

ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ПЕРЕДСЕРДЯ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U009417.

Вступ. Бета-адреноблокатори проявляють антигіпертензивну, антиішемічну, антиаритмічну дію. Їх антигіпертонічний вплив пов'язують з блокадою β -адренорецепторів в юстагломерулярному апараті нирок, внаслідок чого зменшується продукція реніну та ангіотензину II [7, 14] – антагоністів передсердного антиуретичного пептиду (ПНУП). Кардіальні ефекти бета-адреноблокаторів проявляються, в основному, зменшенням сили та частоти серцевих скорочень. Аритмія обумовлена фібриляцією міокарда, яка при артеріальній гіпертензії часто стосується передсердь. У зв'язку з цим, доцільним є вивчення морфологічних еквівалентів клінічних проявів артеріальної гіпертензії та їх змін після застосування бета-адреноблокаторів саме в передсердях. Небіволол – це кардіоселективний бета-адреноблокатор III покоління, механізми дії якого, як і інших бета-адренорецепторів, до кінця не з'ясовані. Відомості про вплив антигіпертензивних препаратів на ультраструктуру міокарда при артеріальній гіпертензії стосуються лівого шлуночку [2, 3, 5], тоді як стан кардіоміоцитів в передсердях вивчений не достатньо.

Метою дослідження було вивчити вплив небіволу на якісні та кількісні ультраструктурні показники кардіоміоцитів правого передсердя щурів з артеріальною гіпертензією (АГ).

Об'єкт і методи дослідження. Матеріалом для дослідження були нормотензивні щури лінії WKY та щури лінії HISAГ зі спадковою індукованою стресом артеріальною гіпертензією. Тварини утримувалися в умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (НМУ) при постійній температурі, достатньому природному освітленні, вільному доступу до стандартного харчування та води. В експеримент брали щурів вагою 190-210 г. Артеріальний тиск вимірювали на хвостовій артерії за допомогою гумової манжети та плетизмографа без наркотизації перед початком та напередодні виведення тварин з експерименту. Тварини виводилися з експерименту через 60 діб. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах»,

ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Досліджено 3 групи тварин (по 7 у кожній групі): 1 група – контрольна (нормотензивні щури); 2 група – щури з АГ; 3 група – щури з АГ, які отримували розчинений на воді небіволол у дозі 1 мг/кг через орогастральний зонд один раз на добу.

Електронно-мікроскопічно досліджувався міокард правого передсердя. Матеріал фіксували у 2,5% розчині глютарового альдегіда з подальшою дофіксацією в розчині OsO_4 за Мілонінгом, обробляли згідно загальноприйнятій для електронно-мікроскопічних досліджень методики та заключали у суміш епону та аралдиту. Ультратонкі зрізи, отримані на ультратомі LKB, контрастували уранілом ацетатом та цитратом свинцю і фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К. 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 Ст'юдента.

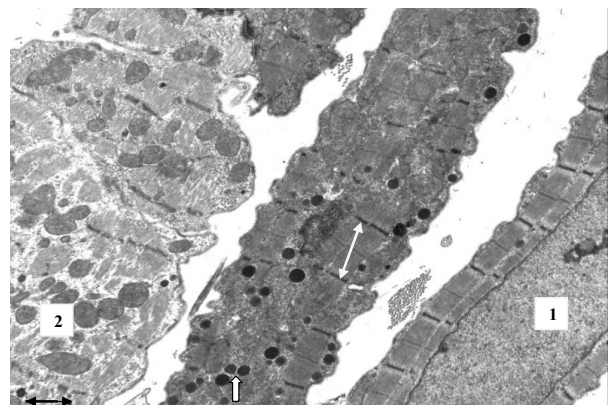


Рис. 1. Фрагмент міокарда правого передсердя щура з АГ після застосування небіволу. Ядро (1), міофібрили організовані у саркомери (2), передсерді секреторні гранули (3) в кардіоміоцитах. Електронно-мікроскопічне фото.

Результати досліджень та їх обговорення.

Встановлено, що небіволол статистично ймовірно знижував артеріальний тиск у щурів з АГ до $137 \pm 5,0$ мм. рт. ст., у порівнянні з нелікованими тваринами, середній показник у яких дорівнював $157 \pm 5,0$ мм. рт. ст., але не досягав контрольних величин – 104 мм. рт. ст.

