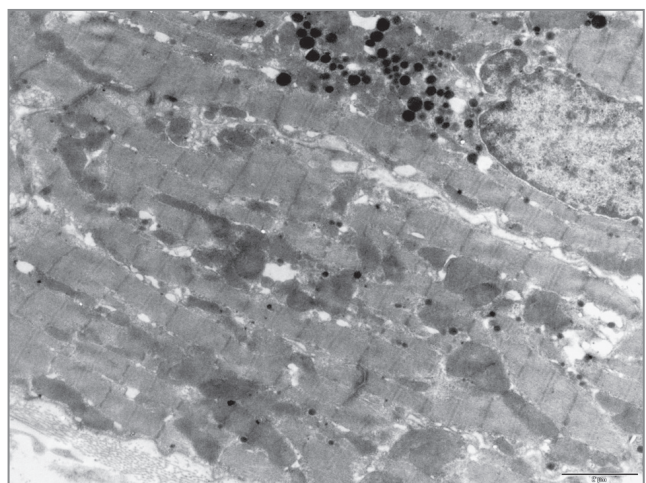


Рис. 2. Кардиомиоциты правого предсердия изолированного по Лангендорфу сердца крысы; ×5600

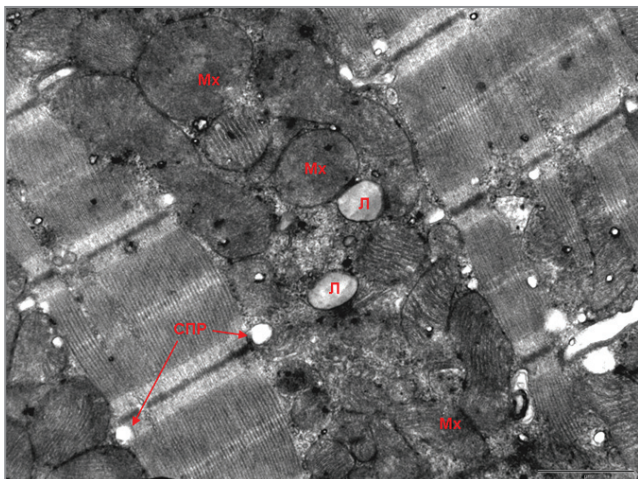


Рис. 3. Ультраструктура кардиомиоцита левого желудочка изолированного по Лангендорфу сердца крысы: Мх — митохондрии; Л — липидные капли; СПР — расширенный саркоплазматический ретикулум; $\times 14\ 000$

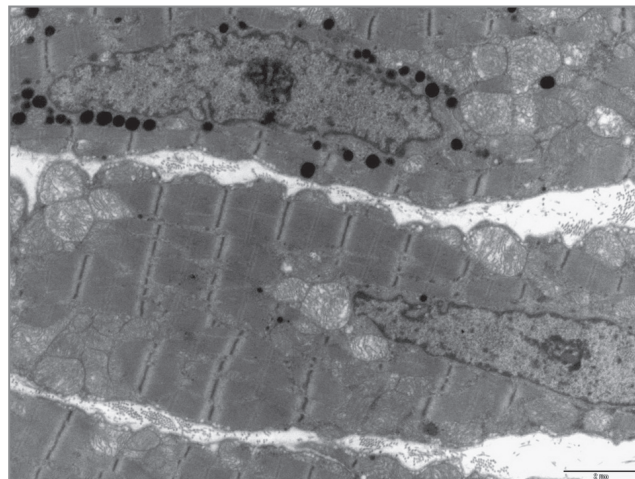


Рис. 4. Кардиомиоциты правого предсердия изолированного по Лангендорфу сердца крысы с введением Мексидола; $\times 5600$

Площадь митохондрий и длина саркомеров в кардиомиоцитах левого желудочка изолированного сердца крыс ($M \pm m$)

Параметр	Изолированное сердце	Изолированное сердце с введением Мексидола
Длина саркомера, мкм (n=65)	1,68 \pm 0,04	2,02 \pm 0,03*
Площадь митохондрии, мкм ² (n=280)	1,61 \pm 0,02	0,78 \pm 0,03*

* — различия значений статистически значимы относительно исходных ($p < 0,05$).

