

УДК:577.112 : 616. 831.4 : 616.12-008.331.1]-092.9

Тіщенко С.В., Ганчева О.В., Грекова Т.А.

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВМІСТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА В-ЕНДОРФІНУ В АРКУАТНОМУ ЯДРІ ГІПОТАЛАМУСУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Запорізький державний медичний університет

*Метою роботи було встановити особливості вмісту та балансу мозкового натрійуретичного пептиду та в-ендорфіну в аркуатному ядрі гіпоталамусу при артеріальній гіпертензії різного генезу (есенціальній та ендокринно-сольовій). Дослідження проведено на 20 щурах-самцях лінії Wistar та на 10 щурах-самцях лінії SHR, розподілених на три експериментальні групи: 1-а – контрольні (10 щурів лінії Wistar); 2-а – есенціальна артеріальна гіпертензія (10 щурів лінії SHR); 3-а – ендокринно-сольова артеріальна гіпертензія (10 щурам лінії Wistar протягом 21 дня вводили преднізолон вранці о 7-00 у дозі 2 мг/кг та ввечері о 20-00 у дозі 4 мг/кг із одночасним примусовим випоюванням 5 мл сольового розчину NaCl 2,3 %. Об'єкт дослідження гіпоталамус щурів. В структурі аркуатного ядра гіпоталамусу методом імуногістохімії досліджено вміст, концентрацію та питому площу депресорних нейропептидів. Було встановлено, що у щурів з нормальним артеріальним тиском в аркуатному ядрі гіпоталамусу спостерігається більш висока експресія в-ендорфіну, ніж мозкового натрійуретичного пептиду. При артеріальній гіпертензії баланс депресорних нейрогормонів порушується, знижується рівень та розподіл їх в структурі аркуатного ядра. Особливості представленості нейропептидів залежать від етіології та етапу розвитку артеріальної гіпертензії: при генетично-детермінованій артеріальній гіпертензії експресія в-ендорфіну нижче, чим мозкового натрійуретичного пептиду, при ендокринно-сольовій артеріальній гіпертензії - експресія в-ендорфіну та мозкового натрійуретичного пептиду практично не відрізняється.*

Ключові слова: гіпоталамус, аркуатне ядро, бета-ендорфін, мозковий натрійуретичний пептид, артеріальна гіпертензія, щури.

НДР № державної реєстрації 0117U002579

Сьогодні артеріальну гіпертензію діагностовано вже у 972 мільйонів чоловік, до 2025 року прогнозується зростання кількості хворих до 1,56 мільярда. Багато різних етіологічних факторів призводять до її формування, однак понад 50% серед них – це нейрогенні артеріальні гіпертензії (АГ), що формуються внаслідок порушення центральних механізмів регуляції артеріального тиску (АТ) [1].

На сьогоднішній день досить добре вивчені контури регуляції АТ, які можна розподілити на центральні та периферичні. Ключовою структурою, що контролює їх роботу, є вищий інтегративний центр регуляції вегетативних функцій – гіпоталамус. Центральний гіпоталамічний контур регуляції АТ представлений скупченнями нейронів у вигляді ядер, які здійснюють координаційний зв'язок надсегментарних та сегментарних центрів вегетативної нервової системи [2]. Периферичний контур складається з ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, калікреїн-кінінової системи, простагландинів нирок та сімейства натрійуретичних пептидів серця. Узгодженість дій обох контурів забезпечує адекватний артеріальний тиск.

Доведено, що незалежно від етіологічного чинника АГ завжди відмічаються порушення, або дисбаланс регуляторних нейропептидів у центральному контурі регуляції АТ в гіпоталамусі [3]. Так, встановлено, що у щурів лінії SHR при прогресуванні АГ спостерігається підвищення концентрації вазопресину у нейронах СОЯ [4], порушення рецепції нейронів NPY та його вмісту в АрЯ [5], збільшення рівня нейротензину в ПВЯ [6]. Більш того, при симптоматичних експериментальних АГ, які моделювали порушенням функції нирок або утворюючи надлишок стероїдних гормонів, було доведено наявність змін у рівнях гіпоталамічних нейропептидів: NPY [5], вазопресину [4], нейротензину [6], ангіотензину [7].