Електронномікроскопічний аналіз показав, що небіволол, значуще знижуючи підвищений у щурів з АГ артеріальний тиск, позитивно впливає на ультраструктуру міокарда правого передсердя. Передсердні кардіоміоцити у щурів з АГ, які отримували небіволол, представлені клітинами витягнутої форми, ультраструктура яких, в основному, збережена (рис. 1). Міофібрили організовані у типові саркомери, в яких на поздовжніх зрізах чітко розрізняються усі зони та диски (рис. 1).

Позитивний вплив небівололу на стан скоротливого апарату проявляється збільшенням об'ємної щільності міофібрил та зменшенням розтягнутості саркомерів, тобто їх довжини, у порівнянні з нелікованими тваринами з АГ. Разом з тим, як і у лівому шлуночку, ці показники статистично ймовірно, хоча

і незначно, відрізняються від контролю (табл. 1). Сприяє небіволол відновленню розмірних та кількісних показників мітохондрій в передсердних кардіоміоцитах. Площа цих органел значно перевищує цей показник у нелікованих щурів з АГ і статистично не відрізняється від контролю як за середніми показниками, так і за їх розподілом за площею (табл. 1).

Канальці саркоплазматичної сітки в передсердних кардіоміоцитах щурів з АГ, що отримували небіволол, мають в середньому діаметр $(8,23 \pm 0,05) \times 10^{-2}$ мкм, що статистично не відрізняється від аналогічного показника у нелікованих тварин, де він дорівнює $(8,14 \pm 0,07) \times 10^{-2}$ мкм, і значуще перевищує показник у контролі – $(7,88 \pm 0,01) \times 10^{-2}$ мкм.

Поміж мітохондрій та міофібрил розташовується значне число рибосом та полісом, добре розвинуті канальці зернистої ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі (рис. 2 А, Б).

Значна поширеність органел біосинтетичного плану – канальців зернистої ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі у щурів з АГ, що отримували небіволол, корелює із збільшеним числом передсердних гранул, у порівнянні з нелікованими щурами

Таблиця 1

Вплив небівололу на морфометричні показники кардіоміоцитів у міокарді правого передсердя у нормотензивних та гіпертензивних щурів та щурів з АГ після застосування небівололу

Групи	Об'ємна щільність міофібрил, %	Довжина саркомера, мкм	Мітохондрії			Співвідношення міофібрил та мітохондрій
			Об'ємна щільність, %	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Площа 10^{-2}мкм^2	
I	$33,88 \pm 0,44$	$0,92 \pm 0,003$	$21,70 \pm 0,37$	$79,59 \pm 1,43$	$28,60 \pm 0,43$	$0,82 \pm 0,02$
II	$29,62 \pm 0,93^*$	$1,08 \pm 0,003^*$	$20,09 \pm 0,91$	$117,7 \pm 4,72^*$	$17,99 \pm 0,19^*$	$0,76 \pm 0,03^*$
III	$31,79 \pm 0,78^{*,**}$	$1,02 \pm 0,007^{*,**}$	$20,56 \pm 0,45$	$81,69 \pm 2,32^{**}$	$29,19 \pm 0,26^{*,**}$	$0,79 \pm 0,01$

Примітка: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем ($P < 0,05$); ** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ ($P < 0,05$).

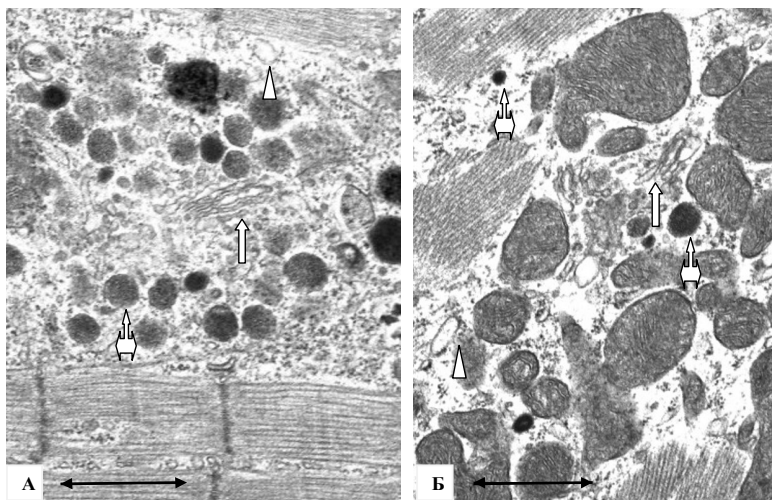


Рис. 2. Фрагменти передсердних кардіоміоцитів щурів з АГ після застосування небівололу. Канальці зернистої ендоплазматичної сітки (Δ), комплексу Гольджі (↑), передсерді гранули (⬆). Електронно-мікроскопічні фото.

