

ПРЕДСЕРДНЫЙ И МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ МИОЦИТОВ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КРЫС В ПОСТРЕПЕРФУЗИОННОМ ПЕРИОДЕ

© М. Л. Бугрова

*Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, 603005;
электронный адрес: marysmir@mail.ru*

Исследовали накопление и выведение предсердного (ПНП) и мозгового (МНП) натрийуретических пептидов в раннем и отдаленном постреперфузионном периоде (через 60 мин и 60 сут) в миокарде правого предсердия крыс. Тотальную ишемию моделировали по методу Корпачева с сотрудниками (1982). Иммуноцитохимическое определение локализации пептидов в кардиомиоцитах осуществляли на ультратонких срезах с помощью поликлональных антител. Интенсивность накопления, выведения ПНП и МНП анализировали методом подсчета гранул (типов А и В) с иммунореактивной меткой с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Через 60 мин и 60 сут постреперфузионного периода выявлено увеличение образования и выброса ПНП и МНП. Более выраженная реакция МНП объясняется тем, что в нормальных условиях основным гормоном из системы натрийуретических пептидов, участвующим в регуляции артериального давления, является ПНП, при сердечно-сосудистой патологии — преимущественно МНП.

Ключевые слова: предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид, постреперфузионный период.

Принятые сокращения: КМЦ — кардиомиоциты, МНП — мозговой натрийуретический пептид, ПНП — предсердный натрийуретический пептид, ПРП — постреперфузионный период, СПР — саркоплазматический ретикулум.

Предсердный (ПНП) и мозговой (МНП) натрийуретические пептиды входят в группу биологически активных веществ, участвующих в регуляции водно-солевого баланса и гемодинамики. Действия их направлены в основном на снижение артериального давления за счет натрийуретического и диуретического эффектов, а также ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Иванова, Нестерова, 2014; Ogawa, de Bold, 2014; Ichiki et al., 2015). Пептиды имеют сходство в молекулярной организации, рецепторном аппарате и механизмах действия (Dietz, 2005; de Bold, 2011; Kuhn, 2015). Синтетические аналоги ПНП и МНП применяют в качестве лекарственных средств для достижения гипотензивного эффекта у пациентов, страдающих гипертонией (Matsue et al., 2015). Известно, что при сердечно-сосудистой патологии наблюдается повышенный уровень пептидов в плазме крови, поэтому их стали использовать в клинике в прогностических целях (Cacciaruti, 2010; Zhi et al., 2015). За время исследования сердечных гормонов (более 30 лет) в литературе накопилось большое количество противоречивых данных. До сих пор до конца неясны роль ПНП и МНП в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, механизмы запуска их синтеза и секреции (Максимов и др., 2014). Спорным моментом остается прогностическая ценность пептидов: по данным одних клинических исследований, МНП и его предшественники имеют большую значимость, чем ПНП, так как период полувыведения МНП составляет 22 мин, а ПНП — 3—4 (Бугримова и др., 2006;

Steiner, Guglin, 2008). Однако был выделен средний фрагмент проПНП (MR-проПНП), который по диагностическим и прогностическим свойствам превосшел МНП (Moertl et al., 2009). В других исследованиях MR-проПНП и МНП оказались одинаково чувствительными маркерами (Dieplinger et al., 2010). Противоречивость данных связана с разными методологическими подходами. По мнению авторов, уровень гормонов в плазме крови далеко не всегда совпадает с изменениями в процессах аккумуляции и выделения ПНП и МНП в сердце (Mifune et al., 2012).

Морфологически оценить накопление и выведение пептидов можно в ткани правого предсердия, где они накапливаются и хранятся в гранулах секреторных кардиомиоцитов (КМЦ) (Коростышевская и др., 2013). По одной из принятых классификаций выделяют два типа гранул: А — тип с хорошо выраженной мембраной и осмиофильным содержимым; В — тип без мембраны, с менее электронно-плотным содержимым (Рахчеева, Бугрова, 2010). В А-гранулах осуществляется хранение, а в В — выделение пептидов. Анализируя количество гранул, можно оценить процессы накопления и выведения гормонов в правом предсердии в условиях сердечно-сосудистой патологии. Ранее нами были проведены исследования ПНП с использованием подобного метода в условиях постреперфузионного периода и частично изучен МНП (Бугрова и др., 2012, 2013; Абросимов и др., 2015). По мнению ряда авторов, наибольшую научную и практическую зна-