Слід відмітити, що експериментальні дослідження гіпоталамічних нейропептидів при АГ більш спрямовані на визначення ролі пресорних гормонів. Однак відомо, що система регуляції АТ знаходиться під подвійним контролем нейропептидів-антагоністів – пресорів і депресорів [4,5,6]. Існує думка, що формування АГ може бути пов'язане із дисбалансом депресорних нейропептидів у регуляторному центрі вегетативних функцій – АрЯ гіпоталамусу [8].

Саме АрЯ гіпоталамусу багато дослідників називають «вікном гіпоталамусу», що пов'язане з його топографічним розташуванням, кількістю проєкцій в багато відділів центральної нервової системи, мультирецепторним апаратом і широким спектром нейропептидів, що синтезуються його нейронами, або надходять до них: в-ендорфін, гамма-аміномасляна кислота, нейропептид Y, проопіомеланокортин, адренкортикотропін [8].

### Мета роботи

Встановити особливості вмісту та балансу мозкового натрійуретичного пептиду та в-ендорфіну в аркуатному ядрі гіпоталамусу при артеріальній гіпертензії різного генезу (есенціальній та ендокринно-сольовій).

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведені на 20 щурах-самцях лінії Wistar та на 10 щурах-самцях лінії SHR (маса тварин 270-290 г), віком 13-14 місяців. Тварини були розподілені на три експериментальні групи: 1-а – контрольні (10 щурів лінії Wistar); 2-а – есенціальна АГ (10 щурів лінії SHR); 3-а – ендокринно-сольова АГ (10 щурів лінії Wistar із ендокринно-сольовою моделлю артеріальної гіпертензії. Для моделювання ендокринно-сольової моделі артеріальної гіпертензії (ЕГ) щурам лінії Wistar протягом 30 днів два рази на день внутрішньом'язово вводили преднізолон вранці о 7-00 годині у дозі 2 мг/кг та ввечері о 20-00 у дозі 4 мг/кг із одночасним примусовим випоюванням 5 мл сольового розчину (NaCl 2,3 %).

Для підтвердження формування АГ в усіх групах проводили 3-разове вимірювання АТ. В 1-й групі контрольних щурів систолічний тиск протягом о усіх вимірювань становив 110±5 мм рт.ст. В 2-й групі щурів із есенціальною АГ (лінії SHR) АТ був стабільно підвищеним та становив 150±5 мм рт. ст. У щурів 3-ї групи перше вимірювання (до початку моделювання АГ) показало тиск 110±5 мм рт. ст., на 14-й день від початку моделювання АГ 145±5 мм рт. ст., на 21-й та 30-й день відмічалось стійке підвищення систолічного артеріального тиску до 165±5 мм рт. ст. Експериментальну частину дослідження виконували в суворій відповідності до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), узгодженими з положенням 2010/63EU Європейського парламенту та Ради від 22 вересня 2010 року про захист тварин, котрі використовуються з науковою метою (Council Directive 2010/63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

Об'єктом дослідження у експериментальних тварин був гіпоталамус головного мозку щурів. Для вивчення в нейронах аркуатного ядра гіпоталамуса експресії депресорних нейропептидів BNP та в-ендорфіну був застосований імунофлуоресцентний метод. Після вилучення мозку його піддавали стандартній гістохімічній обробці та укладали в парапластові блоки. На ротаційному мікротомі Microm-325 (Microm Corp., Німеччина) готували серійні фронтальні зрізи гіпоталамуса товщиною 14 мкм для подальшого вивчення імунофлуоресцентним методом.

Для ідентифікації досліджуваних нейропептидів (BNP та в-ендорфіну) гістологічні зрізи розподіляли на 2 групи: першу групу зрізів інкубували з кролячими IgG до BNP (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200, другу групу зрізів інкубували з кролячими IgG до в-ендорфіну (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200. Скельця з нанесеними антитілами тримали в полімерних фіксаторах при (T= +4°C, 24 години), наносили мишачий IgG до повної молекули IgG кроля, кон'югованими з FITC (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200 і тримали при (T= +37°C, 45 хв.) й укладали в суміш гліцерин/фосфатний буфер (9:1).

