

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД КАРДИОМИОЦИТОВ В ПОСТРЕПЕРФУЗИОННОМ ПЕРИОДЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УДК 57.086:612.018.591.8

Поступила 5.02.2015 г.



М.Л. Бугрова, к.б.н., доцент, зав. отделом электронной микроскопии ЦНИЛ;
Д.А. Абросимов, аспирант кафедры гистологии с цитологией и эмбриологией;
Е.И. Яковлева, к.б.н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии ЦНИЛ

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

Мозговой натрийуретический пептид (МНП), как и предсердный натрийуретический пептид, участвует в поддержании водно-солевого баланса в организме, играет роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и имеет прогностическую значимость в клинике. Представляет интерес изучить особенности взаимодействия МНП и лекарственных препаратов, например широко применяемого в кардиологии антигипоксанта метаболического типа действия Мексидола, оказывающего кардиопротекторный эффект. Анализ воздействия Мексидола на МНП в условиях постреперфузионного периода проведен впервые.

Цель исследования — оценить влияние Мексидола на интенсивность процессов накопления и выброса МНП в гранулах кардиомиоцитов крыс в постреперфузионном периоде.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 25 аутобредных крысах-самцах массой 220–250 г. Тотальную ишемию (10 мин) моделировали пережатием сердечно-сосудистого пучка по В.Г. Корпачеву. Мексидол вводили после реанимации внутривенно в течение первого часа дробно через каждые 20 мин. Интенсивность накопления и выброса МНП оценивали количественным анализом иммуномеченых гранул предсердных миоцитов в трансмиссионном электронном микроскопе.

Результаты. Введение Мексидола в дозе 25 мг/кг массы тела в течение первого часа после восстановления кровообращения оказывает положительное пролонгированное действие на МНП: через 60 сут постреперфузионного периода усиливаются процессы образования и выведения пептида в предсердных миоцитах крысы, что вызывает дополнительный кардиопротекторный эффект. Увеличение выброса МНП, происходящее на фоне высокой синтетической и пролиферативной активности фибробластов, способствует снижению развития кардиосклероза в отдаленном постреперфузионном периоде.

Анализ иммуномеченых гранул с МНП миоцитов правого предсердия крысы позволил выявить новый механизм кардиопротекторного действия Мексидола в отдаленном постреперфузионном периоде.

Заключение. Мексидол оказывает пролонгированное влияние на мозговой натрийуретический пептид, значительно усиливая его накопление и выведение в предсердных кардиомиоцитах крысы в отдаленном постреперфузионном периоде, что вызывает дополнительный кардиопротекторный эффект, уменьшая развитие кардиосклероза.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид; МНП; постреперфузионный период; Мексидол.

English

The Effect of Mexidol on Brain Natriuretic Peptide of Cardiomyocytes in a Post-Reperfusion Period in Experiment

M.L. Bugrova, PhD, Associate Professor, Head of Electron Microscopy Unit, Central Scientific Research Laboratory;
D.A. Abrosimov, PhD Student, Department of Histology with Cytology and Embryology;
E.I. Yakovleva, PhD, Senior Researcher, 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: Бугрова Марина Леонидовна, e-mail: marysmir@mail.ru

Brain natriuretic peptide (BNP) participates in electrolyte balance maintenance in the body playing a critical part in the pathogenesis of cardiovascular diseases, and has the prognostic value in clinical presentation. It is of interest to analyze the peculiarities of BNP interaction with medicinal drugs, e.g. Mexidol, an antihypoxic agent of metabolic type that has a cardioprotective effect and is widely used in cardiology. The effect of Mexidol on BNP in a post-reperfusion period was studied for the first time.

The aim of the investigation was to estimate the effect of Mexidol on BNP accumulation and release intensity in cardiomyocyte granules in rats in a post-reperfusion period.

Materials and Methods. The experiments were carried out on 25 outbred male rats weighing 220–250 g. Total ischemia (10 min) was modeled by cardiovascular bundle compression according to Korpachev. Mexidol was administered intermittently, it being injected intraperitoneally after resuscitation, every 20 min within the first hour. BNP accumulation and release intensity was assessed by a quantitative analysis of immunolabeled granules of atrial myocytes under a transmission electron microscope.

Results. Mexidol administered at a dose of 25 mg/kg body mass within the first hour reperfusion after 10 min of total ischemia has a positive prolonged effect on BNP: after 60 days of a postperfusion period the processes of peptide accumulation and release in atrial myocytes of rats enhance resulting in an additional cardioprotective effect. The increase of BNP release against high synthetic and proliferative activity of fibroblasts contributes to the reduction of cardiosclerosis development in a long-term post-reperfusion period.