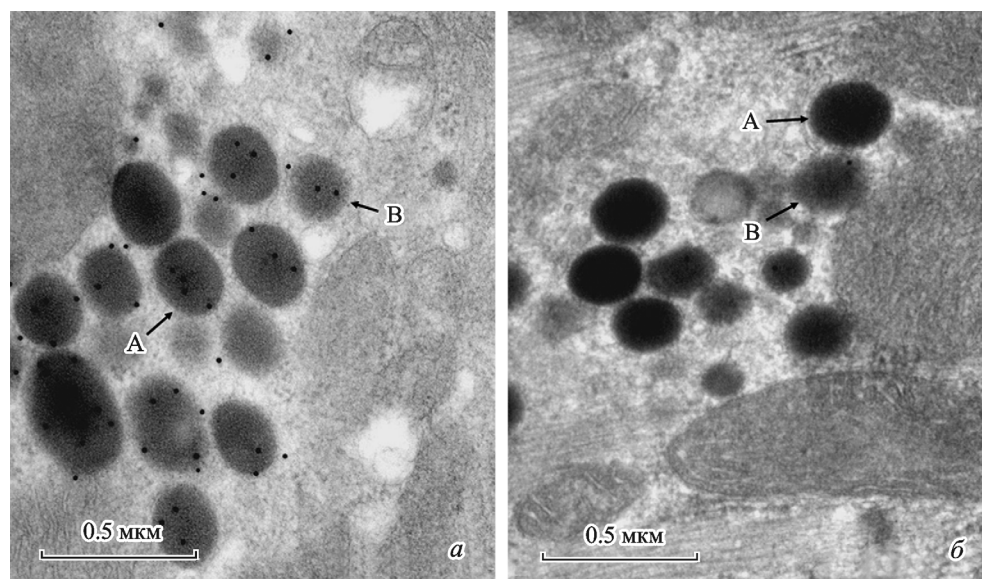


Рис. 1. Иммуноцитохимическое выявление предсердного натрийуретического пептида (ПНП) (а) и мозгового натрийуретического пептида (МНП) (б) в гранулах миоцитов правого предсердия крысы.

А, В — соответственно гранулы типов А и В. Масштабные отрезки — 0,5 мкм.

чимость представляют работы, где одновременно анализируются оба пептида (Sato et al., 2013).

Таким образом, целью настоящей работы явился анализ изменения количества секреторных гранул разных типов, содержащих ПНП и МНП, в миоцитах правого предсердия крыс в раннем и отдаленном постреперфузионном периоде (ПРП).

Материал и методика

Эксперименты проведены в соответствии с правилами лабораторной практики на 20 белых аутбредных крысах-самцах Wistar массой 200—250 г. Тотальную ишемию (10 мин) моделировали закрытым способом по методу Корпачева и соавторов (Корпачев и др., 1982). Крысам, наркотизированным нембуталом (25 мг/кг), интубировали трахею, затем специальным Г-образным крючком пережимали сердечно-сосудистый пучок без вскрытия грудной клетки. На 2—4-й мин пережатия сердце полностью останавливалось. Перед началом реанимации эндотрахеально вводили 0.1%-ный раствор адреналина (0.1 мл). Реанимационные мероприятия проводили с помощью наружного массажа сердца и искусственной вентиляции легких.

Для электронно-микроскопического анализа брали образцы ткани правого предсердия у интактных и экспериментальных животных (через 60 мин и 60 сут ПРП). Для крыс через 60 сут ПРП в качестве контроля использовали интактных животных такого же возраста. Материал фиксировали в 2.5%-ном растворе глутаральдегида на фосфатном буфере (рН 7.4) и в 1%-ном растворе OsO_4 с последующей заливкой в смесь Эпона с Араалдитом по стандартной методике (Бисерова, 2013). Клеточную локализацию ПНП и МНП выявляли на ультратонких срезах с помощью первичных поликлональных антител к ПНП (rabbit anti-atrial natriuretic factor (1-28) (rat), Peninsula Laboratories, LLC, Bachem, США) и к МНП (rabbit anti-brain natriuretic peptide-32 (rat) serum, Peninsula Laboratories.

