



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96263** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 33/00**  
**A61K 36/00**  
**G01N 15/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 08940</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Довгань Роман Степанович (UA),</b> <b>Чекман Іван Сергійович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>08.08.2014</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>26.01.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,</b> <b>бульвар Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.01.2015, Бюл.№ 2</b>	

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПЕРИНДОПРИЛУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ПЕРЕДСЕРДНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ СЕРЦЯ ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**(57) Реферат:**

Спосіб визначення впливу периндоприлу на ультраструктуру передсердних кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією передбачає проведення морфометричного аналізу. Визначають об'ємну щільність міофібрил та мітохондрій, їх співвідношення в кардіоміоцитах; кількість мітохондрій в одиниці площі кардіоміоциту та площу їх зрізу; довжину сарісомерів; діаметр каналців саркоплазматичної сітки; кількість специфічних передсердних гранул у стандартній ділянці цитоплазми кардіоміоцита, відсоткове співвідношення I та II типів з II типом, площу їх зрізу до та після лікування периндоприлом, одержані результати порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність препарату.

**UA 96263 U**



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

В сучасній кардіології при лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) широко застосовуються інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту, дія яких спрямована на пригнічення дії ферменту, під впливом якого з реніну утворюється ангіотензин I і в подальшому біологічно активний ангіотензин II. Одним з факторів, які пригнічують секрецію реніну, є натрій уретичні пептиди, зокрема передсердний натрій уретичний пептид (ПНУП). Цей прогормон синтезується в передсердних кардіоміоцитах, де депонується у специфічних секреторних гранулах і виводяться з них у кров. Цей гормон відіграє важливу роль в регуляції кров'яного тиску і має гіпотензивний ефект [11, 13]. Дія ПНУП здійснюється через ренін-ангіотензивну систему, активація якої і відіграє провідну роль у розвитку АГ [5]. Одним з найважливіших факторів, який регулює секрецію ПНУП, є механічне розтягування передсердь. В даний час, серед факторів, які впливають на розтягування передсердь виділяють декілька. Частина з них стимулює виділення ПНУП - глюкокортикоїди, ендотеліни, інші - оксид азоту, лептин - інгібують. Ключовим елементом в регуляції секреції ПНУП вважають також гомеостаз внутрішньо клітинного кальцію.

Чи мають такі вазоконстриктори як ангіотензин II і вазопресин прямий позитивний чи негативний вплив на секрецію ПНУП точно не визначено. Ця невизначеність пов'язана із суперечливістю даних клінічних та експериментальних досліджень про рівень ПНУП у плазмі крові при гіпертензії.

Згідно з одними даними рівень ПНУП у крові хворих на артеріальну гіпертензію вище, ніж у контрольній групі без підвищеного тиску [2, 3, 7]. В дослідженнях інших авторів наводяться дані про знижений рівень ПНУП у плазмі при АГ [12, 14]. Ці розбіжності обумовлені рядом причин. По-перше, на ранніх стадіях розвитку артеріальної гіпертензії активація викиду цього гормону у кров є компенсаторною відповіддю на підвищену секрецію реніну, спрямованої на блокування вазоконстрикції і цим самим знижуючи ризик розвитку АГ [1].

Відмічені зворотна залежність рівня ПНУП у плазмі від ступеня тяжкості серцевої недостатності [4, 7]. Мінливість рівня ПНУП пояснюють також неоднорідністю внутрішньо судинної концентрації цього гормону по всіх артеріо-венозних судинах внаслідок дуже швидкого його виведення [10]. Ще однією причиною може бути різні методи визначення вмісту ПНУП та його різних форм [9].

У зв'язку з цим, метою дослідження було вивчення особливостей ультраструктурної організації передсердних кардіоміоцитів у щурів лінії NICAГ без та після застосування периндоприлу.

Найбільш близьким за технічним вирішенням до способу, що заявляється, є спосіб оцінки ефективності і безпеки використання біспоролу при лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з артеріальною хворобою (16), який виступає як прототип. Цим способом досліджують мембраностабілізуючі, антиоксидантні, репаративні властивості препарату за допомогою біохімічних показників.