Контроль специфічності зв'язування антитіл проводили аналогічним чином, однак перед нанесенням первинних антитіл скельця із зрізами інкубували з блокуючим пептидом до відповідних первинних антитіл (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:50.

У зрізах за допомогою світлофільтра 38HE з високою емісією («Carl Zeiss», Німеччина) проводилося дослідження на мікроскопі Axiolmager-M2 («Carl Zeiss», Німеччина). Аналіз зображення, отриманого за допомогою високочутливої відеокамери Axio Cam-ERc 5s (Carl Zeiss, Німеччина), проводили у програмному забезпеченні з відкритим кодом ImageJ (National Institutes of Health, USA). В інтерактивному режимі визначалася область гіпоталамусу, яка відповідала АрЯ у відповідності за даними стереотаксичного атласу мозку щура [9], в якості показників експресії нейропептидів використовувалися наступні розрахункові показники (вміст імунореактивного матеріалу (IPM) (Eif); концентрація IPM у 1 мкм<sup>2</sup> (mEif/мкм<sup>2</sup>); питома площа IPM (%); депресорні коефіцієнти показників – співвідношення вмісту, площі та концентрації в-ендорфіну до BNP).

Усі отримані експериментальні дані обробляли за допомогою програмного забезпечення EXCEL-7.0 (Microsoft Corp., США). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і середньої помилки (m), вибірки перевірялися на нормальність розподілення. Для виявлення достовірності відмінностей результатів досліджень у експериментальних і контрольних групах щурів визначали коефіцієнт Ст'юдента (t), після чого визначали ймовірність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Ст'юдента. Достовірними вважали значення, для яких p<0,05.

**Результати та їх обговорення**

Після проведеного статистичного аналізу показників експресії депресорних нейропептидів в-ендорфіну та BNP у структурі АрЯ гіпоталамусу було встановлено, що у щурів контрольної групи з нормальним АТ більш представленим був в-ендорфін (табл. 1 та табл. 2). Депресорні коефіцієнти його вмісту, порівняно з вмістом BNP, в структурі ядра складали 1,08, питома площа імунореактивності – 1,14, а концентрації нейропептидів достовірно не відрізнялися.

*Таблиця 1  
Експресія мозкового натрійуретичного пептиду в АрЯ гіпоталамусу щурів експериментальних груп (M±m)*

BNP		
Вміст імунореактивного матеріалу	Концентрація імунореактивного матеріалу,	Питома площа імунореактивного ма-

## Актуальні проблеми сучасної медицини

	Eif	mEif/мкм <sup>2</sup>	теріалу, %
Контроль	817,5±20,95	71,2±1,57	45,7±0,47
SHR	662,5±19,83 <sup>1</sup>	59,9±1,09 <sup>1</sup>	40,5±0,82 <sup>1</sup>
ЕСГ	773,7±21,13 <sup>1</sup>	65,5±1,33 <sup>2</sup>	43,8±0,65 <sup>1,2</sup>

Примітки: 1. <sup>(1)</sup> – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками контролю;  
2. <sup>(2)</sup> – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками SHR.

Таблиця 2  
Експресія в-ендорфіну в АрЯ гіпоталамусу щурів експериментальних груп (M±m)

	в-ендорфін		
	Вміст імунореактивного матеріалу Eif	Концентрація імунореактивного матеріалу, mEif/мкм <sup>2</sup>	Питома площа імунореактивного матеріалу, %
Контроль	890,1±11,83	68,9±0,81	53,2±0,57
SHR	545,7±62,60 <sup>1</sup>	57,2±3,7 <sup>1</sup>	41,7±2,86 <sup>1</sup>
ЕСГ	791,8±17,77 <sup>1,2</sup>	64,2±1,09 <sup>1,2</sup>	50,8±0,59 <sup>1,2</sup>

Примітки: 1. <sup>(1)</sup> – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками контролю;  
2. <sup>(2)</sup> – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками SHR.