Inc., Bachem, США). Вторыми антителами служили Protein-A/Gold (15 нм) (EM Grade, Electron Microscopy Sciences, США) (Галкина и др., 2015). Для каждого пептида проводили реакции отдельно. Срезы контрастировали уранил-ацетатом, цитратом свинца и анализировали в трансмиссионном электронном микроскопе Morgagni 268D (FEI, США). Гранулы А- и В-типов с меткой в КМЦ считали в полях зрения 38×38 мкм (по 30 полей в 1 препарате, 3 животных в выборке) по описанной методике (Рахчеева, Бугрова, 2010; Абросимов и др., 2015) (рис. 1, а, б). Результаты оценивали с помощью критерия Манна—Уитни ($p < 0.05$).

Результаты

Через 60 мин ПРП реакция обоих пептидов была сходной и проявлялась в виде значительного увеличения количества гранул с иммунореактивной меткой. Для ПНП зафиксировано возрастание А-гранул на 30 %, В-гранул — на 45, а их общего количества — на 36 % (см. таблицу; рис. 2). При этом доля гранул типов А и В, содержащих ПНП, составила 60 и 40 % соответственно по сравнению с интактными животными (63 и 37 % соответственно). Увеличение числа гранул с МНП выявлялось в большей степени, чем с ПНП: доля гранул А-типа возрастала на 134 %, В-типа на 211, а общее количество — на 159 % по сравнению с интактной серией (см. таблицу; рис. 2). Доля А- и В-гранул составила 62 и 38 % соответственно, а у интактных животных это распределение составляло 68 и 32 % соответственно.

Исследование ультраструктуры миокарда правого предсердия выявило гетерогенность миоцитов: одни КМЦ практически не отличались от интактных; в других клетках наблюдали дистрофические признаки (некротические изменения ядер, появление вакуолей, расхождение вставочных дисков). Практически во всех клетках обнаружено расширение саркоплазматического ретикулаума (СПР). Отмечали интерстициальный отек (рис. 3).

Соотношение гранул А- и В-типов, содержащих ПНП и МНП, в предсердных миоцитах крыс в ПРП

Вариант опыта	Гранулы, содержащие ПНП, типов		Гранулы, содержащие МНП, типов	
	А	В	А	В
Интактные животные (n = 10)	65.75 ± 4.36	38.90 ± 4.39	16.00 ± 1.25	7.53 ± 0.62
ПРП, 60 мин (n = 5)	85.64 ± 4.16 ^a (p = 0.004301)	56.48 ± 3.40 ^a (p = 0.001499)	37.47 ± 3.32 ^a (p = 0.000002)	23.37 ± 2.06 ^a (p = 0.000000)
ПРП, 60 сут (n = 5)	105.17 ± 5.77 ^{a, б} (p = 0.012420)	54.71 ± 4.01 ^a (p = 0.833668)	50.60 ± 3.41 ^{a, б} (p = 0.011709)	26.96 ± 1.89 ^a (p = 0.304423)

Примечание. Данные представлены в виде среднего и его ошибки. ^a Достоверность отличия от контроля (интактных животных), ^б достоверность отличия от ПРП 60 мин; p — уровень значимости различия.

Через 60 сут ПРП содержание пептидов в правом предсердии по сравнению с контролем и с группой животных через 60 мин ПРП увеличилось. Количество гранул с ПНП-иммунореактивной меткой в миоцитах было следующим: доля гранул А-типа увеличилась на 60, а В-типа на 41 % по сравнению с показателями интактных животных (см. таблицу; рис. 2). Причем эти значения были выше, чем в раннем ПРП (60 мин): на 23 % для А-гранул и на 12 % по общему количеству. Соотношение долей А- и В-гранул составило 66 и 34 %. При исследовании МНП выявили увеличение гранул А-типа на 216 %, В-типа — на 259 и их общего количества — на 230 % относительно интактных животных. По сравнению с ранним ПРП также выявлено повышение количества А-гранул на 35 %, а общего числа гранул — на 27 % (см. таблицу; рис. 2). Доли гранул А и В составили 65 и 35 %.

При субмикроскопическом исследовании миокарда правого предсердия, как и через 60 мин ПРП, были выявлены КМЦ с разной степенью изменений: от клеток, практически не отличающихся от интактных, до КМЦ с некротической дегенерацией. Показаны гипертрофия КМЦ и расширение СПР в большинстве клеток. В интерстициальном пространстве наблюдали значительное увеличение компонентов соединительной ткани (рис. 3, б).