The study of immunolabeled granules of BNP myocytes in rat right atrium enabled to discover a new mechanism of a cardioprotective effect of Mexidol in a long-term post-reperfusion period.

Conclusion. Mexidol has a prolonged effect on brain natriuretic peptide and significantly enhances its accumulation and release in atrial cardiomyocytes of rats in a long-term post-reperfusion period having an additional cardioprotective effect and reducing cardiosclerosis development.

Key words: brain natriuretic peptide; BNP; post-reperfusion period; Mexidol.

Мозговой натрийуретический пептид (МНП), открытый в 1988 г., входит в систему натрийуретических пептидов, способных снижать артериальное давление и поддерживать водно-солевой баланс путем стимуляции диуреза и натрийуреза [1]. МНП является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1, 2]. Ранее считалось, что сердце — это основной источник МНП: сначала пептид был выявлен в желудочках, позднее — в секреторных гранулах предсердий. По последним данным, МНП обнаружили в фибробластах и эндотелиоцитах сети коронарных артерий [3, 4].

В настоящее время МНП активно изучается в связи с его прогностической значимостью в клинической практике в качестве эффективного маркера таких заболеваний, как инфаркт миокарда, ишемия, аритмия, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, атеросклероз [5–8]. Исследуются возможности его терапевтического применения [9–14]. Все это обуславливает изучение синтеза и выброса МНП в условиях сердечно-сосудистой патологии.

В терапии постреанимационных осложнений применяют так называемые антигипоксанты метаболического типа, действия которых направлены на коррекцию внутриклеточных нарушений в условиях гипоксии. Среди таких фармакологических средств широкое распространение получил отечественный препарат Мексидол (сукцинатсодержащее производное 3-оксипиридина) [15, 16]. В клинике и в экспериментальных исследованиях показано нейро- и кардиопротекторное действие Мексидола в постреперфузионном периоде (ПРП) [15–17]. Ранее нами было изучено влияние Мексидола на предсердный натрийуретический пептид (ПНП) в изолированном перфузируемом сердце и в условиях целостного организма через час после ПРП. Установлено выраженное положительное влияние на процессы образования и выведения пептида [18, 19]. Считается, что МНП и ПНП имеют большое сходство:

активируют одинаковые рецепторы органов-мишеней, которые через каскад цГМФ-зависимых клеточных реакций реализуют их физиологические эффекты. На синтез обоих пептидов влияют практически одни и те же факторы: повышение артериального давления, гипоксия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и т.д. [1].

Различие между ПНП и МНП состоит в том, что ПНП начинает выбрасываться в кровь в ответ на кратковременное повышение артериального давления и быстро инактивируется эндопептидазой. Для МНП необходимо более длительное воздействие, и время циркуляции его в крови больше, вследствие чего этот пептид стал использоваться в клинике в качестве прогностического агента [20].

Все вышесказанное побудило к исследованию воздействия Мексидола на синтез и выведение МНП.

Цель исследования — оценить влияние Мексидола на процессы накопления и выброса мозгового натрийуретического пептида в гранулах кардиомиоцитов в постреперфузионном периоде у крыс.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проводили на 25 аутбредных крысах-самцах массой 220–250 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.). Тотальную ишемию по В.Г. Кorpачеву моделировали 10-минутным пережатием сердечно-сосудистого пучка [21]. Всех животных разделили на 5 групп:

- 1-я группа (n=5) — интактные животные;
 - 2-я группа (n=5) — контрольная, 60 мин ПРП;
 - 3-я группа (n=5) — 60 мин ПРП + Мексидол;
 - 4-я группа (n=5) — контрольная, 60 сут ПРП;
 - 5-я группа (n=5) — 60 сут ПРП + Мексидол.
- В 3-й и 5-й группах Мексидол вводили после реани-

мации внутрибрюшинно в течение первого часа дробно в дозе 25 мг/кг массы тела через каждые 20 мин. Как известно, терапевтические эффекты Мексидола выявляются в диапазоне доз от 10 до 300 мг/кг: препарат в дозе 25 мг/кг оказывает выраженное вазопротекторное и кардиопротекторное действие [16].

Электронно-микроскопический анализ образцов ткани правого предсердия проводили по стандартной методике [22]. Иммуноцитохимические реакции для выявления локализации МНП осуществляли на ультратонких срезах с помощью поликлональных антител Rabbit anti-Brain Natriuretic Peptide-32 (Rat) Serum (Peninsula Laboratories Inc., США) и антител 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). По классификации гранул секреторных кардиомиоцитов выделяли два типа гранул: А-тип — зрелые, запасающие и В-тип, растворяющиеся [23]. Гранулы считали в полях зрения (38×38 мкм). Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0, применяли критерий Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Результаты

Через 60 мин ПРП количественный анализ гранул секреторных кардиомиоцитов правого предсердия животных 3-й группы (60 мин ПРП + Мексидол), содержащих МНП-иммунореактивный материал, выявил статистически значимое увеличение гранул А-типа на 93%, В-типа — на 147% по сравнению с интактными животными (рис. 1). Во 2-й группе (60 мин ПРП) достоверных изменений не обнаружено.