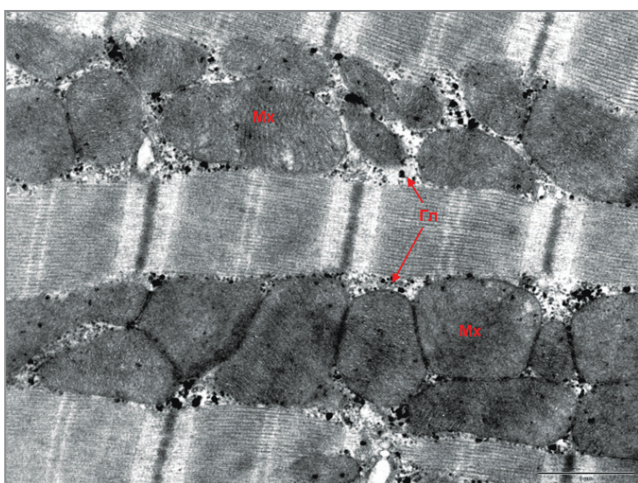


Рис. 5. Ультраструктура кардиомиоцита левого желудочка изолированного по Лангендорфу сердца крысы с введением Мексидола: Мх — митохондрии; Гл — цитогранулы гликогена; $\times 14\ 000$

миоцитов содержали ядрышки и хроматин, равномерно распределенный в кариоплазме с небольшой агрегацией по периферии ядра. Кариолема в большинстве клеток была ровной или с незначительными инвагинациями. Перинуклеарное пространство не было расширено. Большинство митохондрий находилось в энергизованном состоянии с небольшим увеличением их площади (см. таблицу) и параллельно ориентированными кристами. Миофибриллы сохраняли свою структуру, морфометрический анализ выявил статистически значимое увеличение средней длины саркомеров по сравнению с показателями контрольной серии (перфузируемые сердца без введения Мексидола). Цистерны саркоплазматического ретикулума не были расширены (рис. 4). В саркоплазме выявлялось значительное содержание цитогранул (рис. 5). Сарколема в большинстве клеток сохраняла целостность. Определялся незначительный очаговый интерстициальный отек.

Обсуждение. Согласно данным авторов [20], при подключении сердца к установке изолированной перфузии по Лангендорфу миокард испытывает небольшую гипоксию, так как содержание кислорода в крови из-за высокого сродства с гемоглобином больше, чем в оксигенированном растворе Кребса–Хензелейта. Наблюдаемое в контрольной серии (без применения Мексидола) повышенное количество «запасующих» форм гранул связано с увеличением транскрипции ПНП вследствие активации HIF (hypoxia inducible factors) [19, 20]. Другим фактором увеличения синтеза ПНП могла быть стимуляция Ca^{2+} -зависимых K^+ каналов SK4 саркоплазматического ретикулума, цистерны которого были расширены, как и в кардиомиоцитах крыс с моделированием тотальной ишемии на целостном организме в экспериментах, проделанных нами ранее [2, 3, 19].

Неизменное количество «растворяющихся» форм гранул по сравнению с показателем у интактных животных свидетельствует об отсутствии влияния гипоксии на выведение ПНП, локализованного в гранулах предсердных кардиомиоцитов. В экспериментах на изолированном сердце A.J. Vaertschi с соавт. было показано увеличение выброса ПНП в перфузат при кратковременной гипоксии [20]. В наших экспериментах та степень гипоксии, которая наблюдается в условиях перфузии сердца по Лангендорфу, предположительно является стимулом для синтеза ПНП, но не влияет на его выведение.

В опытной группе резкое увеличение А- и В-типов гранул свидетельствовало о положительном влиянии Мексидола на образование и выброс ПНП в изолированном сердце крысы. По-видимому, оно было связано с цитопротекторным эффектом препарата, который проявлялся на ультраструктуре миокарда в виде большого содержания цитогранул гликогена в саркоплазме и саркоплазматического ретикулума без дилатированных цистерн. Выявленное увеличение среднего значения площади митохондрий с сохранением мембранных структур и матрикса указывало на энергизованное состояние органелл, возникающее, по мнению авторов [21, 22], при аэрации среды, при добавлении субстратов окисления или АТФ. Увеличенная по сравнению с контролем средняя длина саркомера свидетельствует об улучшенной релаксации миофибрилл, приводившей к положительному инотропному эффекту, показанному исследователями [12, 23] на изолированных сердцах крыс с введением Мексидола с помощью электрофизиологических методов. Мембранопротекторный эффект, улучшение и сохранение синтеза макроэргических соединений при использовании Мексидола положительно сказались на энергозатратных процессах образования и выброса ПНП. По данным работ [24, 25], вводимый в перфузионный раствор ПНП оказывает кардиопротекторное действие на кардиомиоциты изолированного перфузируемого сердца. Известно также [26] влияние ПНП на электрофизиологическую функцию сердца. В изолированном сердце оно может осуществляться двумя путями: 1) непосредственно через автономную нервную систему (по мнению авторов, ПНП угнетает симпатическую и активирует парасимпатическую компоненту автономной нервной системы); 2) через кальциевые каналы: ПНП ослабляет ток кальция в клетку, ингибируя каналы I_{CaL} . При этом активированный пептидом циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) способствует работе кальциевой АТФазы, которая переносит внутриклеточный кальций в саркоплазматический ретикулум и снижает риск кальциевой перегрузки. Кроме того, показано [27], что ПНП предотвращает так называемое электрическое ремоделирование, приводящее к фибрилляции предсердий. Установленное влияние Мексидола на синтез и выброс ПНП расширяет пред-