Однак, цей спосіб має недоліки: він має низьку інформативність і малу чутливість, потребує тривалого виконання та незручний у виконанні.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у підвищенні ефективності лікування і визначенні здатності впливу периндоприлу на ультраструктуру передсердних кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

Технічний результат, який досягається, полягає в підвищенні ефективності лікування, забезпечує збільшення точності при призначенні коректної терапії.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, що передбачає проведення морфометричного аналізу, згідно з корисною моделлю, визначають 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; кількість специфічних передсердних гранул у стандартній ділянці цитоплазми кардіоміоцита, відсоткове співвідношення I та II типів з II типом, площу їх зрізу до та після лікування периндоприлом, одержані результати порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність препарату.

Методом електронної мікроскопії досліджено 10 нормотензивних щурів лінії WKY та 10 щурів лінії NICAГ зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) та 10 щурів зі САГ, які протягом 60 діб отримували периндоприл у дозі 1 мг/кг. Тварини утримувалися і виводились з експерименту згідно з етичними вимогами проведення експериментів на тваринах в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. В

експерименті брали щурів вагою 190-210 г. Артеріальний тиск вимірювали на хвостовій артерії за допомогою гумової манжети та плетизмографа без наркотизації.

Електронно-мікроскопічно досліджувався міокард правого передсердя. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глютарового альдегіду з подальшою дофіксацією в розчині OsO<sub>4</sub> за Мілонінгом, обробляли згідно з загальноприйнятою для електронномікроскопічних досліджень методикою та заключали у суміш епону та аралдиту. Ультратонкі зрізи, отримані на ультратомі LKB, контрастували ураніл ацетатом та цитратом свинцю і фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К (Україна). Морфометричні показники отримували за допомогою програми KAPPA. Морфометрично оцінювалися 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 каналців саркоплазматичної сітки; кількість специфічних передсердних гранул у стандартній ділянці цитоплазми кардіоміоцита, відсоткове співвідношення I та II типів з II типом, площу їх зрізу.

Статистична обробка матеріалу здійснювалася методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

У щурів лінії NISAG без застосування периндоприлу артеріальний тиск дорівнював 155±2,0, що достовірно вище АТ у контрольних нормотензивних щурів лінії WKY, де він складав 104±1.8 мм. рт. ст. Після застосування периндоприлу АТ був значно нижче 138±4.0 мм. рт. ст., ніж у щурів без периндоприлу - 155±5.0 мм. рт. ст.

Об'єм, який займають міофібрили в кардіоміоцитах міокарда правого передсердя щурів зі САГ зменшується до 29,62±0,93 % проти 33,88±0,44 % у контролі. Застосування периндоприлу сприяє частковому відновленню вмісту міофібрил в кардіоміоцитах правого шлуночка: об'ємна щільність міофібрил дорівнює 31,74±0,66 %, що значно більше, ніж у щурів зі САГ, але менше контрольного показника (табл. 1).

Таблиця 1

Морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді правого передсердя.

Назва групи	Об'ємна	Довжина	Мітохондрії			МТ/МФ
	щільність МФ, %	саркомера, мкм	Об'ємна щільність %	Кількісна щільність, 10 <sup>-2</sup> /мкм <sup>2</sup>	Площа 10 <sup>-2</sup> мкм <sup>2</sup>	
Контроль	33,88±0,4 4	0,92±0,003	21,70±0,3 7	79,59±1,43	28,60±0,43	0,82±0,02
Щури зі САГ	29,62±0,9 3*	1,08±0,003*	20,09±0,9 1	117,7±4,72*	17,99±0,19 *	0,76±0,03*
Щури зі САГ+Пер индоприл	31,74±0,6 6 * ** ,	1,02±0,007  * ** ,	19,32±1,2  0	77,92±2,06  **	25,34±0,21  * ** ,	0,69±0,02  * ** ,

Примітка: \* статистично достовірна різниця порівняно з контролем (P<0,05).

\*\* статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів зі САГ (P<0,05).

Перескорочень міофібрил, в основному, не спостерігається, а частина саркомерів демонструє розслаблення. Про це свідчить значне збільшення показника середньої довжини саркомерів, у порівнянні з контролем (табл. 1). У щурів зі САГ та при застосуванні периндоприлу у щурів зі САГ в кардіоміоциті відсутні саркомери до 0,7 мкм і збільшене число розтягнутих саркомерів, довжина яких коливається від 1,7 до 2, 2 мкм. Разом з тим, периндоприл зменшує поширеність розслаблених міофібрил, ознакою чого є значне зниження показника довжини саркомерів (табл. 1) та числа довгих саркомерів з 24 % до 14 %, у порівнянні з контрольними щурами зі САГ.