Обсуждение

Анализ иммуномеченых гранул выявил усиление процессов накопления и выведения натрийуретических пептидов через 60 мин ПРП, причем реакция МНП была более выраженной, чем ПНП. В проведенных ранее исследованиях обсуждали стимулирующее влияние гипоксии на синтез и секрецию пептидов факторами HIF-1 α (чувствительный к гипоксии 1 α) и ET-1 (эндотелин 1) (Бугрова и др., 2012, 2013). Показали, что HIF-1 α запускает промотор в последовательностях, кодирующих пептиды, стимулирует транскрипцию их мРНК (Weidemann et al., 2007; Ramos et al., 2009; Arjamaa, Nikinmaa, 2011). Повышение концентрации ET-1 в плазме крови активирует рецепторы ET_A, связанные с G-белком, которые запускают секрецию сердечных гормонов (Dietz, 2005; Ogawa, de Bold, 2014). Выявленное увеличение продукции ПНП и МНП происходило при одновременном расширении элементов СПР в КМЦ. Подобная морфологическая картина отражала гипоксическое воздействие на миокард: происходил обратный захват ионов Ca²⁺ из саркоплазмы в цистерны СПР, которые были расширены. Ca²⁺ в свою очередь запускал синтез ПНП и гранулообра-

зование через Ca²⁺-зависимые K⁺-каналы SK4, расположенные на СПР в парануклеарной зоне (De Bold, 2011). Есть мнение, что для МНП может действовать тот же механизм (Абросимов, 2015). Кроме того, увеличение продукции пептидов происходило за счет активации Ca²⁺-зависимой серологической протеазы корина, участвующей в преобразовании пропептидов в их активную форму (Wu et al., 2002).

По проявлению иммуноцитохимической реакции в гранулах правого предсердия содержание МНП в нашей работе визуально намного меньше, чем ПНП (рис. 1, а, б), так как МНП вырабатывается в основном в желудочках (De Bold, 2011). Более выраженное увеличение метаболической активности МНП могло быть вызвано воздействием факторов ишемии и реперфузии. По данным авторов, при сердечно-сосудистой патологии больше вырабатывается МНП, чем ПНП (Gerbes et al., 1994; Voulteenahe et al., 2005).

Через 60 сут ПРП мы выявили увеличение продукции обоих пептидов по сравнению с интактными животными и ранним ПРП, при этом соотношение типов гранул А и В свидетельствовало о смещении процессов в сторону накопления гормонов. По-видимому, на аккумуляцию и выведение МНП и ПНП в этот период могло повлиять несколько факторов. С одной стороны, это повышенное артериальное давление, отличавшееся от исходного уровня на 23 % (Бугрова и др., 2012). Реакция на растяжение стенки правого предсердия является основным стимулирующим фактором для синтеза и секреции натрийуретических гормонов (Dietz, 2005; Ogawa, de Bold, 2014;

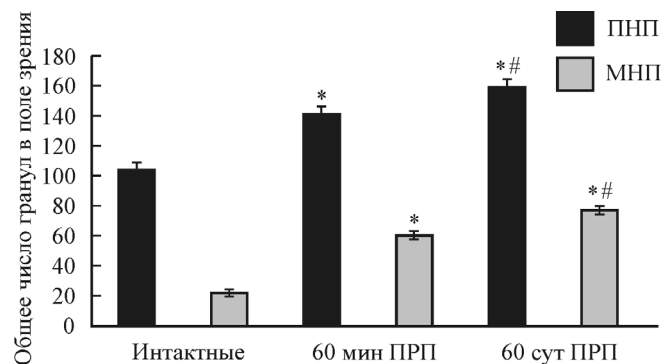


Рис. 2. Количественное распределение гранул с ПНП и МНП в условиях постреперфузионного периода (ПРП).

Звездочкой показана достоверность отличия от интактных животных, решеткой — достоверность отличия от ПРП 60 мин; p < 0.05, тест Манна—Уитни.

