



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96031** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 33/00
A61K 36/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 09095	(72) Винахідник(и): Довгань Роман Степанович (UA)
(22) Дата подання заявки: 13.08.2014	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.01.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.01.2015, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПЕРИНДОПРИЛУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб визначення впливу периндоприлу на ультраструктуру лівого шлуночка серця щурів з артеріальною гіпертензією, що включає проведення морфометричних досліджень, причому визначають об'ємну щільність міофібрил та мітохондрій, їх співвідношення в кардіоміоцитах, кількість мітохондрій в одиниці плоді кардіоміоциту та площу їх зрізу, довжину саркомерів, діаметр каналців саркоплазматичної сітки до та після лікування периндоприлом, одержані результат и порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність препарату.

UA 96031 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до фармакотерапії серцево-судинних захворювань, і може використовуватись для покращення результатів лікування артеріальної гіпертензії.

5 Згідно з офіційними статистичними даними, в структурі смертності в Україні лідируючі позиції займають хвороби органів кровообігу. У минулих роках їх питома вага складала майже 60 %. Серед яких 50 % припадає на артеріальну гіпертензію (АГ) [1].

10 Рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії 2007 року та доповнень у 2009 роках рекомендовано 5 класів препаратів першої лінії для лікування захворювань серцево-судинної системи, в тому числі артеріальної гіпертензії (діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту) які доцільно застосовувати як у моно- так і комбінованій терапії артеріальної гіпертензії [2, 3].

15 Як свідчать результати вітчизняних та зарубіжних вчених більшість пацієнтів в Україні, Європі, США з АГ сьогодні лікуються неефективно. Ефективність антигіпертензивної терапії - досягнення нормального рівня артеріального тиску, досягається у 40-60 % пацієнтів з АГ [4].

20 Етіологія та патогенез артеріальної гіпертензії вивчені недостатньо, тому, в останні роки вчені світу розробляють моделі на тваринах (щурі лінії DSS., SHR., ISIAH) і вивчають не тільки механізми розвитку АГ але й вплив різних екзогенних та ендогенних факторів, а також лікарських засобів на артеріальний тиск, зміни у функції та обміні речовин в органах мішенях при цій патології [5]. Щурі лінії ISIAH (HISAG) є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає АГ у людей. Відомо, що у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ), розвивається гіпертрофія лівого шлуночка, яка супроводжується морфологічною перебудовою міокарда з гіпертрофією міоцитів та мітохондрій. Тому на даній моделі вивчають ефективність антигіпертензивних засобів [6, 7].

25 Протягом останніх років для лікування АГ, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця найбільш часто застосовують інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ). До ефективних іАПФ належить препарат периндоприл. Клінічними дослідженнями встановлено, що зниження артеріального тиску (АТ) відбувається через спроможність периндоприлу гальмувати перетворення неактивного ангіотензину I в ангіотензин II з судинозвужувальними властивостями як в плазмі крові, так і судинах, а також в інших тканинах. Пригнічують активність симпатичної нервової системи шляхом гальмування виділення медіатора норадреналіну з наднирників та закінчень симпатичних нервів. Стимулюють синтез вазодилатуючого брадикиніну з пригніченням його інактивації. Брадикинін, в свою чергу, стимулює синтез оксиду азоту, який розширює судини. Пригнічують секрецію альдостерону внаслідок зниження рівня в крові АТ-II з розвитком натрійурезу. Збільшують синтез простагландинів-вазодилаторів, що сприяє розвитку антигіпертензивного ефекту та зменшується гіпертрофія лівого шлуночка.

35 Для подальшого встановлення механізмів дії периндоприлу на орган-мішень - серце буде сприяти дослідження ультраструктурних змін кардіоміоцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

40 У зв'язку з цим, метою дослідження було вивчення особливостей впливу периндоприлу на ультраструктуру лівого шлуночка серця щурів лінії HISAG при застосуванні периндоприлу.

Найбільш близьким за технічним вирішенням до способу, що заявляється, є спосіб оцінки впливу тіотриазоліну в комплексній терапії хворих ішемічною хворобою серця (8), який виступає як прототип. Цим способом досліджують мембраностабілізуючі, антиоксидантні, репаративні властивості препарату за допомогою біохімічних показників.

45 Однак, цей спосіб має недоліки - він має низьку інформативність і малу чутливість, потребує тривалого виконання та незручний у використанні.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає в розробці способу, який включає вивчення особливостей впливу периндоприлу на ультраструктуру лівого шлуночка серця щурів лінії HISAG при застосуванні його при комплексному лікуванні з препаратами метаболічного плану, що дозволить проконтролювати якість лікування артеріальної гіпертензії і покращити ефективність фармакотерапії даного захворювання.