В этот период в 3-й группе изменение ультраструктуры секреторных кардиомиоцитов проявлялось в незначительном просветлении матрикса митохондрий и расширении цистерн саркоплазматического ретикулума. Ядра содержали эухроматин, в саркоплазме находилось значительное количество цитоплазматических гранул (рис. 2). Во 2-й группе преобладали митохондрии в набухом состоянии, содержание цитоплазматических гранул визуально было меньше, чем в 3-й группе, а саркоплазматический ретикулум был расширен в большей степени (рис. 3).

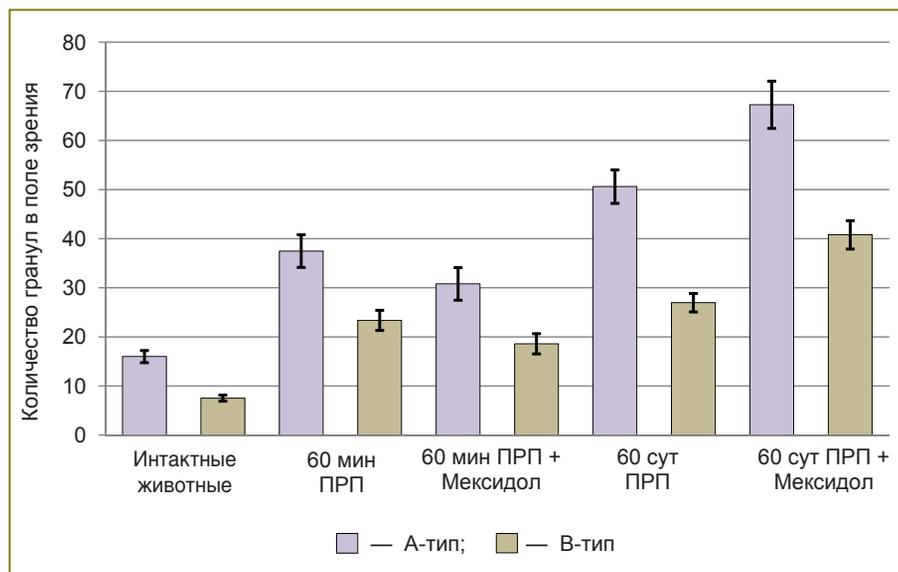


Рис. 1. Количественное распределение гранул с мозговым натрийуретическим пептидом у интактных и экспериментальных животных

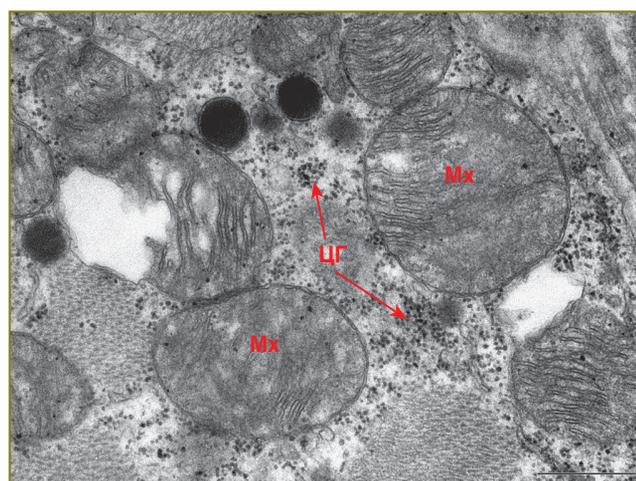


Рис. 2. Ультраструктура кардиомиоцита правого предсердия крысы через 60 мин постреперфузионного периода с применением Мексидола: Мх — митохондрии; ЦГ — цитоплазматические гранулы; ×28 000