Встановлений факт переважання в-ендорфіну над вмістом BNP в АрЯ гіпоталамуса, ймовірно обумовлений не стільки посиленням синтезу гормону, скільки залученням більшої кількості нейронів і їх поширеністю в структурі ядра. Підтвердженням цьому була більш висока питома площа в-ендорфіну на 16 % порівняно із площею BNP (див. табл. 1 та табл. 2).

У щурів 2-ї групи лінії SHR, для яких характерне формування спонтанної артеріальної гіпертензії, аналіз показників експресії депресорних нейропептидів в АрЯ гіпоталамуса дозволив установити зниження вмісту та площі розподілу обох нейрогормонів в-ендорфіну та BNP у порівнянні з 1-ю групою контрольних щурів (див. табл. 1 і табл. 2). Також було виявлено порушення їх балансу. У щурів лінії SHR спостерігалось переважання вмісту та більшої площі експресії BNP чим в-ендорфіну. При цьому коефіцієнт співвідношення вмісту нейропептидів знижувався до 0,82, питомої площі до 1.

Варто зазначити, що в АрЯ гіпоталамуса у щурів зі спонтанною гіпертензією 2-ї групи спостерігалось не тільки порушення балансу депресорних нейрогормонів, також було виявлено їх значне зниження у порівнянні з показниками щурів з нормальним АТ (контрольна група).

При цьому вміст BNP у щурів із спонтанною АГ знизився на 19% ( $p < 0,05$ ), концентрація на 17% ( $p < 0,05$ ), площа IPM до нейрогормону – на 12% ( $p < 0,05$ ). Ступінь експресії в-ендорфіну також була достовірно нижча, ніж у контролі, спостерігалось зниження його вмісту на 39% ( $p < 0,05$ ), концентрації на 18% ( $p < 0,05$ ), площі імунореактивності на 23% ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2).

У групі щурів 3-ї групи з експериментальною ЕСГ показники експресії досліджуваних нейрогормонів були достовірно нижче, ніж у щурів контрольної групи з нормальним АТ. Однак, порівняно з показниками щурів SHR були виявлені певні особливості. Так, співвідношення вмісту та концентрації в-ендорфіну та BNP було однаковим та склало 1:1, а коефіцієнт питомої площі склав – 1,16 (див. табл. 1 та табл. 2). Отже, більш поширеним в структурі АрЯ гіпоталамусу у щурів з ендокринно-сольовою моделлю АГ був в-ендорфін. При цьому при порівнянні зі значеннями експресії депресорних нейрогормонів у групі контролю було встановлено, що вміст в-ендорфіну був нижче на 11% ( $p < 0,05$ ), концентрації на 7% ( $p < 0,05$ ), а площі IPM на 4% ( $p < 0,05$ ). Експресія BNP також характеризувалась нижчими значеннями, так, його вміст був нижче показників контролю на 6% ( $p < 0,05$ ), концентрація на 9% ( $p < 0,05$ ), а площа IPM до пептиду на 7% ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1 і табл. 2)..

Отримані в ході проведеного дослідження неоднозначні результати стосовно вмісту та балансу в АрЯ гіпоталамусу депресорних нейропептидів в-ендорфіну та BNP необхідно зв'язати із їх фізіологічною дією та роллю у прогресуванні серцево-судинних захворювань. Так відомо, що BNP у нирках діє на рівні клубочків шляхом розширення пріносної артеріоли і одночасного звуження вивідної артеріоли, що призводить до збільшення клубочкової фільтрації. В каналцях дія BNP спрямована на зменшення реабсорбції натрію, що сприяє його виведенню, а також пригнічує синтез реніну, ангіотензину II і альдостерону [10]. В одному з досліджень при внутрішньовенному введенні BNP щурам з підвищеним тиском було відзначено значне зниження кров'яного тиску [11]. Однак доведено, що при серцевій недостатності та кардіосклерозі спостерігається прогресивне зниження вмісту BNP [12]. Більш того, сьогодні вміст BNP в сироватці крові пацієнтів використовують як прогностичний маркер серцево-судинної недостатності, а його зниження, в якості критерія декомпенсації патологічного процесу [13].