Технічний результат, який досягається, полягає у підвищенні ефективності лікування.

55 Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає проведення морфометричних досліджень, згідно з корисною моделлю, визначали об'ємну щільність міофібрил та мітохондрій, їх співвідношення в кардіоміоцитах, кількість мітохондрій в одиниці площі кардіоміоциту та площу їх зрізу, довжину саркомерів, діаметр каналців саркоплазматичної сітки до та після лікування периндоприлом, одержані результати порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність препарату.

60 Спосіб здійснюється наступним чином:

Дослідження проведені на 15 нормотензивних щурах лінії WKY та 20 щурах лінії HICAG зі спадковою індукованою стресом артеріальної гіпертензії, які утримувалися в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і виводились з експерименту, згідно з етичними вимогами проведення експериментів на тваринах. В експерименти брали щурів вагою 190-210 г. Артеріальний тиск вимірювали на хвостовій артерії за допомогою гумової манжети та плетизмографа без наркотизації.

Матеріалом для електронно мікроскопічного дослідження був міокард лівого шлуночка, який фіксували у 2,5 % розчині глютарового альдегіду з подальшою фіксацією в розчині оксиду осмію за Мілонінгом. Матеріал обробляли, згідно із загальноприйнятою для електронно мікроскопічних досліджень методикою, та заключали у суміш епону та аралдиту. Ультратонкі зрізи, отримані на ультратомі LKB (Швеція), контрастували уранілом ацетатом та цитратом свинцю і фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К(Україна). Стереологічні показники отримували за допомогою програми KAPPA. Морфометрично оцінювали наступні показники: об'ємна щільність міофібрил та мітохондрій та їх співвідношення в кардіоміоцитах; кількість мітохондрій в одиниці площі кардіоміоциту та площу їх зрізу; довжину саркомерів; діаметр канальців саркоплазматичної сітки. Статистична обробка матеріалу здійснювалася методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Артеріальний тиск у контрольних нормотензивних щурів дорівнював на початку експерименту $104 \pm 2,0$ мм рт. ст., та в кінці $103 \pm 2,0$. У щурів лінії HICAG без застосування периндоприлу АТ був достовірно вищим на початку $157 \pm 5,0$ мм рт. ст. та в кінці експерименту $156 \pm 5,5$ мм рт. ст. При застосуванні периндоприлу АТ знизився з $155 \pm 5,0$ до $138 \pm 6,0$ мм рт. ст., що було значно нижче, ніж у щурів без застосування периндоприлу, але і не повертався до контрольних величин.

Зниження артеріального тиску після застосування периндоприлу позитивно відображувалося на ультраструктурі міокарда лівого шлуночка щурів. Переважна більшість кардіоміоцитів містить міофібрили, організовані в типові саркомери без ознак перескорочення. Міофібрили в основному зберігають свою цілісність.

Якісний аналіз підтверджується кількісними даними. Значно збільшується об'єм (до $45,87 \pm 3,30$ %), який займають міофібрили в кардіоміоцитах, у порівнянні з тим, що спостерігається у тварин лінії HICAG, об'ємна щільність міофібрил у яких дорівнює $38,03 \pm 2,73$ %. Останній показник значно менший, ніж у щурів контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді лівого шлуночка щурів зі САГ

Група тварин №	Об'ємна щільність Міофібрил (МФ), %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії (МТ)			МТ/МФ
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа 10^{-2} мкм^2	
Контроль	$51,59 \pm 1,55$	$1,23 \pm 0,01$	$28,18 \pm 1,18$	$99,56 \pm 2,83$	$28,73 \pm 0,69$	$0,55 \pm 0,10$
САГ	$38,03 \pm 2,73$ *	$0,87 \pm 0,01$ *	$31,45 \pm 1,66$	$68,39 \pm 2,34$ *	$54,98 \pm 4,61$ *	$0,93 \pm 0,02$ *
САГ+ Периндоприл	$45,87 \pm 3,30$ *, **	$1,02 \pm 0,01$ *, **	$27,98 \pm 0,59$ **	$83,09 \pm 0,46$ *, **	$34,64 \pm 3,51$ *, **	$0,68 \pm 0,02$ *, **

Примітка:

* статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$).

** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів лінії HICAG ($P < 0,05$).

Аналіз характеру розподілу кардіоміоцитів за об'ємною щільністю свідчить, що в контрольній групі більша частина кардіоміоцитів (45-60 %) заповнена міофібрилами. У щурів лінії HICAG лише третина кардіоміоцитів містить такий відсоток міофібрил і з'являються ділянки, де їх об'ємна щільність коливається в межах 15-30 % (фіг. 1). Периндоприл при застосуванні забезпечує відновлення, зруйнованих у щурів лінії HICAG, міофібрил, що проявляється суттєвим збільшенням ділянок кардіоміоцитів на 45-60 % заповнених міофібрилами (фіг. 2). Але повного відновлення міофібрил не відбувається. Спостерігаються окремі ділянки, хоча і у значно меншій кількості, ніж у нелікованих тварин, де міофібрили не перевищують 30 % об'єму кардіоміоцитів.

Не досягають контрольних величин і відсоток кардіоміоцитів із значним вмістом цих структур (фіг. 1). Внаслідок цього середній показник об'ємної щільності міофібрил все ж залишається значно нижчим, ніж у контролі (табл. 1).

5 Розподіл кардіоміоцитів за об'ємною щільністю міофібрил у міокарді лівого шлуночка щурів контрольної групи (К), щурів зі САГ та щурів зі САГ, які отримували периндоприл (САГ+П).

Позитивно впливає периндоприл не тільки на відновлення міофібрил, а й на їх скоротливу функцію. Ознакою цього є наявність лише незначної кількості ділянок перескорочення міофібрил (фіг. 2), тоді як у нелікованих щурів лінії HICAG такі кардіоміоцити були розповсюджені (фіг. 3А).

10 Кількісний аналіз, в свою чергу, показав, що довжина саркомера в контрольній групі коливалася в межах 0,7-1,2 мкм при середньому показнику $1,23 \pm 0,01$ мкм. У щурів лінії HICAG цей показник дорівнює $0,87 \pm 0,01$ мкм, що на 30 % нижче, ніж у контролі. Це зниження обумовлено наявністю значної кількості (~ 40 %) саркомерів, діапазон довжини яких був 0,2-0,7 мкм.

15 В той же час відмічається ≈ 10 % перерозтянутих саркомерів, довжина яких перевищує 1,2 мкм. Після лікування периндоприлом середня довжина саркомерів збільшується до $1,02 \pm 0,01$ мкм, у порівнянні з нелікованими щурами, але все ж залишається меншою, ніж у контролі (табл. 1). Ці зміни обумовлені зниженням числа невеликих за довжиною саркомерів, серед яких відсутні різко звужені структури. Разом з тим, не зменшується, у порівнянні з нелікованими тваринами, число перерозтянутих саркомерів, і навіть pojawiaються саркомери з довжиною вище 1,7 мкм, які не спостерігаються у щурів лінії HICAG.

Зміни, які зазнає скоротливий апарат кардіоміоцитів при спонтанній артеріальній гіпертензії та після застосування периндоприлу, нерозривно пов'язані із змінами енергетичного апарату - мітохондрій.

25 В контролі мітохондрії мають округлу або дещо витягнуту форму з чітко структурованими зовнішніми мембранами, щільно упакованими кристами та нешироким електронно-прозорим міжкристним простором. У щурів лінії HICAG мітохондрії повсюдно змінені та демонструють спектр ультраструктурних змін. Частина мітохондрій, зберігаючи цілісність зовнішніх мембран, містять зменшене число крист, які розташовуються в ущільненому матриксі. Інші мітохондрії мають звивисту зовнішню мембрану, нерівномірно розширений міжкристний простір, який подекуди набуває великих розмірів і надає органелам вакуолізований вигляд. Деякі мітохондрії з деструктурованою зовнішньою мембраною та кристами виглядають як гомогенна маса помірної електронної щільності. Спостерігаються також поодинокі гіпертрофовані набряклі мітохондрії із залишками зовнішніх та внутрішніх мембран.

35 У щурів лінії HICAG, які отримували периндоприл, ультраструктура мітохондрій покращується, у порівнянні з нелікованими тваринами, але все ж таки відрізняється від контролю. Позитивні зміни проявляються кращою збереженістю зовнішніх мембран; значна частина мітохондрій містить чітко структуровані, паралельно орієнтовані кристи. Разом з тим, поширені мітохондрії із звивистою зовнішньою мембраною та вакуолізованими кристами, які були розповсюджені у нелікованих щурів лінії HICAG. Окремі гіпертрофовані мітохондрії не набувають гігантських розмірів і містять незначну кількість крист.