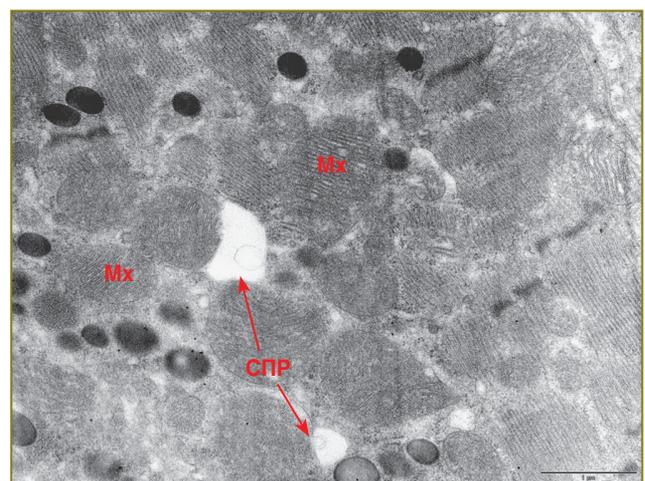


Рис. 3. Ультраструктура кардиомиоцита правого предсердия крысы через 60 мин постреперфузионного периода: Мх — митохондрии; СПР — саркоплазматический ретикулум; ×14 000

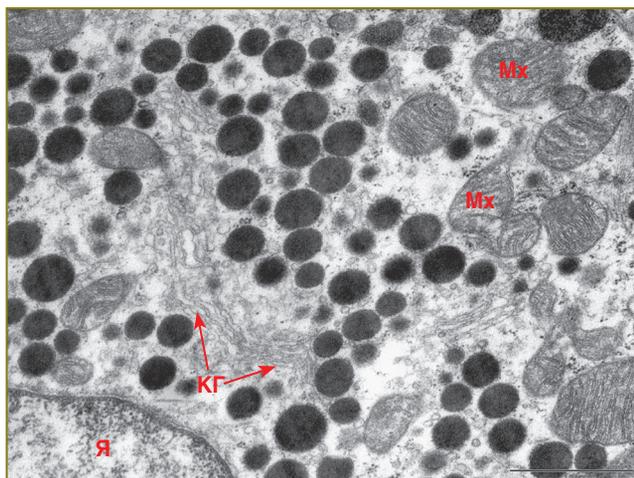


Рис. 4. Ультраструктура кардиомиоцита правого предсердия крысы через 60 сут постреперфузионного периода с применением Мексидола: КГ — комплекс Гольджи; Мх — митохондрии; Я — ядро; $\times 18\,000$

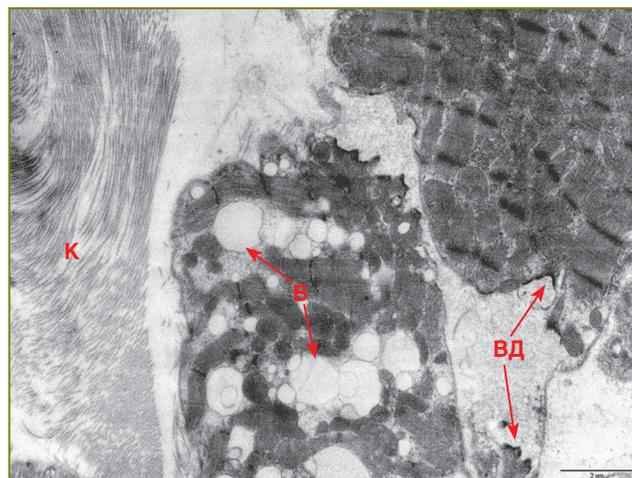


Рис. 5. Ультраструктура кардиомиоцита правого предсердия крысы через 60 сут постреперфузионного периода: В — вакуоли; ВД — вставочный диск; К — коллагеновые волокна; $\times 5600$

Через 60 сут ПРП количественный анализ гранул кардиомиоцитов в 5-й группе (60 сут ПРП + Мексидол) показал увеличение всех типов гранул, содержащих МНП, по сравнению с показателями остальных групп. Количество гранул А-типа возросло по сравнению с группой интактных животных более чем в 3 раза, В-типа — почти в 4,5 раза (см. рис. 1). В 4-й группе (60 сут ПРП) содержание секреторных гранул было повышенным: на 33% — гранул А-типа и на 51% — гранул В-типа.

По сравнению с результатами 3-й группы (60 мин ПРП + Мексидол) количество гранул в 5-й группе увеличилось более чем в 2 раза: число гранул А-типа — на 118%, гранул В-типа — на 119%. Интересно отметить, что в 4-й группе число А-гранул с МНП также возросло относительно раннего ПРП (2-я группа) на 35%, при этом количество В-гранул достоверно не изменилось.

В этот период в миокарде правого предсердия животных 5-й группы отмечалась выраженная синтетическая активность секреторных кардиомиоцитов: большое количество гранул с пептидом, гипертрофия комплекса Гольджи (рис. 4). В большинстве клеток ядра содержали эухроматин и ядрышки; цитоплазматических гранул было визуально меньше, чем у животных 3-й группы (60 мин ПРП + Мексидол). В межклеточном пространстве выявлено незначительное количество коллагеновых волокон.