На ультраструктурному рівні в розслаблених саркомерах, як і у перескорочених, не розрізняється H-зона, але відстань між Z-пластинками збільшена (фіг. 1).

Позитивно впливає периндоприл і на енергетичний апарат кардіоміоцитів правого передсердя щурів зі САГ. Слід відмітити, що у щурів зі САГ значних деструктивних змін зовнішніх та внутрішніх мембран крист мітохондрій не відмічається (рис. 1 А, Б), а зміни, в основному, стосуються перерозподілу мітохондрій за кількістю та розмірами. Так, у щурів зі САГ

спостерігається значне зменшення середньої площі, що відбувається на фоні збільшення їх кількості у порівнянні з контролем (табл. 1). Внаслідок того, що зменшення розмірів та збільшення числа мітохондрій має приблизно однакову виразність, їх об'ємна щільність залишається статистично однотипною з контролем. Це дає підставу вважати, що збільшення числа мітохондрій обумовлено їх фрагментацією.

Периндоприл при застосуванні у щурів зі САГ сприяє поверненню показників, що характеризують мітохондрії, до контрольних величин, хоча їх площа повністю не повертається до контролю. Але ці відмінності не такі значні, як у контрольних щурів зі САГ (табл. 1).

Через те, що відновлення вмісту міофібрил після застосування периндоприлу у щурів зі САГ відбувається в більшій мірі, ніж мітохондрій, співвідношення їх об'ємів залишалось значно меншим, ніж у контролі (табл. 1).

Канальці саркоплазматичної сітки, діаметр яких в кардіоміоцитах правого передсердя контрольних щурів дорівнює  $(7,88 \pm 0,01) \times 10^{-2}$  мкм, у щурів зі САГ збільшуються до  $(8,14 \pm 0,07) \times 10^{-2}$  мкм. Це обумовлено збільшенням відсотку канальців з діаметром вище середнього показника, а саме: 0,11-0,18 мкм. Периндоприл викликає подальше підвищення середнього діаметра канальців до  $(10,47 \pm 0,02) \times 10^{-2}$  мкм, внаслідок появи канальців з ще більшим діаметром.

Особливістю кардіоміоцитів правого передсердя є наявність в них секреторних гранул, які містять ПНУП і які динамічно реагують на дію різних чинників. Гранули розташовуються, як правило, у вигляді скупчень, в яких число гранул варіює. У контрольних щурів більшість кардіоміоцитів містить такі гранули. Приблизно половина фрагментів кардіоміоцитів містить до 20 гранул у скупченні, інша половина фрагментів містить до 40, 60 та більше гранул. В середньому в одному стандартному фрагменті кардіоміоцитів контрольних щурів міститься 30 гранул. У щурів зі САГ число грануломісних кардіоміоцитів значно менше, ніж у контролі, а в скупченнях міститься до 20 гранул, внаслідок чого їх середня кількість у стандартному фрагменті кардіоміоциту дорівнює 8. Після дії периндоприлу кількість кардіоміоцитів, що містять гранули та середнє число гранул у скупченні аналогічні контрольним - 31 гранула у скупченні. В той же час розподіл фрагментів кардіоміоцитів за кількістю гранул в контролі та у щурів зі САГ після застосування периндоприлу дещо різниться. У останніх більше третини скупчень містять до 20 гранул і майже половина складаються з 40-60 гранул.

Для того, щоб більш детально оцінити вплив периндоприлу на стан секреторних передсердних гранул, необхідно проаналізувати зміни співвідношень різних типів гранул. Як і у контрольних тварин, так і при застосуванні периндоприлу у щурів зі САГ в кардіоміоцитах розрізняються три типи гранул: електроннощільні гранули, оточені мембраною; гранули з підмембранним прозорим обідком; безмембранні гранули (фіг. 2). У зв'язку з тим, що I та II типи гранул подекуди важко розрізнити, їх кількісний аналіз проводився сумісно.