40 Морфометричні дослідження показали, що середня площа зрізу мітохондрій в кардіоміоцитах щурів лінії HICAG, яка збільшена до $(54,98 \pm 4,61)10^{-2}$ мкм² проти $(28,73 \pm 0,69)10^{-2}$ мкм² у контролі, зазнає зворотне зменшення до $(34,64 \pm 3,51)10^{-2}$ мкм², що значно менше, ніж у нелікованих тварин, але більше, у порівнянні з контролем (табл. 1). Аналіз розподілу мітохондрій за цим показником свідчить, що, хоча співвідношення дрібних та середніх за площею мітохондрій дещо різниться у контролі і лікованих щурів, характер гістограм подібний (фіг. 9). Більшу відмінність демонструє гістограма площі мітохондрій у щурів лінії HICAG, у яких утричі більша, ніж у контролі, популяція середніх за розмірами мітохондрій і наявні гігантські органели, чия площа перевищує 0,15 мкм² (фіг. 4).

50 Зміни розмірів мітохондрій викликають перерозподіл їх кількості. У щурів лінії HICAG і без, і після застосування периндоприлу збільшення розмірів мітохондрій супроводжується зменшенням їх кількості в одиниці площі кардіоміоциту (табл. 1). Слід відмітити, що у щурів лінії HICAG розміри мітохондрій збільшуються майже удвічі, тоді як їх кількісна щільність \approx на 30 %. Це обумовлено, очевидно, тим, що, окрім злиття частини органел, відбувається утворення гігантських мітохондрій з ознаками набряку та лізису їх матриксу і крист. Після застосування периндоприлу збільшення площі та зменшення кількості мітохондрій приблизно врівноважені. Це, а також якісний аналіз дає підставу вважати, що після лікування такі зміни обумовлені, в основному, злиттям мітохондрій і носять, скоріш усього, компенсаторний характер.

Внаслідок обернених змін розмірів та кількості мітохондрій, об'ємна щільність цих органел в експериментальних групах залишається статистично однотипною (табл. 1). В той же час, значні зміни об'ємів, які займають міофібрили в кардіоміоцитах, на фоні незмінених об'ємів мітохондрій призводять до змін співвідношень мітохондрій та міофібрил. В контрольній групі цей показник дорівнює $0,55 \pm 0,10$, тобто одна одиниця об'єму мітохондрію обслуговує дві одиниці об'єму міофібрил. У щурів лінії HICAG співвідношення мітохондрії - міофібрили дорівнює $0,93 \pm 0,02$, що значно (майже удвічі) вище, ніж у контролі. Це, з одного боку, може бути пов'язано із розвитком компенсаторних процесів в ушкоджених кардіоміоцитах, а з іншого - необхідністю збільшеної кількості мітохондрій, частина з яких функціонує не повноцінно. Застосування периндоприлу, хоча і знижує співвідношення мітохондрій та міофібрил до $0,68 \pm 0,02$, не відновлює їх до контрольних величин. Зменшення цього показника, у порівнянні з нелікованими щурами лінії HICAG, обумовлено збільшеними об'ємами міофібрил. Крім цього необхідно враховувати, що і після застосування периндоприлу в кардіоміоцитах зберігається частина мітохондрій із зміненою ультраструктурою, притаманною щурам лінії HICAG, тобто із порушеною функцією.

Структурами, які відіграють важливу роль у скороченні міофібрил є Т-трубочки та каналці саркоплазматичної сітки, через які проходять потоки кальцію в клітину. У контрольній групі середній діаметр цих каналців дорівнює $(11,73 \pm 0,05) \times 10^{-2}$ мкм. При цьому більше половини з них мають невеликий діаметр, третина - середній діаметр і 10 % - діаметр більше 1,8 мкм (фіг. 5). Спонтанна артеріальна гіпертензія викликає зменшення розмірів цих каналців до $(10,35 \pm 0,04) \times 10^{-2}$ мкм. В кардіоміоцитах щурів лінії HICAG переважають дрібні каналці і знижено число каналців із середнім та великим діаметром (фіг. 11). Застосування периндоприлу викликає підвищення середнього діаметру каналців до $(13,07 \pm 0,02) \times 10^{-2}$ мкм у щурів лінії HICAG. Цей показник значно вищий, ніж у контролі, внаслідок того, що більшу частину складають середні та великі за діаметром каналці (фіг. 5).