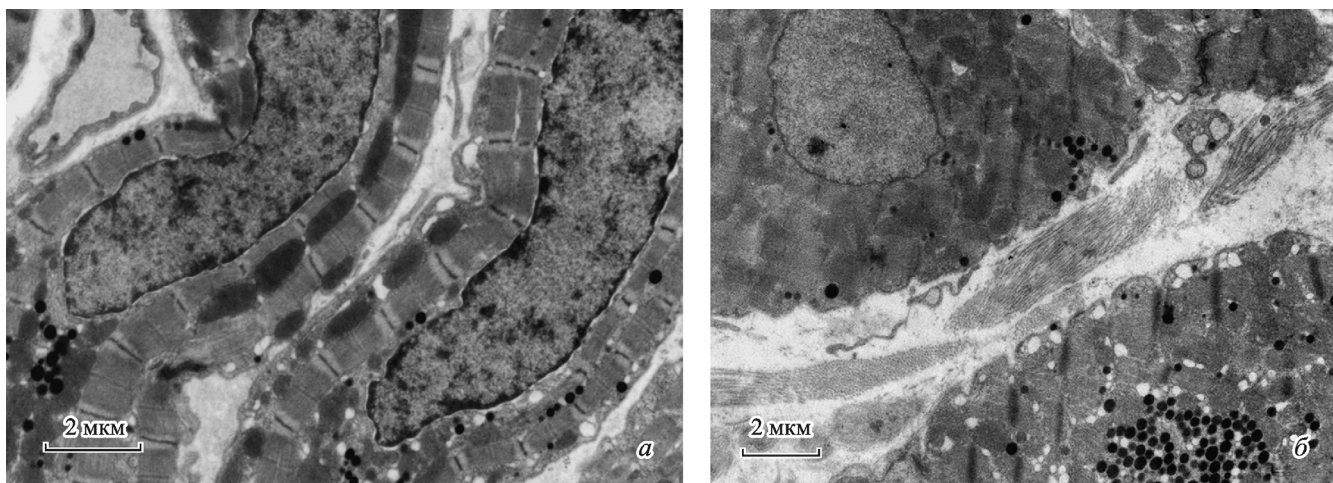


Рис. 3. Ультраструктура миоцитов правого предсердия крысы через 60 мин (а) и 60 сут (б) ПРП.

Масштабные отрезки — 2 мкм.

Kuhn, 2015). С другой стороны, процессы ишемического ремоделирования в миокарде, в основе которого показаны фиброз, гипертрофия и гибель кардиомиоцитов (Митьковская и др., 2013; Lyon et al., 2015), могли активировать продукцию пептидов. Пусковыми стимулами гипертрофии являются норадреналин, ангиотензин 2, эндотелин, локальные пептиды, индуцирующие рост клеток, и физические факторы, вызывающие растяжение КМЦ (Mann, Bristow, 2005; Wang et al., 2015). Вышеперечисленные агенты являются инициаторами синтеза и секреции пептидов по данным многих исследователей (Ogawa, de Bold, 2014; Bernardi et al., 2015).

Показана способность сердечных гормонов к подавлению роста фибробластов (Иванова, Нестерова, 2014; Vanerjee, Vandyopadhyay, 2014). Можно предположить, что факторы пролиферации фибробластов реципрокно запускали образование и выведение ПНП и МНП. Кроме того, увеличение площади соединительной ткани в периваскулярном пространстве приводило к нарушению контактов капилляров с КМЦ, возникала гипоксия, которая стимулировала продукцию натрийуретических пептидов.

Необходимо отметить, что реакция МНП в отдаленном ПРП была более выраженной, чем ПНП, как и через 60 мин реперфузии. По-видимому, в норме в регуляции артериального давления основную роль играет ПНП, а при сердечно-сосудистой патологии — МНП. При этом остается не до конца ясным значение пептидов. С одной стороны, прямым и непрямым действием сердечные гормоны потенциально лимитируют пролиферативную или гипертрофическую реакцию миокарда при повреждении или ишемии (Cavallero et al., 2010; Иванова, Нестерова, 2014; Chen et al., 2014). С другой стороны, возможен отрицательный результат, о чем свидетельствуют многочисленные побочные явления при применении синтетических аналогов МНП (Ogawa, de Bold, 2014), а также исследования, в которых было показано усугубление процессов ремоделирования миокарда при длительном введении пептида, сводящее на нет все его положительные эффекты (Thireau et al., 2012). Повышенное содержание ПНП и МНП в плазме крови является неблагоприятным признаком у больных сердечной недостаточностью в плане возможного развития осложнений (Иванова, Нестерова, 2014; Zhi et al., 2015).