ставление о механизмах кардиопротекторного действия этого препарата, способствующего усилению синтеза и секреции ПНП.

Таким образом, изучение свойств ПНП на модели изолированного по Лангендорфу сердца крысы с помощью метода количественного анализа иммуно меченых гранул предсердных кардиомиоцитов позволило выявить выраженный положительный эффект Мексидола в дозе 25 мг/кг на синтез и выброс ПНП и подтвердить кардиопротекторные свойства данного препарата. Проведенное исследование вносит определенный вклад в изучение взаимодействия ПНП с лекарственными средствами и может быть рекомендовано как один из способов изучения эффективности препаратов, применяемых в кардиологии.

Заключение. Мексидол оказывает влияние на натрийуретический пептид, значительно усиливая его накопление и выведение в предсердных кардиомиоцитах изолированного по Лангендорфу сердца крысы, что вызывает дополнительный кардиопротекторный эффект препарата в миокарде.

Незначительная гипоксия способствует увеличению синтеза пептида и не оказывает влияния на его выброс.

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. Ogawa T., de Bold A. The heart as an endocrine organ. *Endocrine Connections* 2014 Feb 21, <http://dx.doi.org/10.1530/EC-14-0012>. [Epub ahead of print].
2. Бургова 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.
3. de Bold A.J. Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Can J Pharmacol* 2011; 89: 527–531.
4. Lyu T., Zhao Y., Zhang T., Zhou W., Yang F., Ge H., Ding S., Pu J., He B. Natriuretic peptides as an adjunctive treatment for acute myocardial infarction. *Int Heart J* 2014 Feb 7; 55(1): 8–16, <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.13-109>.
5. Jujic A., Nilsson P., Engström G., Hedblad B., Melander O., Magnusson M. Atrial natriuretic Peptide and type 2 diabetes development — biomarker and genotype association study. *PLoS One* 2014 19; 9(2): e89201, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089201>.
6. Wójtowicz J., Szczepański W., Bogdan A., Baran M., Szczurak J., Bossowski A. Natriuretic peptides in the evaluation of syncope in children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest* 2014 Feb 24, <http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2014.883550>. [Epub ahead of print].
7. Bernard-Brunet A., Saint Etienne C., Piver E.,

Zannad N., Pagés J.C., Fauchier L., Babuty D. Incomplete recovery of mechanical and endocrine left atrial functions one month after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation: a pilot study. *J Transl Med* 2014 Feb 22; 12(1): 51, <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-12-51>.

8. Vettel C., Lämmle S., Ewens S., Cevirgen C., Emons J., Ongherth A., Dewenter M., Lindner D., Westermann D., Nikolaev V.O., Lutz S., Zimmermann W.H., El-Armouche A. PDE2-mediated cAMP hydrolysis accelerates cardiac fibroblast to myofibroblast conversion and is antagonized by exogenous activation of cGMP signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014 Feb 14, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00852.2013>. [Epub ahead of print].

9. Li Y., Sarkar O., Brochu M., Anand-Srivastava M.B. Natriuretic peptide receptor-C attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of nitroxidative stress and Gi proteins. *Hypertension* 2014 Jan 27, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.113.01772>. [Epub ahead of print].

10. Nojiri T., Hosoda H., Tokudome T., Miura K., Ishikane S., Kimura T., Shintani Y., Inoue M., Sawabata N., Miyazato M., Okumura M., Kangawa K. Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Pulm Pharmacol Ther* 2014 Jan 22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2014.01.003>. [Epub ahead of print].