Позитивно впливає периндоприл і на судини гемомікроциркуляторного русла, число яких різко знижено у щурів лінії HICAG. Після застосування периндоприлу в міокарді лівого шлуночка зростає частота зустрічальності кровоносних мікросудин. В ендотеліальних клітинах, які вистеляють ці мікросудини, представлені органели біосинтетичного плану - мітохондрії, каналці зернистої ендоплазматичної сітки, полісоми. Про активні трансцелюлярні процеси свідчить значне число мікропіноцитозних пухирців. Лише незначна кількість ендотеліоцитів має ділянки лізису та набряку цитоплазми. Зменшується периваскулярний набряк на заболочування інтерстиційного простору.

Таким чином, електронно мікроскопічний аналіз показав, що застосування периндоприлу спричиняє позитивний вплив на ультраструктурну організацію міокарда лівого шлуночка серця щурів лінії HICAG. В кардіоміоцитах майже не спостерігається ділянок з ультраструктурними ознаками перескорочення міофібрил, які були розповсюджені у нелікованих щурах лінії HICAG. Контрактурні зміни можуть викликатися декількома причинами. Однією з них є нестача молекул АТФ у міофібрилах, наслідком чого є утворення жорстких зв'язків між актиновими та міозиновими нитками, що ускладнює їх розслаблення. Про порушення синтезу АТФ свідчать, з одного боку, деструктивні зміни в частині мітохондрій, з іншого - виявлене у попередніх дослідженнях зниження вмісту основного субстрату для утворення молекул АТФ - пальмітинової кислоти з $19,5 \pm 1,0$ % до $13,7 \pm 1,0$ %, а також знижена кількість АТФ в кардіоміоцитах щурів лінії HICAG до $1,401 \pm 0,058$ мкмоль на 1 г тканини проти $2,369 \pm 0,118$ мкмоль/г у нормотензивних тварин. Ще однією причиною, розвитку контрактур може бути накопичення надлишку Ca^{2+} у цитозолі, так як відомо, що розслаблення міофібрил відбувається в період переносу іонів Ca^{2+} в каналці саркоплазматичної сітки. Непрямим підтвердженням затримки повернення іонів Ca^{2+} є зменшення діаметрів цих каналців у щурів лінії HICAG, у порівнянні з контролем, і їх збільшення після застосування периндоприлу. Припущення про зв'язок між діаметром каналців та концентрацією Ca^{2+} підтверджується появою в кардіоміоцитах лікованих тварин, де діаметр каналців перевищує контрольні показники, розтягнутих саркомерів.

Нормалізація процесів скорочення та розслаблення міофібрил після застосування периндоприлу сприяє зниженню числа деструктивно змінених міофібрил, про що свідчить підвищення об'ємів, які займають міофібрили в кардіоміоцитах.

Разом з тим, повного відновлення структур, які забезпечують скоротливу та енергетичну функції у щурів лінії HICAG після застосування периндоприлу в міокарді лівого шлуночка не відбувається. Залишається збільшеним, у порівнянні з контролем, кількість кардіоміоцитів з ділянками частково зруйнованих та контрактурно змінених міофібрил.

Позитивно позначається периндоприл і на розмірах та кількості мітохондрій, зміни яких можуть бути обумовлені декількома факторами. По-перше, мітохондрії - це динамічні структури, злиття та поділ яких відіграють важливу роль в їх біоенергетичній функції.

По-друге, збільшення розмірів та зменшення їх кількості може бути пов'язано з їх набряком та руйнацією. Нерівномірні зміни розмірів та кількості мітохондрій, а також варіабельність їх ультраструктури, дає підставу вважати, що у щурів лінії НІСАГ на фоні злиття частки мітохондрій, що є проявом компенсаторних процесів, гіпертрофія відбувається внаслідок їх набряку і є ознакою деструктивно-дистрофічних процесів. Після застосування периндоприлу розмірні та кількісні показники наближуються до контрольних, але все ж таки не досягають їх.

Всі ці позитивні впливи периндоприлу на ультраструктуру міокарда лівого шлуночка проявляються, скоріш усього, завдяки спроможності цього препарату знижувати активність ангіотензинперетворюючого фермента, тим самим зменшуючи вазоконстрикцію не тільки крупних кровоносних судин, а й судин гемомікроциркуляторного русла.

Розширення просвіту, а також збільшення кількості гемомікросудин у міокарді лівого шлуночка, яке спостерігається після застосування периндоприлу, з одночасною активацією процесів трансдотеліального транспорту в них, сприяє зниженню ступеня ішемічного стану, який розвивається при тривалій нелікованій гіпертензії і який посилює енергодефіцит в кардіоміоцитах. Тобто, периндоприл, окрім безпосереднього позитивного впливу на організм, опосередковано покращує стан міокарда шляхом покращення енергозабезпечення, що в свою чергу попереджує деструктивні зміни в лівому шлуночку.