Таким образом, нами выявлено увеличение накопления и выведения ПНП и МНП в раннем и отдаленном ПРП. Остается невыясненным вопрос о значении (положительном или отрицательном) данного явления в связи с неоднозначностью участия пептидов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Перспективы исследования заключаются в детальном изучении влияния различных молекулярных факторов на продукцию ПНП и МНП в КМЦ, а также наблюдении развития изменений в миокарде экспериментальных животных в более отдаленные сроки ПРП.

Работа выполнена в рамках ведомственной НИР Министерства здравоохранения РФ 2012—2016 гг. «Механизмы регуляции физиологических функций при экспериментальных состояниях организма».

Список литературы

- Абросимов Д. А., Яковлева Е. И., Бугрова М. Л. 2015. Количественный анализ мозгового натрийуретического пептида кардиомиоцитов крыс в раннем постреперфузионном периоде. Цитология. 57 (4) : 305—308. (Abrosimov D. A., Yakovleva E. I., Bugrova M. L. 2015. Quantitative analysis of brain natriuretic peptide of cardiac muscle cells in early postreperfusion period in rats. Tsitologiya. 57 (4) : 305—308.)
- Бисерова Н. М. 2013. Методы визуализации биологических ультраструктур. Подготовка биологических объектов для изучения с помощью электронных и флуоресцентных конфокальных лазерных микроскопов. Практическое руководство для биологов. М.: Товарищество научных изданий КМК. 104 с. (Biserova N. M. 2013. Visualization techniques of biological ultrastructure. Preparation of biological objects for study in electron and fluorescence confocal laser microscopes. A practical guide for biologists. M.: Partnership of scientific publications KMK. 104 p.)
- Бугримова М. А., Савина Н. М., Ваньева О. С., Сидоренко Б. А. 2006. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 1 : 11—57. (Bugrimova M. A., Savina N. M., Vaneeva O. S., Sidorenko B. A. 2006. Brain natriuretic peptide as a marker and factor of prognosis of chronic heart failure. Cardiology. 1 : 11—57.)
- Бугрова М. Л., Абросимов Д. А., Яковлева Е. И., Баскина О. С., Ермолин И. Л. 2013. Исследование предсердного натрийуретического пептида кардиомиоцитов в условиях отдаленного постреперфузионного периода в эксперименте. Со-