даної серії. Збільшення загального числа гранул супроводжується збільшенням відсотку гранул I та II типу, тобто гранул які синтезуються та накопичують ПНУП. При цьому площа таких гранул значуще перевищує показник не тільки у нелікованих тварин, а й у контролі (табл. 2).

Відсоток гранул III типу та їх середня площа, яка у нелікованих щурів з АГ була збільшена, у порівнянні з контролем, значуще зменшується під впливом небівололу (табл. 2). Тобто, небіволол покращує процеси синтезу та секреції ПНУП в передсердних кардіоміоцитах. Однак слід відмітити, що повної нормалізації цих процесів не відбувається. Про це свідчить переважання гранул III типу над I та II типом, тоді як у контролі більшість складали гранули I та II типу, а також збільшена

Кількісні показники передсердних гранул в кардіоміоцитах правого передсердя у нормотензивних та гіпертензивних щурів та щурів з АГ після застосування небівололу

Групи	Число гранул у стандартному фрагменті	Співвідношення гранул у %		Середня площа гранул, 10 ⁻² мкм ²	
		I, II типи	III тип	I, II типи	III тип
I	30	61	39	3,41±0,01	2,42±0,02
II	8	32	68	2,45±0,03*	2,70±0,01*
III	21	45	55	4,36±0,03*,**	2,59±0,02*,**

Примітка: * статистично достовірна різниця порівняно з контролем (P<0,05); ** статистично достовірна різниця порівняно з групою щурів з АГ (P<0,05).

площа усіх типів гранул, у порівнянні з контролем (табл. 2).

Щодо гемомікроциркуляції, то небіволол викликає збільшення кількості кровоносних мікросудин та активацію процесів трансендотеліального переносу речовин в їх ендотеліальних клітинах в правому передсерді щурів з АГ.

Таким чином, в правому передсерді руйнація міофібрил у кардіоміоцитах щурів з АГ відбувається в незначній мірі, що обумовлено в першу чергу, на нашу думку, відсутністю контрактурних змін міофібрил. Небіволол частково відновлює їх вміст, що відбувається на фоні зниження показника середньої довжини саркомерів. Останнє є ознакою розтягнутості саркомерів. Відомо, що артеріальна гіпертензія часто супроводжується дилатацією передсердь, що призводить до їх фібриляції. Остання призводить до значних морфологічних і функціональних змін в серці [1, 4, 20]. Небіволол, як селективний ліпофільний бета-адреноблокатор, є ефективним антиаритмічним протектором [8], що на ультраструктурному рівні проявляється зменшенням розслаблення міофібрил.

Позитивний вплив небівололу на ендокринну функцію кардіоміоцитів у передсерді відображується збільшенням числа передсердних гранул, кількість яких була різко знижена у щурів з АГ. Активізується синтез ПНУП, про що свідчить підвищення вмісту гранул I та II типів. Знижений, у порівнянні з контролем їх відсоток, можливо, частково компенсується їх збільшенням розміром. Виведення цього гормону поза межі кардіоміоцитів регулюється розтягуванням кардіоміоцитів [8, 16, 17]. В той же час,

до кінця не з'ясовано чи розтягнення передсердь безпосередньо впливає на секрецію ПНУП, чи діє через такі фактори, як ендотелін, оксид азоту або ангіотензин II, які виділяються у відповідь на розслаблення серцевих м'язів [15, 16]. Ще одним механізмом регулювання «стретч»-індукованого виділення ПНУП є транслокація Ca²⁺. Порушення внутрішньоклітинного регулювання Ca²⁺ призводить до змін секреції ПНУП [9].

Небіволол, позитивно впливаючи і на кальцевий обмін, і експресію оксиду азоту [10-13, 18, 19], знижує розтягненість передсердних кардіоміоцитів і тим самим в значній мірі, хоча і не повністю,

наближує кількісний вміст та співвідношення різних типів передсердних секреторних гранул в кардіоміоцитах до контрольних величин. Це може бути ознакою часткового покращення виведення ПНУП.

Висновки.

1. Небіволол зменшує ступінь розслаблення міофібрил в кардіоміоцитах правого передсердя щурів з АГ, про що свідчить повернення до контрольного показника середньої довжини саркомерів, який у нелікованих щурів був значно вищим, ніж у нормотензивних щурів.