На відміну в-ендорфін є найбільш поширеним в організмі ендорфіном. На сьогоднішній день доведено що в-ендорфін синтезується не тільки в нейронах АрЯ, доведений його синтез у передній долі гіпофіза, підкіркових ядрах головного мозку, та Т-лімфоцитах [14,15,16,17,18]. Експериментально доведено, що інтрацеребральне введення в-ендорфіну призводить до тривалої і виразної анальгезуючої дії [19], в подальшому було доведено його участь в процесах регуляції дихання, тонуусу серцево-судинної системи, харчової поведінки, рухової активності [20,21,22,23].

Виходячи з цього є припущення, що саме зниження синтезу та секреції депресорних нейрогормонів у центральному контурі регуляції АТ порушує не тільки баланс гіпоталамічних «депресорів», але й

призводить до розгалумування пресорних систем.

### Висновки

1. У щурів з нормальним артеріальним тиском в АрЯ гіпоталамуса спостерігається більш висока експресія в-ендорфіну, ніж BNP.

2. Розвиток артеріальної гіпертензії призводить до порушення балансу депресорних нейрогормонів: зниження рівня та розподілу в структурі АрЯ в-ендорфіну та BNP.

3. Особливості представленості нейропептидів в АрЯ при артеріальній гіпертензії залежать від етіології та етапу її розвитку. При генетично-детермінованій АГ у щурів лінії SHR експресія в-ендорфіну стає нижчою, ніж BNP. При ендокринно-сольовій АГ експресія в-ендорфіну та BNP практично не відрізняється.

### Література

1. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 4. – P. 29–322.
2. Bibie M. Anatomy and Physiology of the Neuroendocrine Arcuate Nucleus / M. Bibie // *Peptides*. – 1985. – Vol. 6, № 2. – P. 1–11.
3. Nicole K. Hypertension in mice with transgenic activation of the brain renin-angiotensin system is vasopressin dependent / K. Nicole, L. Grobe, // *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2013. – Vol. 304. – № 10.
4. Коваленко О.Є. Хронічна ішемія мозку у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом / О.Є. Коваленко, О.В. Литвин // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 95–99.
5. Kawabe T. Cardiovascular Responses to Chemical Stimulation of the Hypothalamic Arcuate Nucleus in the Rat: Role of the Hypothalamic Paraventricular Nucleus / T. Kawabe, K. Kawabe, H. Sapru, // *PLoS ONE*. – 2012 – Vol. 7, № 9. – P. 451–480.
6. St-Gelais F. The role of neurotensin in central nervous system pathophysiology: What is the evidence? / F. St-Gelais // *J Psychiatry Neurosci*. – 2006. – Vol. 31, № 4. – P. 229–245.
7. Красильникова Е.И. Ожирение и ангиотензин II / Е.И. Красильникова, А.А. Быстрова, М.А. Чилашвили // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – Т. 19, № 3, С. 196 – 203.
8. Peruzzo B. Polarized endocytosis and transcytosis in the hypothalamic tanycytes of therat. / B. Peruzzo, F.E. Pastor, J.L. Blazquez, [et al.] // *Cell Tissue Res*. – 2004. – №2. – p. 147–164.
9. Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G. Paxinos, C. Watson - London: Academic Press. – 2007. – 474 p.
10. Nakao K. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors / K. Nakao, Y. Ogawa, S. Suga, H. Imura // *Journal Hypertension*. – 1992. – Vol. 10. – P. 4–11.
11. Potter L. R. Guanylylcyclase-linked natriuretic peptide receptors: structure and regulation / L.R. Potter, T. Hunter // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276. – P. 57–60.
12. Seino Y. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure / Y. Seino, A. Ogawa, T. Yamashita [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2004. – Vol. 6. – P. 295–300.
13. Дядык А.И. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии: от теории к практике / А.И. Дядык, А.С. Воробьева, Е.В. Щукина // *Ліки України*. – 2008. – №5. – С. 40–43.
14. Herman J. P. Localization of natriuretic peptide-activated guanylatecyclase mRNA in the rat brain / J. P. Herman, C. M. Dolgas, D. Rucker [et al.] // *Journal of Comparative Neurology*. – 1996. – Vol. 369. – P. 165–187.
15. Leao A. A. P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex / A. A. P. Leao // *Journal Neurophysiology*. – 1944. – Vol. 7. – P. 359–390.
16. Kawahara N. Protective effect of spreading depression against neuronal damage following cardiac arrest cerebral ischaemia / N. Kawahara, C. A. Ruetzler, I. Klatzo // *Neurological Research*. – 1995. – Vol. 17. – P. 9–16.
17. Veening J.G. Volume transmission of beta-endorphin via the cerebrospinal fluid; a review. / J. G. Veening, P. O. Gerrits, H. P. Barendregt // *Fluids Barriers CNS*. – 2012. – Vol. 9. – P. 16.
18. Guillemin R. Beta-Endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland / R. Guillemin, T. Vargo, J. Rossier [et al.] // *Science*. – 1977. – Vol. 197. – P. 1367–1369.
19. Yamada K. Mechanism of diuretic action of U-62,066E, a kappa opioid receptor agonist / K. Yamada, M. Imai, S. Yoshida // *European Journal of Pharmacology*. – 1989. – Vol. 160, № 2. – P. 229–237
20. Mao J. NMDA and Opioid Receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity / J. Mao // *Brain Research Reviews*. – 1990. – Vol. 30. – P. 289–304.
21. Dalayeu J. F. Physiology of beta-endorphins. A close-up view and a review of the literature / J. F. Dalayeu, J. M. Nores, S. Bergal // *Biomed Pharmacother*. – 1993. – Vol. 47, № 8. – P. 311–320.
22. Brunton P.J. Central opioid inhibition of neuroendocrine stress responses in pregnancy in the rat is induced by the neurosteroid all opregnanolone / P. J. Brunton, A. J. McKay, A. Piastowska [etal] // *J. Neurosci*. – 2009. – Vol. 29. – P. 6449–6460.
23. Bodnar R. J. Endogenous opiates and behavior: 2012 / R. J. Bodnar // *Peptides*. – 2013. – Vol. 50. – P. 55–95.