В миокарде животных 4-й группы среди кардиомиоцитов встречались клетки как в состоянии некроза, так и апоптоза. В некоторых кардиомиоцитах выявлено расхождение вставочных дисков, имели место набухание митохондрий, образование вакуолей, содержание цитоплазматических гранул было меньше, чем у животных 5-й группы (рис. 5). В межклеточном пространстве отмечалось значительное увеличение компонентов соединительной ткани.

Обсуждение. Через 60 мин ПРП в 3-й группе с вве-

дением Мексидола увеличение зрелых и растворяющихся форм гранул с МНП свидетельствовало об его активном накоплении и высвобождении. В то же время совпадение количественных показателей с контрольной серией, без введения препарата, указывало на отсутствие влияния Мексидола на синтез и выброс пептида в этот период. По-видимому, факторы ишемии и реперфузии через активацию HIF (hypoxia inducible factors) воздействовали на МНП в условиях раннего ПРП и оставались основными как в контрольной, так и в опытной группах животных. Установлено, что HIF-1 α запускает промотор в последовательности, кодирующей МНП, и стимулирует транскрипцию его мРНК [24–26]. По данным Т. Ogawa, A. De Bold [1] известно, что ответ МНП на воздействие различных патологических факторов и динамика его плазменной концентрации во многом близки к реакции ПНП. В ранее проведенных нами исследованиях [19] было установлено выраженное влияние Мексидола на синтез и секрецию ПНП через 60 мин после восстановления кровообращения в аналогичных условиях. С одной стороны, это может свидетельствовать о значительных отличиях в механизмах запуска образования и выброса обоих пептидов. С другой стороны, не противоречит данным авторов [1], показывающих более медленный ответ МНП на различные факторы и необходимость более длительного их воздействия. Морфологическая картина отражала вазопротекторное и цитопротекторное действия Мексидола на миокард, что согласовывалось с данными других исследователей [17]. Отсутствие агрегации эритроцитов, сохранение ультраструктуры кардиомиоцитов (незначительное расширение цистерн саркоплазматического ретикулаума, энергизованное состояние митохондрий, большое количество цитоплазматических гранул) были обусловлены антиоксидантной активностью 3-оксипиридинол и антигипоксическим свойством янтарной кислоты. Сукцинат, поступающая во внутриклеточное пространство,

окислялся дыхательной цепью в условиях гипоксии; производные 3-оксипиридинол снижали микровязкость мембран, стабилизируя липидный компонент, ингибировали процессы перекисного окисления липидов и оказывали влияние на активность мембраносвязанных ферментов [16]. Интересно отметить, что похожая морфологическая картина выявлена нами в кардиомиоцитах изолированного по Лангендорфу сердца крысы с введением Мексидола такой же дозы — 25 мг/кг [18]. В нашем эксперименте на крысах было доказано функционирование сердца на интракардиальном уровне в раннем ПРП [27]. По-видимому, действие препарата в условиях целостного организма в этот период осуществлялось непосредственно на внутриорганный и внутриклеточном уровнях [18].

Через 60 сут после эксперимента большое количество гранул обоих типов в правом предсердии 5-й группы животных (введение Мексидола) и статистически значимое отличие от показателей всех остальных групп свидетельствовали о выраженном стимулирующем эффекте препарата на накопление и выброс МНП в условиях отдаленного ПРП. Можно предположить, что Мексидол, введенный животным после реанимации, влияет на МНП двумя путями. С одной стороны, препарат оказывает прямое пролонгированное действие на синтетический аппарат сердца, о чем свидетельствует гипертрофия комплекса Гольджи и значительное количество гранул. С другой стороны, низкое по сравнению с контрольной серией содержание коллагеновых волокон в межклеточном пространстве и отсутствие некротически измененных кардиомиоцитов указывают на выраженный кардиопротекторный эффект Мексидола на миокард, который также может способствовать усилению процессов синтеза и секреции МНП. Ранее в наших работах по исследованию ПНП [28] выявлено значительное увеличение всех типов гранул с пептидом в миокарде крыс в условиях отдаленного ПРП. Увеличение накопления и выброса ПНП происходило на фоне высокой синтетической и пролиферативной активности фибробластов, обсуждался кардиопротекторный эффект пептида, способствующий снижению степени развития кардиосклероза. Обнаруженное в контрольной серии без введения Мексидола большое количество гранул с МНП наводит на мысль о сходстве действий ПНП и МНП в этих условиях. По данным авторов [29], МНП играет важную роль в процессах ремоделирования миокарда у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспериментально доказано [30], что МНП ингибирует синтез коллагена, усиливает действие металлопротеиназ, подавляет пролиферацию кардиальных фибробластов. Сниженное количество соединительнотканного компонента в миокарде 5-й группы животных с введенным ранее Мексидолом на фоне повышенного содержания гранул с МНП подтверждает важную роль пептида в ремоделировании миокарда в качестве антифиброзного фактора.