2. Небіволол сприяє відновленню міофібрил в передсердних кардіоміоцитах, об'ємна щільність яких у щурів з АГ була, хоча і незначно, але статистично ймовірно знижена.

3. У щурів з АГ небіволол нормалізує процеси синтезу та секреції ПНУП, ультраструктурною ознакою чого є якісний та кількісний аналіз передсердних секреторних гранул, вміст яких в значній мірі наближується до контролю.

4. Небіволол позитивно впливає на скоротливі, енергетичні та секреторні процеси в передсердних кардіоміоцитах щурів з АГ, але повністю не нормалізує їх, що обумовлює до застосування наряду з цим препаратом метаболічних лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати, які свідчать, що застосування небівололу в значній мірі нормалізує процеси в передсердних кардіоміоцитах щурів з АГ, але повністю не відновлює його, можуть бути використані для пошуку нових напрямків, а саме комбінованого застосування небівололу при лікуванні артеріальної гіпертензії.

Література

- Ахмедов В. А. Современные взгляды на тактику ведения пациентов с фибрилляцией предсердий / В. А. Ахмедов, В. Т. Долгих, Д. В. Наумов [и др.] // Врач. – 2008. – №2. – С. 65–66.
- Довгань Р. С. Вплив біпрололу та метаболічних препаратів на ультраструктуру міокарда щурів із спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, І. С. Чекман, Л. О. Стеченко [та ін.] // Науковий вісник НМУ. – 2008. – №2. – С. 40–59.
- Загородний М. І. Вплив карведилолу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородний, Т. П. Куфтирева, Л. О. Стеченко [та ін.] // Науковий вісник НМУ імені О. О. Богомольця. – 2009. – Т. 26, №4. – С. 79–83.
- Казакова Н. Ю. Ремоделирование сердца и предикторы эффективности электроимпульсной терапии при фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 05 «Кардиология» / Н. Ю. Казакова. – Тверь, 2011. – 26 с.

5. Пузиренко А. М. Вплив амлодипіну та бісопрололу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А. М. Пузиренко, І. С. Чекман, Т. П. Куфтирева // *Фізіол. журн.* – 2013. – Т. 59, №3. – С. 39–49.
6. Соловьева З. М. Сравнительная эффективность селективных липофильных пролонгированных бета – адреноблокаторов у больных с хронической фибрилляцией предсердий на фоне структурных изменений сердца / З. М. Соловьева, Ю. В. Шубик // *Вестник аритмологии.* – 2006. – №41. – С. 5–11.
7. Bie P. Normotensive sodium loading in conscious dogs: regulation of renin secretion during beta – receptor blockade / P. Bie, S. Muhlstrum, S. Wamberg // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 296(2). – R. 428–435.
8. Dietz J. R. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium / J. R. Dietz // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 68(1). – С. 8–17.
9. Kim S. H. Attenuation of negatively regulated ANP secretion by calcium in hypertrophied atria / S. H. Kim, C. Cao, J. H. Han [et al.] // *Regul. Pept.* – 2002. – Vol. 105(3). – P. 181–188.
10. Leroy J. Spatiotemporal dynamics of beta – adrenergic cAMP signals and L – type Ca²⁺ channel regulation in adult rat ventricular myocytes: role of phosphodiesterases / J. Leroy, A. Abi-Gerges, V. O. Nikolaev [et al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102(9). – P. 1091–1100.
11. Maddala R. L-type calcium channels play a critical role in maintaining lens transparency by regulating phosphorylation of aquaporin – 0 and myosin light chain and expression of connexins / R. Maddala, T. Nagendran, G. G. de Ridder [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(5). – P. 646–676.
12. Maffei A. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation / A. Maffei, A. Di Pardo, R. Carangi [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 652–656.
13. Mahata M. Catecholamine biosynthesis and secretion: physiological and pharmacological effects of secretin / M. Mahata, K. Zhang, J. R. Gayen [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2011. – Vol. 345(1). – P. 87–102.
14. Muhlstrum S. Normotensive sodium loading in normal man: regulation of renin secretion during beta-receptor blockade / S. Muhlstrum, N. H. Larsen, J. A. Simonsen [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 296(2). – P. 436–445.
15. Reis W. L. Central nitric oxide blocks vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide release and antidiuretic and natriuretic responses induced by central angiotensin II in conscious rats / W. L. Reis, A. Giusti – Paiva, R. R. Ventura [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2007. – Vol. 92(5). – P. 903–911.
16. Ruskoaho H. Mechanisms of mechanical load – induced atrial natriuretic peptide secretion: role of endothelin, nitric oxide, and angiotensin II / H. Ruskoaho, H. Leskinen, J. Magga [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl).* – 1997. – Vol. 75(11–12). – P. 876–885.
17. Schiebinger R. J. Effect of adrenergic and muscarinic cholinergic agonists on atrial natriuretic peptide secretion by isolated rat atria. Potential role of the autonomic nervous system in modulating atrial natriuretic peptide secretion / R. J. Schiebinger, M. Z. Baker, J. Linden // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 80(6). – P. 1687–1691.
18. Tamargo J. Cardiac electrophysiological effects of nitric oxide / J. Tamargo, C R. aballero, R. Gyme, E. Delpyn // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 87(4). – P. 593–600.
19. Toblli J. E. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility / J. E. Toblli, F. DiGennaro, J. F. Giani, F. P. Dominici // *Vasc. Health. Risk. Manag.* – 2012. – Vol. 8. – P. 151–160.
20. Xiao H. B. The association of chronic atrial fibrillation with right atrial dilatation and left ventricular dysfunction in the elderly / H. B. Xiao, S. A. Rizvi D. McCrea [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2004. – Vol. 10(9). – P. 516–520.