Висновки.

1. Застосування периндоприлу знижає рівень контрактурних змін міофібрил, які розповсюджені в кардіоміоцитах лівого шлуночка нелікованих щурів лінії НІСАГ. Це попереджує деструктивні зміни міофібрил, завдяки чому їх питомий об'єм збільшується, у порівнянні з контролем лінії НІСАГ.

2. Покращення скоротливого апарату кардіоміоцитів після застосування периндоприлу пов'язано з відновленням енергозабезпечення цих клітин, внаслідок нормалізації ультраструктурних якісних та кількісних характеристик мітохондрій.

3. Зміни діаметрів каналців саркоплазматичної сітки корелюють із змінами довжини саркомерів, які відображають процеси скорочення та розслаблення міофібрил. Зменшені у розмірах каналці характерні для кардіоміоцитів нелікованих щурів лінії НІСАГ, де процеси скорочення міофібрил переважають над процесами розслаблення. Збільшення діаметрів каналців, яке спостерігається після застосування периндоприлу, супроводжується зниженням ступеню перескорочення міофібрил і наявністю розслаблених саркомерів.

4. Збільшення числа гемомікросудин у міокарді лівого шлуночка серця щурів лінії НІСАГ після застосування периндоприлу та активація в них трансцитозу сприяє зниженню ішемії. Тим самим периндоприл опосередковано позитивно впливає на енергозабезпечення кардіоміоцитів та попереджує розвиток в них деструктивних процесів.

5. Застосування периндоприлу, в значній мірі покращуючи ультраструктурну організацію клітинних компонентів міокарда лівого шлуночка щурів лінії НІСАГ, не забезпечує їх повного відновлення, що спонукає до подальших пошуків нових схем лікування.

На базі інституту проблем патології та кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця був апробований спосіб, що заявляється. Одержані позитивні результати дозволяють рекомендувати його для широкого впровадження в клінічну медицину.

Джерела інформації:

1. Сиренко Ю.Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями // Артериальная гипертензия. - 2013. - № 1. (27) - С. 52-56.

2. Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии - 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов // Серце і судини. - 2010. - № 3. -С. 5-16.

3. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. - Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. - 384 с.

4. Сиренко Ю.М. Прихильність до лікування як наріжний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії / Ю.М. Сиренко, К.В. Міхеева // Артериальная гипертензия. - 2010. - № 3(11). - С. 59-69.

5. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Нагорна Т.І., Загородний М.І., Довгань Р.С. Експериментальні моделі артеріальної гіпертензії // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2012. - № 3. - С. 10-20.

6. Коростышевская И.М., Максимов В.Ф. Возрастные структурно-функциональные особенности миоэндокардиальных клеток сердца у крыс в норме и при наследственной гипертензии // Онтогенез. - 2013. - № 2. - С. 77.

7. Пивоварова Е.Н., Душкин М.И., Перепечаева М.Л., Кобзев В.Ф., Труфакин В.А., Маркель А.Л. Все признаки метаболического синдрома у гипертензивной линии крыс НИСАГ ассоциируются с повышенной активностью факторов транскрипции ppar, lxr, rxr и cag в печени // Биомедицинская химия. - 2011. - № 4. - С. 435-445.