У контрольній групі 61 % гранул належать до I та II типів, а їх середня площа дорівнює  $(3,41 \pm 0,01) \times 10^{-2}$  мкм<sup>2</sup>. III тип гранул складає 39 % при їх середній площі  $(2,42 \pm 0,02) \times 10^{-2}$  мкм<sup>2</sup>. У щурів з САГ переважають гранули III типу (68 %), а I та II типи складають 32 %. При цьому середня площа останніх значно менша, а III більша, ніж у контролі (табл. 2). периндоприлу в значній мірі нормалізує кількісні показники гранул. Середня площа усіх типів гранул повертається до контролю: збільшується середня площа I та II типів до  $(3,41 \pm 0,02) \times 10^{-2}$  мкм та зменшується площа III типу гранул до  $(2,51 \pm 0,03) \times 10^{-2}$  мкм<sup>2</sup>, що значно відрізняє їх від не лакованих тварин (табл. 2).

Таблиця 2

Кількісні показники передсердних гранул в кардіоміоцитах правого передсердя

Назва групи	Число гранул у стандартному фрагменті	Співвідношення гранул у %		Середня площа гранул, $10^{-2}$ мкм <sup>2</sup>	
		I, II типи	III тип	I, II типи	III тип
Контроль	30	61	39	$3,41 \pm 0,01$	$2,42 \pm 0,02$
Щурі зі САГ	8	32	68	$2,45 \pm 0,03^*$	$2,70 \pm 0,01^*$
Щурі зі САГ +Периндоприл	31	46	54	$3,41 \pm 0,02^{**}$	$2,51 \pm 0,03^{**}$

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

\*\* статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів зі САГ ( $P < 0,05$ ).

Слід відмітити, що зменшення кількості передсердних гранул в кардіоміоцитах контрольних щурів зі САГ супроводжується появою значного числа фагосом в ділянках скупчення гранул (фіг. 3).

У щурів зі САГ, які отримували периндоприл, в кардіоміоцитах фагосоми відсутні.

Таким чином, у щурів зі САГ, кількість міофібрил в передсердних кардіоміоцитах зменшена, що може бути обумовлено відсутністю в передсердних кардіоміоцитах ділянок різко перескорочених сакромерів. Щодо мітохондрій, то характер змін свідчить, що збільшення їх кількості при пропорційному зменшенні розмірів пов'язано з фрагментацією мітохондрій. І хоча в передсердних кардіоміоцитах щурів зі САГ мітохондрії в основному без деструктивних змін і відсутні гіпертрофовані набряклі органели, їх фрагментовані форми є ознакою порушень рівноваги процесів злиття та поділу цих органел. Відомо, що для підтримки нормальної функції мітохондрій необхідні постійні процеси мітохондріального злиття і ділення, а їх врівноваженість є важливим механізмом підтримки клітинного гомеостазу [6, 8, 15]. Порушення балансу цих процесів у бік блокування злиття мітохондрій може привести до дисфункції клітин та розвитку захворювань, зокрема серцевої недостатності.

Периндоприл при застосуванні в значній мірі сприяє відновленню вмісту міофібрилу в передсердних кардіоміоцитах щурів зі САГ та поверненню кількісних та розмірних показників мітохондрій до контрольних величин, хоча розміри цих органел все ж не досягають контролю. Тобто, периндоприл в значній мірі знімає блокування процесів злиття мітохондрій, тим самим позитивно впливаючи на клітинний метаболізм. Нормалізуючи процеси мітохондріального поділу, периндоприл впливає і на гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$ , так як роботи останніх років показали, що мітохондрії, окрім своєї основної функції - енергоутворення, мають життєво важливе значення для цілого ряду регуляторних шляхів, в тому числі регулюючи просторово-часові властивості відповіді мітохондріального  $\text{Ca}^{2+}$ , таким чином, фізіологічних і патологічних наслідків сигналів клітинного  $\text{Ca}^{2+}$ . Припущення, що периндоприл впливає на внутрішньоклітинний обмін кальцію, співпадає з даними про обмежене вивільнення кальцію з каналців саркоплазматичної сітки при блокаді ренін-ангіотензивної системи.