Таким образом, экспериментальное исследование МНП в раннем и отдаленном ПРП на уровне целостного организма с помощью метода количественного ана-

лиза иммуномеченых гранул предсердных миоцитов позволило выявить пролонгированный положительный эффект Мексидола в дозе 25 мг/кг массы тела на синтез и выброс МНП и подтвердить кардиопротекторные свойства данного препарата. Полученные результаты вносят определенный вклад в изучение взаимодействия МНП с лекарственными средствами в условиях сердечно-сосудистой патологии, что, несомненно, имеет научную и практическую значимость.

Заключение. Мексидол оказывает пролонгированное влияние на мозговой натрийуретический пептид, значительно усиливая его накопление и выведение в предсердных кардиомиоцитах крысы в отдаленном постреперфузионном периоде, что вызывает дополнительный кардиопротекторный эффект, уменьшая развитие кардиосклероза.

Финансирование исследования. Работа выполнена в рамках ведомственной НИР «Системные и молекулярные механизмы регуляции физиологических функций в норме и патологии» (2015–2017 гг.).

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Ogawa T., de Bold A.J. The heart as an endocrine organ. *Endocr Connect* 2014; 3(2): R31–R44, <http://dx.doi.org/10.1530/ec-14-0012>.
2. 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>.
3. Jarai R., Kaun C., Weiss T.W., Speidl W.S., Rychli K., Maurer G., Huber K., Wojta J. Human cardiac fibroblasts express B-type natriuretic peptide: fluvastatin ameliorates its up-regulation by interleukin-1 α , tumour necrosis factor- α and transforming growth factor- β . *J Cell Mol Med* 2009; 13(11–12): 4415–4421, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00704.x>.
4. de Bold A.J. Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Can J Physiol Pharmacol* 2011; 89(8): 527–531, <http://dx.doi.org/10.1139/y11-019>.
5. Voultteenaho O., Ala-Kopsala M., Ruskoaho H. BNP as a biomarker in heart disease. *Adv Clin Chem* 2005; 40: 1–36, [http://dx.doi.org/10.1016/s0065-2423\(05\)40001-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0065-2423(05)40001-3).
6. Tang W.H. B-type natriuretic peptide: a critical review. *Congest Heart Fail* 2007; 13(1): 48–52, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1527-5299.2007.05622.x>.
7. Levine Y.C., Rosenberg M.A., Mittleman M., Samuel M., Methachittiphan N., Link M., Josephson M.E., Buxton A.E. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm* 2014; 11(7): 1109–1116, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.024>.
8. Xin W., Lin Z., Mi S. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2013; 20(1): 69–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-014-9437-8>.
9. Arakawa K., Himeno H., Kirigaya J., Otomo F., Matsushita K., Nakahashi H., Shimizu S., Nitta M., Takamizawa T., Yano H., Endo M., Kanna M., Kimura K., Umemura S. B-type natriuretic peptide as a predictor of ischemia/

reperfusion injury immediately after myocardial reperfusion in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 Jan [Epub ahead of print], <http://dx.doi.org/10.1177/2048872615568964>.

10. Ejaz N., Khalid M. Utility of brain natriuretic peptide in diagnosis of congestive heart failure and comparison with transthoracic echocardiography: a multicenter analysis in South Asian and Arabian population. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015 Jan; 25(1): 12–15.

11. 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; 55(1): 8–16, <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.13-109>.

12. Hu G., Huang X., Zhang K., Jiang H., Hu X. Anti-inflammatory effect of B-type natriuretic peptide postconditioning during myocardial ischemia-reperfusion: involvement of PI3K/Akt signaling pathway. *Inflammation* 2014; 37(5): 1669–1674, <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-014-9895-0>.

13. Shang C. B-type natriuretic peptide-guided therapy for perioperative medicine? *Open Heart* 2014 Aug; 1(1): e000105, <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2014-000105>.

14. Toufektzian L., Zisis C., Balaka C., Roussakis A. Effectiveness of brain natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing non-cardiac thoracic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015 Jan [Epub ahead of print], <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivu454>.

15. Блинов Д.С., Сернов Л.Н., Балашов В.П., Блинова Е.В., Пивкина Л.В., Гогина Е.Д., Ванькова Л.В., Вертянкин М.В., Бойко Г.Г., Красилина Т.В. Антиишемическая активность нового отечественного антиоксиданта — производного 3-гидроксипиридина этоксида. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2011; 152(11): 514–517.