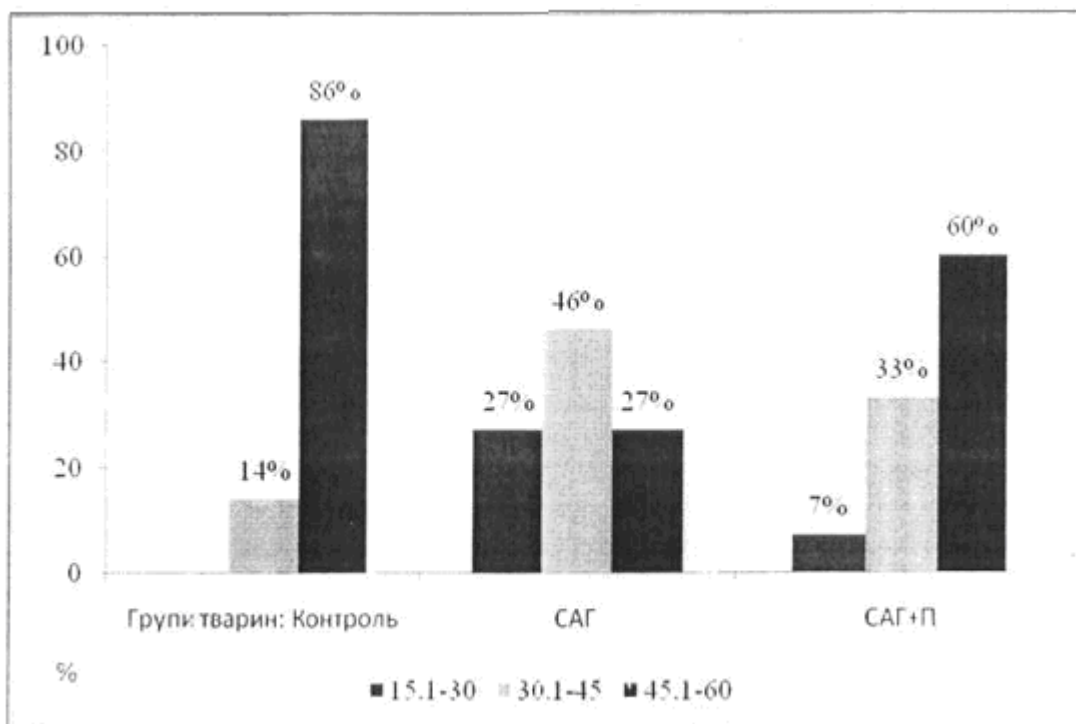
8. Визир В.А., Волошина И.Н., Мазур И.А. и др. Гепатопротекция у больных ишемической болезнью сердца. // Новости медицины и фармации. - 2006. - № 10. (192) - С. 9-10.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15

Спосіб визначення впливу периндоприлу на ультраструктуру лівого шлуночка серця щурів з артеріальною гіпертензією, що включає проведення морфометричних досліджень, який **відрізняється** тим, що визначають об'ємну щільність міофібрил та мітохондрій, їх співвідношення в кардіоміоцитах, кількість мітохондрій в одиниці плоді кардіоміоциту та площу їх зрізу, довжину саркомерів, діаметр каналців саркоплазматичної сітки до та після лікування периндоприлом, одержані результати порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність препарату.

20



Фіг.1

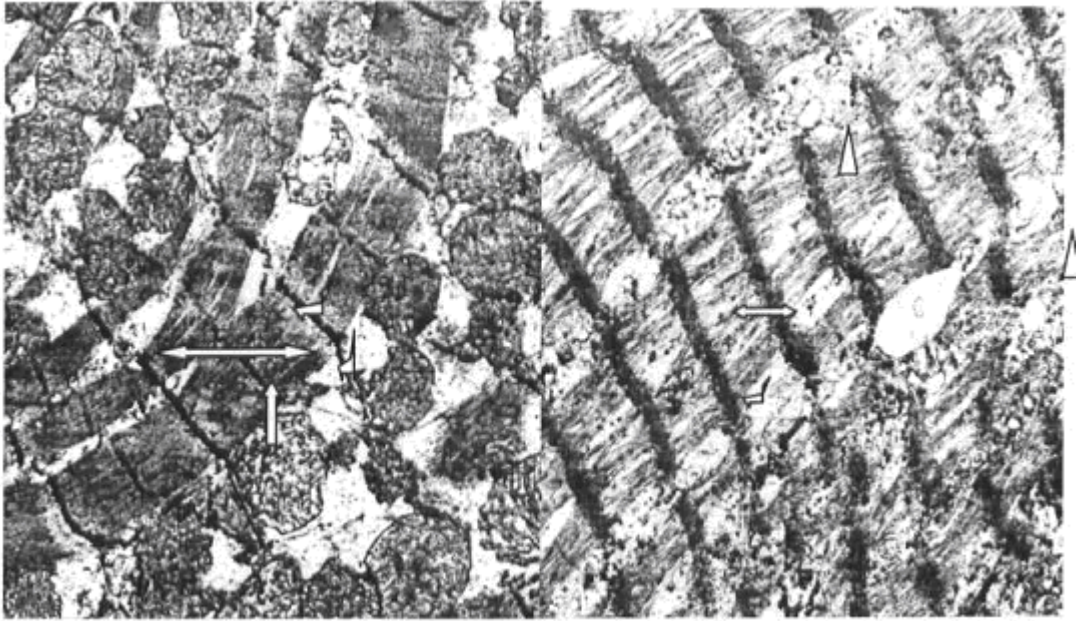
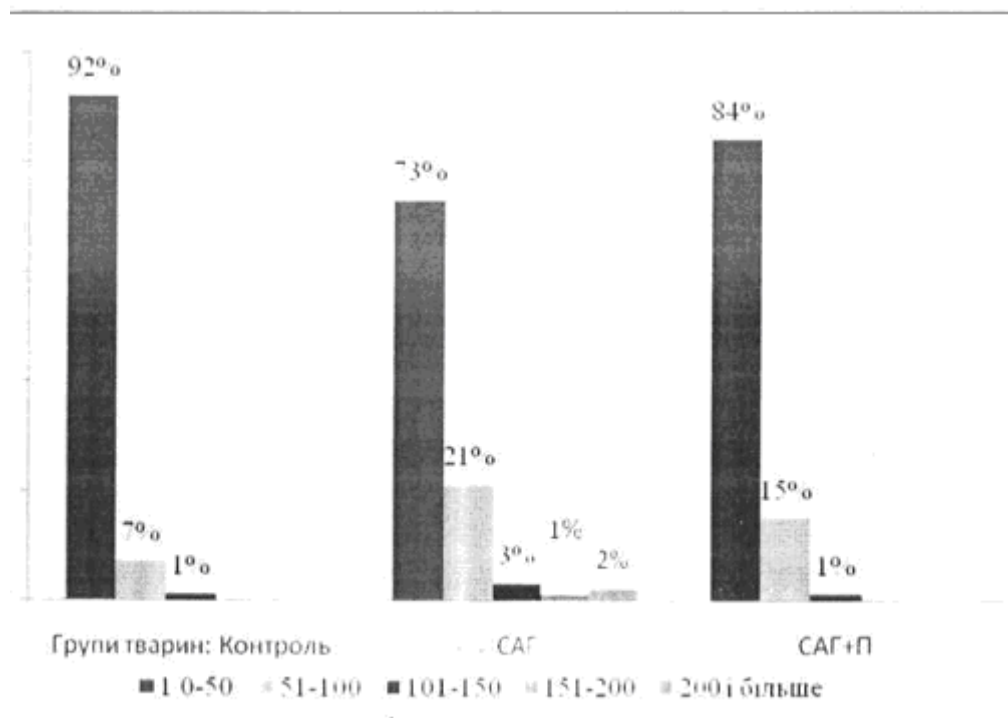