В наших дослідженнях в міокарді правого передсердя щурів зі САГ різко знижена як кількість кардіоміоцитів, які містять передсерді секреторні гранули, так і їх число в цих клітинах. Дані про кореляцію між внутрішньоклітинним вмістом гранул та рівнем ПНУП у крові поодинокі та свідчать про зворотний взаємозв'язок між цими показниками. Тобто, активне виведення вмісту гранул призводить до підвищення його у крові. Слід відмітити, що суттєве зменшення числа гранул в кардіоміоцитах в наших дослідженнях супроводжується перерозподілом співвідношення різних типів гранул: у щурів зі САГ, на відміну від контрольних тварин, переважає третій тип гранул, тобто гранул, з яких дифундує пептид. Це може бути ознакою того, що у щурів зі САГ процеси секреції переважають над синтезом ПНУП Гранули I та II типу, тобто юні гранули, тільки сформовані (I тип) та зрілі, що відповідають за депонування гормону (II тип), зменшені не тільки у кількості, а й розмірах. Це дає підставу припустити, що відбувається секреція пептидів, які не встигають дозрівати. Підтвердженням цього є наявність у зоні розташування таких гранул значного числа фагосом, які елімінують неповноцінні пептиди. Порушення синтезу ПНУП може бути обумовлено змінами внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу, яке притаманне гіпертензивному стану, так як відомо, що саме кальційзалежні механізми мають важливе значення для формування та дозрівання гранул.

Периндоприл при застосуванні в значній мірі сприяє збільшенню числа гранул, відновленню співвідношення їх різних типів та повернення їх розмірів до контрольних показників. Не спостерігаються після застосування периндоприлу і фагосоми. Тобто, периндоприл відновлює процеси синтезу та секреції ПНУП у щурів зі САГ, що відбувається внаслідок нормалізації кальцієвого обміну в передсердних кардіоміоцитах.

Висновки.

1. В передсердних кардіоміоцитах правого передсердя щурів зі САГ деструктивні зміни скоротливого апарату не мають значної поширеності. Міофібрили, в основному, організовані у саркомери без виразних ознак перескорочення. Мітохондрії, хоча і зберігають цілісність зовнішніх мембран, зазнають фрагментації, внаслідок порушень процесів поділу та злиття, що може привести до дисфункції кардіоміоцитів.

2. Найбільших змін в передсердних кардіоміоцитах щурів зі САГ зазнають специфічні передсерді гранули, кількість яких різко зменшена. Переважання гранул III типу, тобто дифундуючих, на фоні зменшення розмірів гранул I та II типу, а також наявність значного числа фагосом в ділянках розташування гранул свідчить про порушення процесів синтезу та секреції ПНУП.

3. Периндоприл при застосуванні сприяє відновленню ультраструктурних показників, що характеризують міофібрили та мітохондрії, хоча повністю не запобігають розвитку їх змін.

4. У щурів зі САГ після застосування периндоприлу відновлюються до контрольних показників розміри гранул та їх число в кардіоміоцитах. В той же час, гранули III типу, хоча і в меншій мірі, ніж у щурів зі САГ, переважають над гранулами I та II типу, тобто процеси виведення ПНУП більш виражені, у порівнянні з контролем.

Джерела інформації:

1. Березин А.Е., Фуштей И.М. Предсердный натрийуретический пептид и Ремовелирование миокарда у больных с сердечной недостаточностью, диссоциированной с ишемической болезнью сердца //Кардиология. - 1999. № 2. С. 35-38.

2. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Система натрий уретических пептидов. Патологическое и клиническое значение при хронической сердечной недостаточности //Кардиология. - 2003. - № 8. - С. 82-92.

3. Чазов Е.И. - Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей в четырех томах. Т.1. Москва: Медицина. – 1992-448 с.

4. Целуйко В.И., Л.Н. Кремень, К.Ю. Киношенко Влияние терапии на уровень предсердного натрийуретического пептида и активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с сердечной недостаточностью сердца // Кардиология. - 2003. - № 2. - С. 41-50.

5. Becari C, Oliveira E.B., Salgado M.C. Alternative pathways for angiotensin II generation in the cardiovascular system //Braz. J. Med. Biol. Res. - 2011. - Vol. 44. - P. 914-919.

6. Benard G., Karbowski M. Mitochondrial fusion and division: regulation and role in cell viability //Semin. Cel. Dev. Boil. - 2009. - Vol. 20. - P. 365-374.