### Реферат

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И В-ЭНДОРФИНА В АРКУАТНОМ ЯДРЕ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

Тищенко С.В., Ганчева А.В., Грекова Т.А.

Ключевые слова: гипоталамус, аркуатное ядро, бета-ендофин, мозговой натрийуретический пептид, артериальная гипертензия, крысы.

Целью работы было установить особенности содержания и баланса мозгового натрийуретического пептида и в-ендорфина в аркуатном ядре гипоталамуса при артериальной гипертензии различного генеза (эссенциальной и эндокринно-солевой). Исследование проведено на 20 крысах-самцах линии Wistar и на 10 крысах-самцах линии SHR, распределенных на три экспериментальные группы: первая - контрольные (10 крыс линии Wistar) Второй - эссенциальная артериальная гипертензия (10 крыс линии SHR) 3-я - эндокринно-солевая артериальная гипертензия (10 крысам линии Wistar в течении 21 дня вводили преднизолон утром в 7-00 в дозе 2 мг / кг и вечером в 20-00 в дозе 4 мг / кг с одновременным принудительным выпаиванием 5 мл солевого раствора NaCl 2,3%. Объект исследования - гипоталамус крыс. В структуре аркуатного ядра гипоталамуса методом иммуногистохимии исследовано содержание, концентрация и удельную площадь депресорных нейропептидов. Было установлено, что у крыс с нормальным артериальным давлением в аркуатном ядре гипоталамуса наблюдается более высокая экспрессия в-ендорфина, чем мозгового натрийуретического пептида. При арте-

риальной гипертензии баланс депрессорных нейрогормонов нарушается, снижается уровень и распределение их в структуре аркуатного ядра. Особенности представленности нейропептидов зависят от этиологии и этапа развития артериальной гипертензии при генетически детерминированной артериальной гипертензии экспрессия в-эндорфина ниже, чем мозгового натрийуретического пептида, при эндокринно-солевой артериальной гипертензии - экспрессия в-эндорфина и мозгового натрийуретического пептида практически не отличается.

### Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF CEREBRAL NATRIURETIC PEPTIDE AND  $\nu$ -ENDORPHIN CONTENT IN ARCUATE NUCLEUS OF HYPOTHALAMUS IN ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT GENESSES

Tishchenko S.V., Gancheva O.V., Grekova T.A.

Key words: hypothalamus, arcuate nucleus, cerebral natriuretic peptide, arterial hypertension, rats.

The aim of the work was to determine the peculiarities of the content and balance between cerebral natriuretic peptide and  $\nu$ -endorphin in the arcuate nucleus of the hypothalamus in arterial hypertension of various geneses (essential and endocrine-saline). The study was carried out on 20 Wistar male rats and 10 SHR male rats. The animals were divided into three experimental groups: 1<sup>st</sup> - control (10 Wistar rats); 2<sup>nd</sup> - essential arterial hypertension (10 SHR); 3<sup>rd</sup> - endocrine-saline hypertension (10 Wistar rats were injected with prednisolone intraperitoneally at 7:00 a.m. in dose of 2 mg/kg and at 8:00 p.m. in dose of 4 mg/kg with forced intake of 5 ml of 2,3% NaCl for 21 days). The subject of the study was the hypothalamus of the rats. The content, concentration and specific area of the depressor neuropeptides the arcuate nucleus of the hypothalamus by immunohistochemical method were investigated. It was found that in the rats with normal arterial blood pressure the expression of  $\nu$ -endorphin in the arcuate nucleus was higher than that of cerebral natriuretic peptide. The development of arterial hypertension leads to an imbalance between depressor neurohormones, decrease in their level and distribution in the arcuate nucleus. The peculiarities in the distribution of neuropeptides in the arcuate nucleus depend on the etiology and stage of arterial hypertension. In essential arterial hypertension (SHR), the expression of  $\nu$ -endorphin is lower than that of cerebral natriuretic peptide. In endocrine-saline hypertension, there are no differences between expression of  $\nu$ -endorphin and cerebral natriuretic peptide.

УДК: 577.112:616.124.2:616.12-008.331.1]-092.9

Федотова М.І., Ковальов М.М., Жулінський В.О., Каджарян Є.В.

## ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ ІЗОФОРМ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ У МІОКАРДІ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЩУРІВ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Запорізький державний медичний університет

*Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті у всьому світі. Особливу поширеність набуває патологія міокарда. Оксид азоту та синтаза оксиду азоту виконують кардіопротективну та кардіодепресивну ролі при ССЗ. Саме тому метою дослідження було встановити особливості показників експресії та балансу ізоформ NOS в міокарді лівого шлуночка серця при різних експериментальних моделях артеріальної гіпертензії (есенціальній та ендокринно-сольовій).*

Ключові слова: ізоформи, синтаза оксиду азоту, ремоделювання міокарду, лівий шлуночок, серця, артеріальна гіпертензія, щури, shr, wistar.

НДР № державної реєстрації 0117U002579

### Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті у всьому світі: ні по якій іншій причині щорічно не помирає стільки людей, скільки від ССЗ [1,2,3]. В більшості економічно розвинених країн реєструється стійка позитивна динаміка показників здоров'я, протягом останніх десятиліть кількість хворих на ССЗ зменшується. Водночас в Україні спостерігається зворотна тенденція: за останні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед населення зростає в 3,5 рази, а рівень смертності від них – на 46 % [4]. Існує багато наукових та клінічних фактів про роль порушення у системі монооксиду азоту при ССЗ. Розроблені патогенетичні методи лікування, що спрямовані на відновлення функції цієї системи, але відсутні дані про локальні зміни ключових параметрів системи: оксиду азоту, ізоформ ферменту, що його утворюють, на початку розвитку хвороб. Більш глибоке розуміння ролі та стану системи монооксиду азоту при експериментальній патології серцево-судинної системи стануть підґрунтям для розробки методів запобігання, ранньої діагностики та патогенетичного лікування ССЗ.

Оксид азоту є унікальним та універсальним газотрансмітером, біорегулятором клітинного метаболізму й міжклітинних взаємодій. Система оксиду азоту є універсальною тому, що реалізація біологіч-