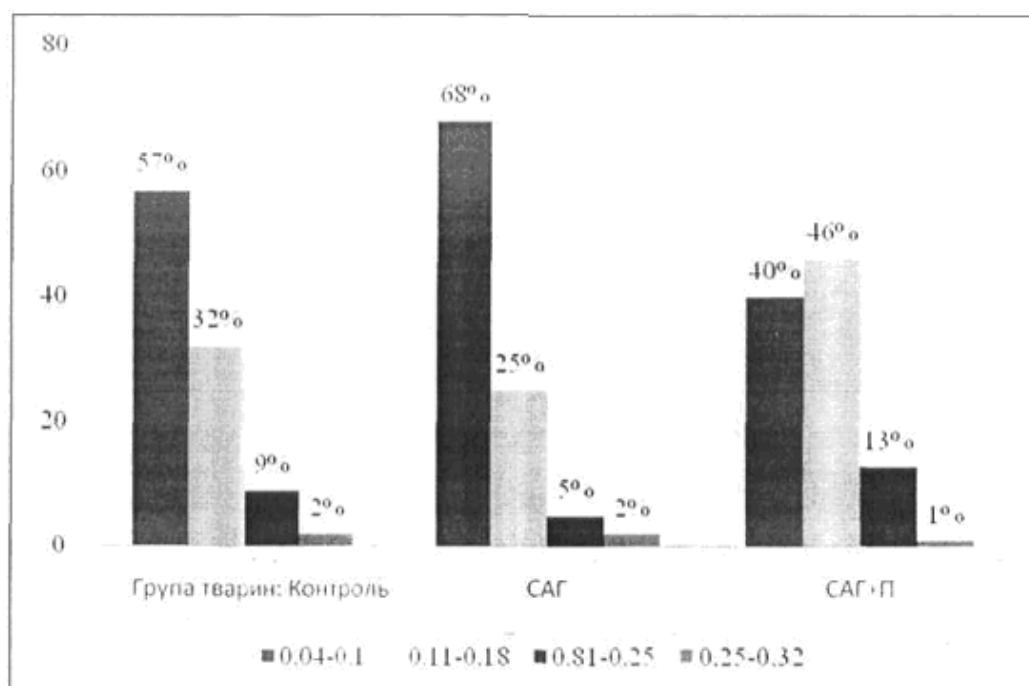
Fig.2



Fig.3



Фіг.4



Фіг.5

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601