7. Cantin M, Garcia R, Thibault G, Kuchel O, Gutkowska J, Larochelle P, Hamet P, Schiffrin EL, Genest J. Atrial natriuretic factor in experimental and human hypertension. //Eur Heart J - 1988. - Vol. 9. - P. 21-27.

8. Chen L., Knowlton A.A. Mitochondrial Dynamics in Heart Failure //Congest Heart Fail. - 2011. - Vol. 17. - P. 257-261.

9. Clerico A, Iervasi G. Alterations in metabolic clearance of atrial natriuretic peptides in heart failure: how do they relate to the resistance to atrial natriuretic peptides? //J. Card. Fail. - 1995. - Vol. 1. - P. 323-328.

10. Clerico A, Iervasi G, Pilo A. Turnover studies on cardiac natriuretic peptides: methodological, pathophysiological and therapeutical considerations //Curr Drug Metab. - 2000. - Vol. 1. - P. 85-105.

11. Dietz JR. Review Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium //Cardiovasc. Res. - 2005. - Vol. 68. - P. 8-17.

12. Hsieh J.C., Wang J.H., Lee C.J., Chen Y.C., Liou H.H., Hsu B.G. Low serum long-acting natriuretic peptide level correlates with metabolic syndrome in hypertensive patients: a cross-sectional study //Arch. Med. Res. - 2013. - Vol. 44. - P. 215-220.

13. Hu G., Xu X., Liang X., Yang X., Zhang J., Simayi Z., Chen Y. Associations of plasma atrial natriuretic peptide and electrolyte levels with essential hypertension //Exp. Ther. Med. - 2013. - Vol. 5. - P. 1439-1443.

14. Kailash N. Pandey guanylyl cyclase atrial natriuretic peptide receptor-a: role in the pathophysiology of cardiovascular regulation //J. Physiol. Pharmacol. - 2011. - Vol. 89. - P. 557-573.

15. Karbowski M. Mitochondria on guard: role of mitochondrial fusion and fission in the regulation of apoptosis //Adv. Exp. Med. Biol. - 2010. - Vol. 68. - P. 131-142.

16. 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

Спосіб визначення впливу периндоприлу на ультраструктуру передсердних кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, що передбачає проведення морфометричного аналізу, який **відрізняється** тим, що визначають об'ємну щільність міофібрил та мітохондрій, їх співвідношення в кардіоміоцитах; кількість мітохондрій в одиниці площі кардіоміоциту та площу їх зрізу; довжину сарісомерів; діаметр каналців саркоплазматичної сітки; кількість специфічних передсердних гранул у стандартній ділянці цитоплазми кардіоміоцита, відсоткове співвідношення I та II типів з II типом, площу їх зрізу до та після лікування периндоприлом, одержані результати порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність препарату.