- временные технологии в медицине. 5(4): С. 39—44. (Bugrova M. L., Abrosimov D. A., Yakovleva E. I., Baskina O. S., Ermolin I. L. 2013. The study on atrial natriuretic peptide of cardiomyocytes in a long-term post-perfusion period in experiment. Modern Technol. Med. (Russian). 5 (4) : С. 39—44.)
- Бугрова М. Л., Яковлева Е. И., Абросимов Д. А. 2012. 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. 1 (3) : 26—30. (Bugrova M. L., Yakovleva E. I., Abrosimov D. A. 2012. 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. Modern Technol. Med. (Russian). 1 (3) : 26—30.)
- Галкина М. В., Баскина О. С., Бугрова М. Л. 2015. Исследование процессов синтеза, накопления и выброса предсердного и мозгового натрийуретических пептидов при экспериментальной вазоренальной гипертензии. Современные технологии в медицине. 7(2) : 33—40. (Galkina M. V., Baskina O. S., Bugrova M. L. 2015. The study of synthesis, accumulation and release processes of atrial and brain natriuretic peptides in experimental renovascular hypertension. Modern Technol. Med. (Russian). 7 (2) : 33—40.)
- Иванова С. В., Нестерова Е. А. 2014. Семейство натрийуретических пептидов: возможности применения в поликлинической практике. Медицинский совет. 2 : 77—81. (Ivanova S. V., Nesterova E. A. 2014. The family of natriuretic peptides: application possibilities in outpatient practice. Medical Advice. 2 : 77—81.)
- Коростышевская И. М., Максимов В. Ф., Курганов С. А. 2013. Возможности ультраструктурной оценки секреторной активности предсердных кардиомиоцитов. Цитология. 55 (8) : 739—747. (Korostyshevskaya I. M., Maksimov V. F., Kurganov S. A. 2013. Ultrastructural determination of atrial cardiomyocyte secretory activity. Cell Tissue Biol. (Tsitologiya). 7 : 528—538.)
- Корпачев В. Г., Лысенков С. П., Телль Л. З. 1982. Моделирование клинической смерти и пострестимуляционной болезни у крыс. Патол. физиол. эксперим. терапия. 3 : 78—80. (Korpachev V. G., Lysenkov S. P., Tell' L. Z. 1982. Modeling clinical death and postresuscitation disease in rats. Pathol. Physiol. Exp. Therapy. 3 : 78—80.)
- Максимов В. Ф., Коростышевская И. М., Курганов С. А., Маркель А. Л., Руденко Н. С., Якобсон Г. С. 2014. Изменения миоэндокринных клеток правого предсердия у крыс при гипертензии и после снижения артериального давления. Цитология. 56 (10) : 725—734. (Maksimov V. F., Korostyshevskaya I. M., Kurganov S. A., Markel A. L., Rudenko N. S., Yakobson G. S. 2014. Changes in myoendocrine cells in rat right atrium at hypertension and during pharmacological lowering of blood pressure. Cell Tissue Biol. (Tsitologiya). 9 : 24—29.)
- Митковская Н. П., Нижникова О. Г., Статкевич Т. В., Патеюк И. В., Бальш Е. М., Пинчук А. Ф. 2013. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда. Мед. журн. 1 : 12—18. (Mitkovskaya N. P., Nizhnikova O. G., Adamovich T. V., Pateyuk V. I., Balych E. M., Pinchuk A. F. 2013. Pathogenetic aspects of postinfarction remodeling of the myocardium. Med. J. 1 : 12—18.)
- Рахчеева М. В., Бурова М. Л. 2010. Изменение соотношения гранул А- и В-типов, содержащих предсердный и мозговой натрийуретические пептиды, в предсердных миоцитах крыс в условиях вазоренальной гипертензии. Цитология. 52 (8) : 629—633. (Rakhcheeva M. V., Bugrova M. L. 2010. 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. 52 (8) : 629—633.)
- Arjamaa O., Nikinmaa M. 2011. Hypoxia regulates the natriuretic peptide system. Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. 3 : 191—201.
- Banerjee P., Bandyopadhyay A. 2014. Cytosolic dynamics of annexin A6 trigger feedback regulation of hypertrophy via atrial natriuretic peptide in cardiomyocytes. J. Biol. Chem. 289 : 5371—5385.
- Bernardi S., Toffoli B., Zennaro C., Bossi F., Losurdo P., Michelli A., Carretta R., Mulatiero P., Fallo F., Veglio F., Fabris B. 2015. Aldosterone effects on glomerular structure and function. J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. pii: 1470320315595568.
- Cacciapuoti F. 2010. Natriuretic peptide system and cardiovascular disease. Heart Views. 11 : 10—15.
- Cavallero S., González G., Seropian I., Cerrudo C., Matorra F., Morales C., Hertig C., Puyó A., Fernández B., Gelpi R. 2010. Ventricular function and natriuretic peptides in sequentially combined models of hypertension. Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 298 : H1290—H1299.
- Chen Y., Yao F., Chen S., Huang H., Wu L., He J., Dong Y. 2014. Endogenous BNP attenuates cardiomyocyte hypertrophy induced by Ang II via p38 MAPK/Smad signaling. Pharmazie. 69 : 833—837.
- De Bold A. J. 2011. Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. Can. J. Pharmacol. 89 : 527—531.
- Dieplinger B., Gegenhuber A., Kaar G., Poelz W., Haltmayr M., Mueller T. 2010. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. Clin. Biochem. 43 : 714—719.
- Dietz J. 2005. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. Cardiovasc. Res. 68 : 8—17.
- Gerbes AL., Dagnino L., Nguyen T., Nemer M. 1994. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. J. Clin. Endocrinol. Metab. 78 : 1307—1311.
- Ichiki T., Huntley B., Sangaralingham S., Burnett J. 2015. Pro-atrial natriuretic peptide: a novel guanylyl cyclase-a receptor activator that goes beyond atrial and b-type natriuretic peptides. JACC Heart Fail. 3 : 715—723.
- Kuhn M. 2015. Cardiac actions of atrial natriuretic peptide: new visions of an old friend. Circ. Res. 116 : 1278—1280.
- Lyon R., Zanella F., Omens J., Sheikh F. 2015. Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. Circ. Res. 116 : 1462—1476.
- Mann D., Bristow M. 2005. Mechanisms and models in heart failure. The biomechanical model and beyond. Circulation. 111 : 2837—2849.
- Matsue Y., Kagiya N., Yoshida K., Kume T., Okura H., Suzuki M., Matsumura A., Yoshida K., Hashimoto Y. 2015. Carperitide is associated with increased in-hospital mortality in acute heart failure: a propensity score-matched analysis. J. Card Fail. 21 : 859—864; doi: 10.1016/j.cardfail.2015.05.007.
- Mifune H., Nishi Y., Tajiri Y., Yabuki A. 2012. Different A-type natriuretic peptide level in five strains of mice. J. Vet. Med. Sci. 74 : 499—502.
- Moertl D., Berger R., Struck J., Gleiss A., Hammer A., Morgenthaler N., Bergmann A., Huelsmann M., Pacher R. 2009. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. J. Amer. College Cardiol. 53 : 1783—1790.
- Ogawa T., de Bold A. J. 2014. The heart as an endocrine organ. Endocrine Connect. 3 : 31—44.
- Ramos L. W., Murad N., Goto E., Antonio E. L., Silva J. A., Tucci P. F., Carvalho A. C. 2009. Ischemia/reperfusion is an independent trigger for increasing myocardial content of mRNA B-type natriuretic peptide. Heart Vessels. 24 : 454—459.
- Sato M., Mikamo A., Kurazumi H., Suzuki R., Murakami M., Kobayashi T., Yoshimura K., Hamano K. 2013. Ratio of preoperative atrial natriuretic peptide to brain natriuretic peptide predicts the outcome of the maze procedure in mitral valve disease. J. Cardiothorac. Surg. 8 : 32. doi: 10.1186/1749-8090-8-32.
- Steiner J., Guglin M. 2008. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. Int. J. Cardiol. 129 : 5—14.
- Thireau J., Karam S., Fauconnier J., Roberge S., Cassan C., Cazorla O., Aimond F., Lacampagne A., Babuty D., Richard S. 2012. Functional evidence for an active role of B-type natriuretic