16. Zamotaeva M.N., Inchina V.I., Chairkin I.N., Drozdov I.A. Experimental substantiation for the use of mexidol and 3-hydroxypyridine fumarate in chronic myocardial injury. *Bull Exp Biol Med* 2013; 155(2): 212–213, <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-013-2115-3>.

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

18. Бугрова М.Л., Харьковская Е.Е., Яковлева Е.И. Влияние Мексидола на предсердный натрийуретический пептид в изолированном по Лангендорфу сердце крысы. *Современные технологии в медицине* 2014; 6(2): 25–31.

19. Бугрова М.Л., Яковлева Е.И., Ермолин И.Л. Образование и выброс предсердного натрийуретического пептида в кардиомиоцитах под воздействием Мексидола в раннем постреперфузионном периоде в эксперименте. *Морфологические ведомости* 2014; 2: 19–25.

20. Мухина И.В., Рахчеева М.В., Бугрова М.Л. Натрийуретические пептиды в регуляции сердечно-сосудистой системы. *Нижегородский медицинский журнал* 2006; 5: 96–102.

21. 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.

22. Бисерова Н.М. Методы визуализации биологических ультраструктур. Подготовка биологических объектов для изучения с помощью электронных и флуоресцентных конфокальных лазерных микроскопов. М: Товарищество научных изданий КМК; 2013; 104 с.

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

24. Weidemann A., Klanke B., Wagner M., Volk T., Willam C., Wiesener M., Eckardt K., Warnecke C. Hypoxia, via stabilization of hypoxia-inducible factor HIF-1 α is a direct and sufficient stimulus for brain-type natriuretic peptide induction. *Biochem J* 2008; 409(1): 233–242, <http://dx.doi.org/10.1042/bj20070629>.

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

26. Ramos L.W.F., Murad N., Goto E., Antônio E.L., Silva J.A.Jr., Tucci P.F., Carvalho A.C. Ischemia/reperfusion is an independent trigger for increasing myocardial content of mRNA B-type natriuretic peptide. *Heart Vessels* 2009; 24(6): 454–459, <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-009-1148-z>.

27. 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.

28. 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.

29. Watson C., Phelan D., Xu M., Collier P., Neary R., Smolenski A., Ledwidge M., McDonald K., Baugh J. Mechanical stretch up-regulates the B-type natriuretic peptide system in human cardiac fibroblasts: a possible defense against transforming growth factor- β mediated fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5(1): 9, <http://dx.doi.org/10.1186/1755-1536-5-9>.

30. Huntley B., Ichiki T., Sangaralingham J., Chen H., Burnett J. B-type natriuretic peptide and extracellular matrix protein interactions in human cardiac fibroblasts. *J Cell Physiol* 2010 Oct; 225(1), <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.22253>.

References

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

2. 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>.

3. Jarai R., Kaun C., Weiss T.W., Speidl W.S., Rychli K., Maurer G., Huber K., Wojta J. Human cardiac fibroblasts express B-type natriuretic peptide: fluvastatin ameliorates its up-regulation by interleukin-1 α , tumour necrosis factor- α and transforming growth factor- β . *J Cell Mol Med* 2009; 13(11–12): 4415–4421, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00704.x>.

4. de Bold A.J. Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. *Can J Physiol Pharmacol* 2011; 89(8): 527–531, <http://dx.doi.org/10.1139/y11-019>.

5. Voulteenahe O., Ala-Kopsala M., Ruskoaho H. BNP as a biomarker in heart disease. *Adv Clin Chem* 2005; 40: 1–36, [http://dx.doi.org/10.1016/s0065-2423\(05\)40001-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0065-2423(05)40001-3).