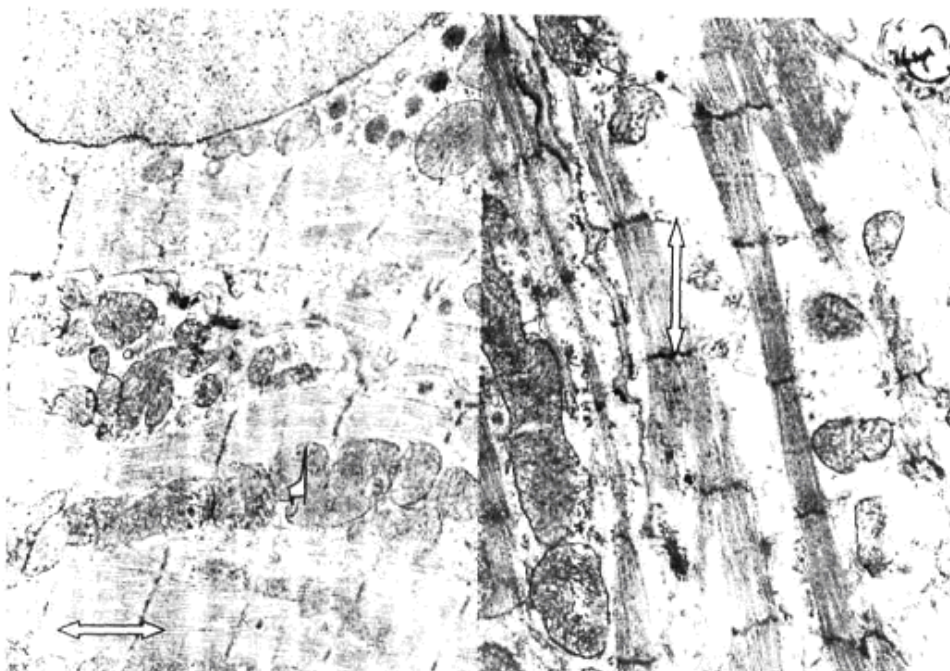


Fig. 1

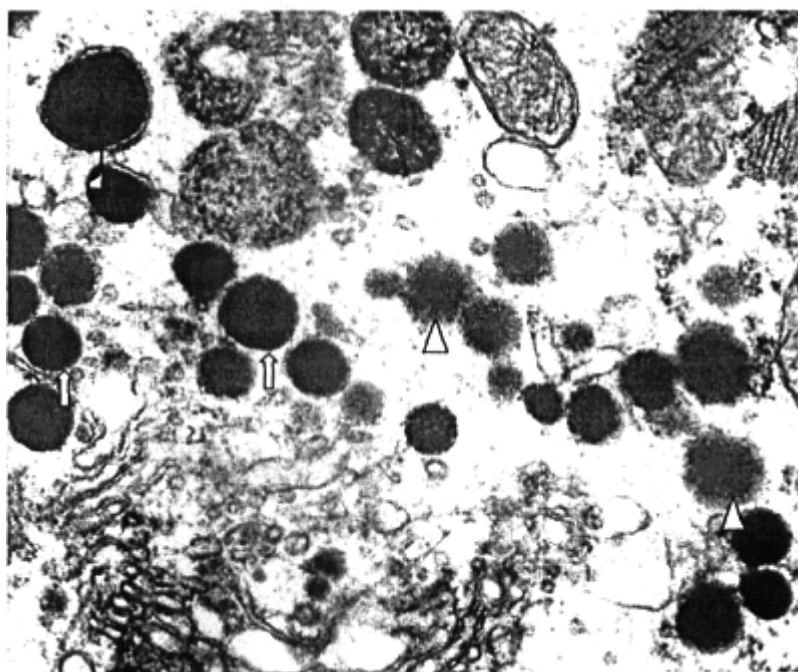


Fig. 2



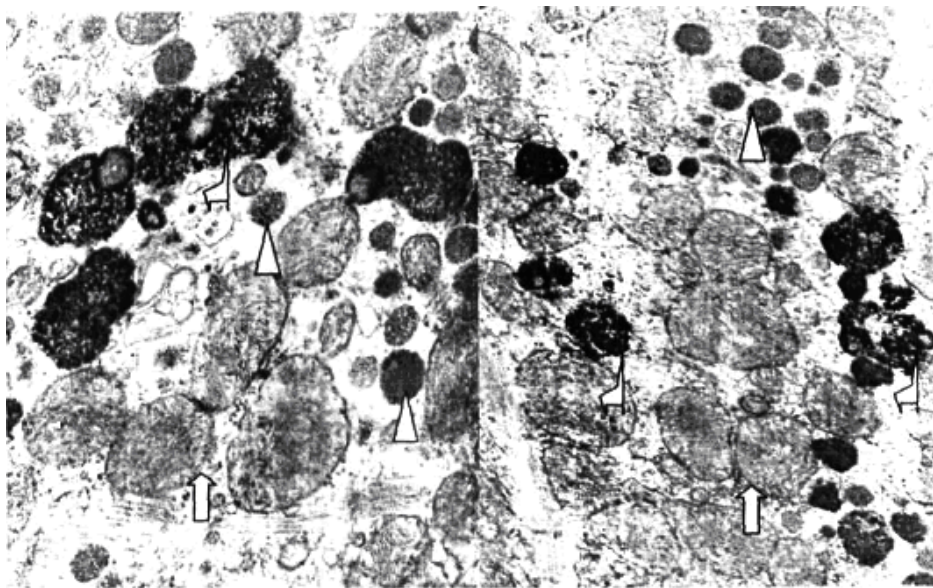


Fig. 3

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

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