peptide in cardiac remodelling and pro-arrhythmogenicity. Cardiovasc. Res. 95 : 59—68.

Voulteenahe O., Ala-Kopsala M., Ruskoaho H. 2005. BNP as marker in heart disease. Adv. Clin. Chem. 40 : 1—36.

Wang Y., Zhou J., Hong K., Cheng X., Li Y. 2015. MicroRNA-223 displays a protective role against cardiomyocyte hypertrophy by targeting cardiac troponin I-interacting kinase. Cell Physiol. Biochem. 35 : 1546—1556.

Weidemann A., Klanke B., Wagner M., Volk T., Willam C., Wiessener M., Eckardt K., Warnecke C. 2007. Hypoxia, via stabilization of hypoxia-inducible factor HIF-1 α is a direct and sufficient

stimulus for brain-type natriuretic peptide induction. BJ. Immediate Publication. 409 : 233—242.

Wu F., Yan W., Pan J., Morser J., Wu Q. 2002. Processing of pro-atrial natriuretic peptide by corin in cardiac myocytes. J. Biol. Chem. 277 : 16 900—16 905.

Zhi H., Wang H., Li T., Pin F. 2015. Correlated analysis and pathological study on insulin resistance and cardiovascular endocrine hormone in elderly hypertension patients. Diabetes Metab. Syndr. 9 : 67—70.

Поступила 26 X 2015

ATRIAL AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDES OF CARDIAC MUSCLE CELLS IN POSTREPERFUSION PERIOD IN RATS

M. L. Bugrova

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, 603005;
e-mail: marysmir@mail.ru

Accumulation and release of atrial and brain natriuretic peptides (ANP and BNP) in right atrial cardiac muscle cells has been investigated in rats after 60 minutes and 60 days after the reperfusion start. The total ischemia was simulated by the method of V. G. Korpachev. Immunocytochemical localization of peptides in cardiomyocytes was performed in ultrathin sections using polyclonal antibodies. The intensity of accumulation/excretion of ANP and BNP were analyzed by the method of counting the number of granules (A- and B-types) with immunoreactive labels in 38×38 mkm² visual fields in transmission electron microscope Morgagni 268D (FEI). The results were assessed using Mann—Whitney U-test ($p < 0.05$). After 60 minutes and 60 days post-reperfusion period, we detected an increase in the synthesis and release of ANP and BNP. The reaction of BNP was more pronounced than ANP. This is due to the fact that ANP is the main hormone of the natriuretic peptide system involved in the regulation of blood pressure in normal conditions, while BNP is the principal regulator of pressure in cardiovascular pathology.

Key words: atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, post-reperfusion period.