УДК 616. 127: 616. 124. 2: 57. 012. 4] – 085: 616. 12 – 008. 331. 1: 57. 085

ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРА МІОКАРДА ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Довгань Р. С.

Резюме. Стан структурних компонентів передсердь при артеріальній гіпертензії та можливості попередження у них дистрофічно-деструктивних змін при впливі антигіпертензивних препаратів вивчені недостатньо. Проведено електронно-мікроскопічний і морфометричний аналіз ультраструктури міокарда щурів, які протягом 60 днів отримували небіволлол в дозі 1 мг / кг ваги один раз на добу. Небіволлол зменшував ступінь розслаблення міофібрил в кардіоміоцитах правого передсердя щурів з артеріальною гіпертензією (АГ), про що свідчило повернення до контрольного показником середньої довжини саркомерів, який у нелікованих щурів був значно вище, ніж у нормотензивних. Небіволлол сприяв відновленню міофібрил в передсердних кардіоміоцитах, об'ємна щільність яких у щурів з АГ була статистично ймовірно знижена. Нормалізувалися після застосування небіволлолу у щурів з АГ процеси синтезу і секреції ПНУП, ультраструктурні ознакою чого був якісний і кількісний аналіз передсердних секреторних гранул, вміст яких в значній мірі наближалася до контролю. Таким чином, 60 добовий курс небіволлолу позитивно впливав на скоротливі, енергетичні та секреторні процеси в передсердних кардіоміоцитах щурів з АГ, але повністю не нормалізував їх, що обумовлює застосування поряд з цим препаратом метаболічних лікарських засобів.

Ключові слова: щури, артеріальна гіпертензія, небіволлол, електронна мікроскопія.

УДК 616. 127: 616. 124. 2: 57. 012. 4] – 085: 616. 12 – 008. 331. 1: 57. 085

ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ МИОКАРДА КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Довгань Р. С.

Резюме. Состояние структурных компонентов предсердий при артериальной гипертензии и возможности предупреждения развития у них дистрофически-деструктивных изменений при воздействия антигипертензивных протекторов изучены недостаточно. Проведен электронно-микроскопический и морфометрический анализ ультраструктуры миокарда крыс, которые в течение 60-ти суток получали небиволлол

в дозе 1 мг / кг веса один раз в сутки per os. Небиволол уменьшал степень расслабления миофибрилл в кардиомиоцитах правого предсердия крыс с артериальной гипертензией (АГ), о чем свидетельствовало возвращение к контрольному показателю средней длины саркомеров, который у нелеченных крыс был значительно выше, чем у нормотензивных. Невиволол способствовал восстановлению миофибрилл в предсердных кардиомиоцитах, объемная плотность которых у крыс с АГ была, хотя и незначительно, но статистически вероятно снижена. Нормализовались после применения невиволола у крыс с АГ процессы синтеза и секреции ПНУП, ультраструктурным признаком чего был качественный и количественный анализ предсердных секреторных гранул, содержание которых в значительной степени приближалось к контролю. Таким образом, 60-ти суточный курс невиволола положительно влиял на сократительные, энергетические и секреторные процессы в предсердных кардиомиоцитах крыс с АГ, но полностью не нормализовал их, что обуславливает применение наряду с этим препаратом метаболических лекарственных средств.