11. Блинов Д.С., Сернов Л.Н., Балашов В.П., Блинова Е.В., Пивкина Л.В., Гогина Е.Д., Ванькова Л.В., Вертякин М.В., Бойко Г.Г., Красилина Т.В. Антиишемическая активность нового отечественного антиоксиданта — производного 3-гидроксипиридина этоксида. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2011; 11: 514–517.

12. Андреева Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения Мексидола при гипоксии (обзор). *Медицинский альманах* 2009; 4: 193–197.

13. Замотаева М.Н., Чаиркин И.Н., Инчина В.И., Дроздов И.А. Экспериментальное обоснование применения Мексидола и 3-оксипиридина фумарата при хроническом повреждении миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2013; 2: 176–178.

14. Булахова Е.Ю. Использование препарата «Мексидол» для оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных молодого возраста. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2006. Приложение 1: 101–103.

15. Баженова Л.Н., Володина Н.Н., Фролова Н.П. Влияние препарата «Мексидол» на эндотелиальную дисфункцию у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2006. Приложение 1: 96–100.

16. Дворников А.В., Чан Ч.К. Хроноинотропные эффекты изолированного по Лангендорфу сердца крысы. *Современные технологии в медицине* 2012; 2: 7–12.

17. Микроскопическая техника. Под ред. Саркисова Д.С., Перова Ю.Л. М: Медицина; 1996; 544 с.

18. Рахчеева М.В., Бугрова М.Л. Изменение соотношения гранул А- и В- типов, содержащих предсердный и мозговой натрийуретические пептиды, в предсердных миоцитах крыс в условиях вазоренальной гипертензии. *Цитология* 2010; 8: 629–633.

19. Бугрова М.Л., Яковлева Е.И., Абросимов Д.А. Взаимосвязь интенсивности синтеза, накопления и секреции предсердного натрийуретического пептида кар-

диомиоцитов с уровнем регуляции сердечного ритма у крыс в условиях раннего постреперфузионного периода. *Современные технологии в медицине* 2012; 3: 26–30.

20. Arjamaa O., Nikinmaa M. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011; 3(3): 191–201.

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

22. Соловьев Н.А., Яснецов В.В. Экспериментально-клиническое исследование действия Мексидола при некоторой патологии. Выяснение возможной локализации и механизма действия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2006. Приложение 1: 230–241.

23. Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности в раннем постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал* 2005; 6(56): 62–66.

24. Kanamitsu H., Fujii Y., Mitsui H., Sano S. Effects of atrial natriuretic peptide after prolonged hypothermic storage of the isolated rat heart. *Artif Organs* 2013; 37(11): 1003–1008, <http://dx.doi.org/10.1111/aor.12120>.

25. Fujii Y., Ishino K., Tomii T., Kanamitsu H., Fujita Y., Mitsui H., Sano S. Atrionatriuretic peptide improves left ventricular function after myocardial global ischemia-reperfusion in hypoxic hearts. *Artif Organs* 2012; 36(4): 379–386, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2011.01358.x>.

26. Perrin M.J., Gollob M.H. The role of atrial natriuretic peptide in modulating cardiac electrophysiology. *Heart Rhythm* 2012; 4: 610–615, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.11.019>.

27. Imaki R., Niwano S., Niwano H., Satoh D., Yoshida T., Masaki Y., Izumi T. Neutral endopeptidase inhibitor suppresses the early phase of atrial electrical remodeling in a canine rapid atrial pacing model. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2008; 8(2): 102–113.

References

1. Ogawa T., de Bold A. The heart as an endocrine organ. *Endocrine Connections* 2014 Feb 21, <http://dx.doi.org/10.1530/EC-14-0012>. [Epub ahead of print].

2. 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.

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

4. Lyu T., Zhao Y., Zhang T., Zhou W., Yang F., Ge H., Ding S., Pu J., He B. Natriuretic peptides as an adjunctive treatment for acute myocardial infarction. *Int Heart J* 2014 Feb 7; 55(1): 8–16, <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.13-109>.

5. Jujić A., Nilsson P., Engström G., Hedblad B., Melander O., Magnusson M. Atrial natriuretic Peptide and type 2 diabetes development — biomarker and genotype association study. *PLoS One* 2014 19; 9(2): e89201, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089201>.

6. Wójtowicz J., Szczepański W., Bogdan A., Baran M.,

Szczurak J., Bossowski A. Natriuretic peptides in the evaluation of syncope in children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest* 2014 Feb 24, <http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2014.883550>. [Epub ahead of print].