6. Tang W.H. B-type natriuretic peptide: a critical review. *Congest Heart Fail* 2007; 13(1): 48–52, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1527-5299.2007.05622.x>.
7. Levine Y.C., Rosenberg M.A., Mittleman M., Samuel M., Methachittiphan N., Link M., Josephson M.E., Buxton A.E. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm* 2014; 11(7): 1109–1116, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.024>.
8. Xin W., Lin Z., Mi S. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2013; 20(1): 69–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-014-9437-8>.
9. Arakawa K., Himeno H., Kirigaya J., Otomo F., Matsushita K., Nakahashi H., Shimizu S., Nitta M., Takamizawa T., Yano H., Endo M., Kanna M., Kimura K., Umemura S. B-type natriuretic peptide as a predictor of ischemia/reperfusion injury immediately after myocardial reperfusion in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 Jan [Epub ahead of print], <http://dx.doi.org/10.1177/2048872615568964>.
10. Ejaz N., Khalid M. Utility of brain natriuretic peptide in diagnosis of congestive heart failure and comparison with transthoracic echocardiography: a multicenter analysis in South Asian and Arabian population. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015 Jan; 25(1): 12–15.
11. 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; 55(1): 8–16, <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.13-109>.
12. Hu G., Huang X., Zhang K., Jiang H., Hu X. Anti-inflammatory effect of B-type natriuretic peptide postconditioning during myocardial ischemia-reperfusion: involvement of PI3K/Akt signaling pathway. *Inflammation* 2014; 37(5): 1669–1674, <http://dx.doi.org/10.1007/s10753-014-9895-0>.
13. Shang C. B-type natriuretic peptide-guided therapy for perioperative medicine? *Open Heart* 2014 Aug; 1(1): e000105, <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2014-000105>.
14. Toufektzian L., Zisis C., Balaka C., Roussakis A. Effectiveness of brain natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing non-cardiac thoracic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015 Jan [Epub ahead of print], <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivu454>.
15. 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. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny* 2011; 152(11): 514–517.
16. Zamotaeva M.N., Inchina V.I., Chairkin I.N., Drozdov I.A. Experimental substantiation for the use of mexidol and 3-hydroxypyridine fumarate in chronic myocardial injury. *Bull Exp Biol Med* 2013; 155(2): 212–213, <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-013-2115-3>.
17. Andreeva N.N. The experimental and clinical aspects of the application of Mexidol in hypoxia. *Meditsinskiy a/manakh* 2009; 4: 193–197.
18. Bugrova M.L., Kharkovskaya E.E., Yakovleva E.I. The effect of mexidol on atrial natriuretic peptide in langendorf rat heart preparation. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2014; 6(2): 25–31.
19. Bugrova M.L., Yakovleva E.I., Ermolin I.L. The effect of mexidol on synthesis and secretion of atrial natriuretic peptide in cardiac myocytes in early postreperfusion period in experiment. *Morfologicheskie vedomosti* 2014; 2: 19–25.
20. Mukhina I.V., Rakhcheeva M.V., Bugrova M.L. Natriuretic peptides in cardiovascular system regulation. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal* 2006; 5: 96–102.
21. Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tell' L.Z. Modeling of clinical death and post-resuscitation disease in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 1982; 3: 78–80.
22. Biserova N.M. *Metody vizualizatsii biologicheskikh ul'trastruktur. Podgotovka biologicheskikh ob'ektov dlya izucheniya s pomoshch'yu elektronnykh i fluorestsentsnykh konfokal'nykh lazernykh mikroskopov* [Imaging methods of biological ultrastructures. Preparation of biological objects for the study using electron and fluorescent confocal laser microscopes]. Moscow: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2013; 104 p.
23. Rakhcheeva M.V., Bugrova M.L. Changes in the proportion of A and B-types of granules containing atrial and brain natriuretic peptides in atrial myocytes in vasorenal hypertension in rats. *Tsitologiya* 2010; 8: 629–633.
24. Weidemann A., Klanke B., Wagner M., Volk T., Willam C., Wiesener M., Eckardt K., Warnecke C. Hypoxia, via stabilization of hypoxia-inducible factor HIF-1 α is a direct and sufficient stimulus for brain-type natriuretic peptide induction. *Biochem J* 2008; 409(1): 233–242, <http://dx.doi.org/10.1042/bj20070629>.
25. Arjamaa O., Nikinmaa M. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011; 3(3): 191–201.
26. Ramos L.W.F., Murad N., Goto E., Ant3nio E.L., Silva J.A.Jr., Tucci P.F., Carvalho A.C. Ischemia/reperfusion is an independent trigger for increasing myocardial content of mRNA B-type natriuretic peptide. *Heart Vessels* 2009; 24(6): 454–459, <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-009-1148-z>.
27. 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 postreperfusion period. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2012; 3: 26–30.
28. 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.
29. Watson C., Phelan D., Xu M., Collier P., Neary R., Smolenski A., Ledwidge M., McDonald K., Baugh J. Mechanical stretch up-regulates the B-type natriuretic peptide system in human cardiac fibroblasts: a possible defense against transforming growth factor- β mediated fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5(1): 9, <http://dx.doi.org/10.1186/1755-1536-5-9>.
30. Huntley B., Ichiki T., Sangaralingham J., Chen H., Burnett J. B-type natriuretic peptide and extracellular matrix protein interactions in human cardiac fibroblasts. *J Cell Physiol* 2010 Oct; 225(1), <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.22253>.