Ключевые слова: крысы, артериальная гипертензия, невиволол, электронная микроскопия.

UDC616. 127: 616. 124. 2: 57. 012. 4] – 085: 616. 12 – 008. 331. 1: 57. 085

Effect of Nebivolol on Ultrastructure of Rats' Myocardium Arterial Hypertension

Dovgan R. S.

Abstract. Introduction. A significant contribution to the study of the complex mechanisms of the action of beta-blockers may provide the investigation of structure of the heart – the main target organ of hypertension. Recent works have shown that beta-blockers such as carvedilol and bisoprolol, by the decreasing of blood pressure, reduce adverse morphological changes in the myocardium of rats with spontaneous hypertension (ISIAH). Differences in the effects of various beta-blockers, which are marked in clinical trials are associated with their varying selectivity, sympathomimetic activity, solubility in fats, ability to metabolize in the liver, the duration of action. In this context, the aim of the study was to investigate the ultrastructure of myocardium of the left ventricle of rats with ISIAH under the application of nebivolol – cardioselective beta-blocker of the III generation.

Materials and methods. Electron microscopy and morphometric analysis the myofibrils of right atrial was investigated in 3 groups of animals (7 in each group): control (normotensive rats), rats with ISIAH, ISIAH with rats treated with nebivolol dissolved in water in a dose of 1 mg / kg through gastric tube once a day during 60 days. Blood pressure was measured in the tail artery with a rubber cuff and plethysmograph without anesthesia at the beginning of the experiment and before the withdrawal of animals from the experiment. The material was fixed in 2.5 % sodium hyaluraldehyde followed with fixation in OsO₄ solution for Miloninohom, treated according to conventional electron microscopic studies technique. Stereology parameters (volume density of myofibrils and mitochondria and their relationship in cardiomyocytes, the number of mitochondria per unit area and the area of cardiomyocytes cut; sarcomers length, diameter of tubular sarcoplasmic mesh) obtained using the program Kappa. Statistical analysis was carried out using material variation with using Student's criteria.

Results and discussion. Nebivolol statistically significantly had lowered blood pressure in rats with ISIAH till $137 \pm 5,0$ mm, compared with untreated animals $157 \pm 5,0$ mm, but did not reach control values $104 \pm 1,8$ mm. Nebivolol reduced the degree of relaxation in myofibrils of right atrial cardiomyocytes in rats with hypertension, as evidenced by the return to the normal average of the sarcomeres length which in untreated rats was significantly higher than in normotensive. Nebivolol contributed to the restoration of myofibrils in atrial cardiomyocytes, the volume density of which in rats with AG, slightly, but statistically significantly is reduced. The synthesis of atrial natriuretic peptide returned to normal after the application of nebivolol in rats with hypertension, ultrastructural feature of which was a qualitative and quantitative analysis of atrial secretory granule, the content of which is almost near the control. Pressure decrease was correlated with improvement of ultrastructure in myofibrils of right atrial of rat hearts with ISIAH after application of nebivolol. In cardiomyocytes the volume of myofibrils increases, which was significantly reduced in rats with ISIAH. Restoration of myofibrils occurs on the background of a significant reduction of contractility of myofibrils, resulting the reduce power and heart rate. Normalization of contractile function of myofibrils of right atrial appears largely due to the positive influence of nebivolol on the ultrastructure of tubular triada, thus improving on the one hand, calcium metabolism, and the other – the expression of NO, whose predecessor – oxide synthase is produced in these organelles. The most evident effects of nebivolol are on the energetic function of cardiomyocytes, which is valued by the quality and quantity of mitochondria, which after a course of nebivolol is similar to the control. It is positively reflected on the production of ATP, the lack of which also affects the contractile function of cardiomyocytes. Almost complete recovery of mitochondrial possibly is associated with the ability of nebivolol to normalize the synthesis of NO, the lack of which causes changes in mitochondrial enzyme activity and the development of secondary mitochondrial dysfunction. In addition, nebivolol removes reactive oxygen species by reacting with free radical, thereby reducing its excessive production and oxidative stress, which is inherent in hypertension. By the providing growth of blood capillaries and activation the processes of transendothelial transport, nebivolol reduces ischemic disease of myocardium.

Key words: rat, hypertension, nebivolol, and electron microscopy.

Рецензент – проф. Костиленко Ю. П.

Стаття надійшла 12. 03. 2014 р.