7. Bernard-Brunet A., Saint Etienne C., Piver E., Zannad N., Pagés J.C., Fauchier L., Babuty D. Incomplete recovery of mechanical and endocrine left atrial functions one month after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation: a pilot study. *J Transl Med* 2014 Feb 22; 12(1): 51, <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-12-51>.

8. Vettel C., Lämmle S., Ewens S., Cevirgen C., Emons J., Ongherth A., Dewenter M., Lindner D., Westermann D., Nikolaev V.O., Lutz S., Zimmermann W.H., El-Armouche A. PDE₂-mediated cAMP hydrolysis accelerates cardiac fibroblast to myofibroblast conversion and is antagonized by exogenous activation of cGMP signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014 Feb 14, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00852.2013>. [Epub ahead of print].

9. Li Y., Sarkar O., Brochu M., Anand-Srivastava M.B. Natriuretic peptide receptor-C attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of nitroxidative stress and Gi proteins. *Hypertension* 2014 Jan 27, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01772>. [Epub ahead of print].

10. Nojiri T., Hosoda H., Tokudome T., Miura K., Ishikane S., Kimura T., Shintani Y., Inoue M., Sawabata N., Miyazato M., Okumura M., Kangawa K. Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Pulm Pharmacol Ther* 2014 Jan 22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2014.01.003>. [Epub ahead of print].

11. Blinov D.S., Sernov L.N., Balashov V.P., Blinova E.V., Pivkina L.V., Gogina E.D., Van'kova L.V., Vertyankin M.V., Boyko G.G., Krasilina T.V. Anti-ischemic activity of a new domestic antioxidant — 3-hydroxypyridine ethoxydol derivative. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2011; 11: 514–517.

12. Andreeva N.N. Experimental and clinical aspects of Maxidol application in hypoxia. *Medicinskij al'manah* 2009; 4: 193–197.

13. Zamotaeva M.N., Chairkin I.N., Inchina V.I., Drozdov I.A. Experimental validation of application of Maxidol and 3-oxypyridine fumarate in chronic myocardial injury. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2013; 2: 176–178.

14. Bulakhova E.Yu. The use of Mexidol for optimization of arterial hypertension management in young patients. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2006. Supplement 1: 101–103.

15. Bazhenova L.N., Volodina N.N., Frolova N.P. The effect of Mexidol on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2006. Supplement 1: 96–100.

16. Dvornikov A.V., Chan C.K. Chronoinotropic effects in Langendorff perfused rat heart. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2012; 2: 7–12.

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

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

19. 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.

20. Arjamaa O., Nikinmaa M. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011; 3(3): 191–201.

21. Sudarikova Yu.V., Bakeeva L.E., Tsyplenkova V.G. Energy-depending changes of mitochondrial ultrastructure of human cardiomyocytes in alcohol-induced cardiac injury. *Arhiv patologii* 1999; 2: 15–20.

22. Solov'ev N.A., Yasnetsov V.V. Experimental and clinical study of Mexidol effect in some pathology. Determination of possible localization and mechanism of action. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2006. Supplement 1: 230–241.

23. Statsenko M.E., Starkova G.V., Govorukha O.A., Burlay S.V., Sporova O.E., Belenkova S.V. The possibility of Mildronat application in complex therapy of chronic heart failure in early postinfarction period. *Rossijskij kardiologiceskij zurnal* 2005; 6(56): 62–66.

24. Kanamitsu H., Fujii Y., Mitsui H., Sano S. Effects of atrial natriuretic peptide after prolonged hypothermic storage of the isolated rat heart. *Artif Organs* 2013; 37(11): 1003–1008, <http://dx.doi.org/10.1111/aor.12120>.

25. Fujii Y., Ishino K., Tomii T., Kanamitsu H., Fujita Y., Mitsui H., Sano S. Atrionatriuretic peptide improves left ventricular function after myocardial global ischemia-reperfusion in hypoxic hearts. *Artif Organs* 2012; 36(4): 379–86, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2011.01358.x>.

26. Perrin M.J., Gollob M.H. The role of atrial natriuretic peptide in modulating cardiac electrophysiology. *Heart Rhythm* 2012; 4: 610–615, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.11.019>.

27. Imaki R., Niwano S., Niwano H., Satoh D., Yoshida T., Masaki Y., Izumi T. Neutral endopeptidase inhibitor suppresses the early phase of atrial electrical remodeling in a canine rapid atrial pacing model. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2008; 8(2): 102–113.