## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН**

**ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА АМН УКРАЇНИ**

**ОХРІМЕНКО Надія Василівна**

УДК 612.12:612.014.462.6:612.178:616.379-008.64-092.9

**СТАН КИСЛОТНО-ЛУЖНОЇ РІВНОВАГИ   
І ГАЗОВОГО СКЛАДУ КОРОНАРНОЇ КРОВІ   
ЗА УМОВИ МОДУЛЯЦІЇ ІНСУЛІНОМ ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЦЯ ЗДОРОВИХ ТВАРИН ТА ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ   
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

14.01.14 – ендокринологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата біологічних наук

**Київ – 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, м. Київ

**Науковий керівник**

доктор медичних наук **Нещерет Олександр Павлович,** Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, провідний науковий співробітник відділу епідеміології ендокринних захворювань

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Зубкова Світлана Тихонівна,** Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, провідний науковий співробітник лабораторії функціональної діагностики

доктор біологічних наук **Янчій Роман Іванович,** Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, провідний науковий співробітник відділу імунології і цитотоксичних сироваток

Захист відбудеться “ 26 ”\_\_лютого 2008 р. о \_\_13\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України (04114, Київ-114, вул. Вишгородська, 69)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України (04114, Київ-114, вул. Вишгородська, 69)

Автореферат розісланий “ \_24\_\_\_ ” \_січня\_\_\_ 2008 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01**

**доктор біологічних наук Л.М.** **Калинська**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Цукровий діабет займає чільне місце серед захворювань, які призводять до передчасної втрати працездатності та є причиною смерті. На сучасному етапі розвитку цивілізації в зв’язку з інтенсифікацією техногенних процесів, підвищенням психо-емоційних навантажень на організм та погіршенням стану довкілля з кожним роком зростає поширеність та захворюваність на цукровий діабет.

Прогноз та клінічний перебіг цукрового діабету на сьогодні обумовлюється, головним чином, характером та динамікою розвитку серцево-судинних ускладнень цього захворювання. Порушення функції серця при цукровому діабеті є результатом абсолютної чи відносної недостатності інсуліну, обмеження трансмембранного транспорту глюкози та іонів, синтезу білка в міокарді і підвищення використання клітинами міокарда жирних кислот, лактату, кетонових тіл, як енергетичних субстратів [P. Fumelli, F. Romangoni, C. Fumelli, M. Boemi, 1996; M. Laasko, 2000; А.C. Ефимов, Л.К. Соколова, М.Ю. Соколов, 2002].

У хворих на цукровий діабет 2-го типу поряд з гіперглікемією важли­вим клінічним проявом захворювання є наявність інсуліно­резистентності та гіперінсулінемії, що викликає порушення міжгормональних взаємовідносин, метаболізму та функції серця й інших органів [S.G. Wannamethee et al., 2004; L. Landsberg, 2005; С.Т. Зубкова, Н.Д. Тронько, 2006].

Для забезпечення нормальної життєдіяльності клітин і всього організму потрібна постійна підтримка гомеостазу кислотно-лужної рівноваги (КЛР) рідких середовищ [М.М. Горн, У.И. Хейтц, 2000]. Буферні системи організму є складним комплексом біохімічних і фізіологічних явищ та процесів, які визначають стан КЛР та її головних параметрів (рН, рО2, рСО2, НСО-3 тощо).

На сьогодні значення інсуліну в механізмі забезпечення гомеостазу КЛР і газового складу коронарної крові за фізіологічних умов, а також при цукровому діабеті залишається недостатньо вивченим. Поряд з цим, для уточнення патогенезу уражень функції та метаболізму міокарда при цукровому діабеті надзвичайно важливі об’єктивні відомості про особливості змін КЛР і газового складу артеріальної та венозної крові серця при порушеннях інсулінового гомеостазу та їхній взаємозв’язок зі змінами кардіогемодинаміки.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт лабораторії нейро-гормональної регуляції кровообігу Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України та є фрагментом фундаментальних пріоритетних тем: “Взаємодія гормональних, медіаторних та субстратних механізмів у регуляції кровопостачання, метаболізму та функції міокарда при експериментальному цукровому діабеті”   
(№ держреєстрації 0194U017381), “Інсулінозалежні порушення холінергіч­ної та адренергічної регуляції кровопостачання, метаболізму та функції міокарда при експериментальному цукровому діабеті” (№ держ­реєстрації 0197U001113), “Взаємодія інсуліну з контрінсуліновими гормонами в ефек­торниx ланках регуляції кровопостачання, метаболізму та функції міокарда при експериментальному цукровому діабеті” (№ держреєстрації 0100U000924).

**Мета дослідження.** Визначити особливості змін кислотно-лужної рівноваги (КЛР) і газового складу коронарної крові за умов модуляції інсуліном функціонального стану серця та тонусу коронарних судин здорових тварин і тварин з експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД).

**Завдання дослідження.** Для досягнення цієї мети були вирішені такі завдання:

1. Визначити особливості зрушень КЛР, газового складу артеріальної та вінцевої венозної крові серця при змінах функції міокарда, коронарного і системного кровообігу за умов гострої гіперінсулінемії та інсулінової недостатності у тварин.

2. Оцінити значення β-адренергічних і М-холінергічних механізмів регуляції кровообігу та діяльності серця у змінах КЛР, газового складу коронарної крові у здорових тварин і тварин з ЕЦД .

3. Вивчити особливості зрушень показників КЛР, газового складу коронарної крові при гострій коронарній гіперглікемії на тлі гіперінсулінемії у здорових тварин.

4. Визначити роль ендотеліального NO-залежного механізму регуляції кровообігу в реалізації взаємозв’язку змін КЛР, газового складу коронарної крові, функції міокарда, коронарного й системного кровообігу на тлі гіперінсулінемії у здорових тварин.

*Об’єкт дослідження:*функціональний стан серцево-судинної системи, КЛР і газового складу коронарної крові в нормі та при ЕЦД.

*Предмет дослідження:* закономірності взаємодії інсуліну з нервовими та гормональними чинниками в реалізації зв’язку між зрушеннями КЛР, газового складу коронарної крові та змінами функціонального стану серцево-судинної системи.

*Методи дослідження:* газоаналітичні та фізіологічні методи: визначення показників КЛР і газового складу крові серця на газоаналізаторі “Corning-166”, катетеризація і екстракорпоральна перфузія порожнин серця та вінцевих судин при синхронній реєстрації показників кардіогемодинаміки.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В результаті проведених експериментальних досліджень за умови цілісного організму вперше одержано дані про те, що викликані інсуліном зрушення КЛР і газового складу коронарної крові, що притікає і відтікає від серця у тварин з ЕЦД, як і у здорових тварин, зумовлюються змінами кровопостачання і функції міокарда. Це є результатом взаємодії гормону з β-адренергічним,   
М-холінергічним та ендотеліальним NO-залежним механізмами регуляції діяльності серця, коронарного та системного кровообігу на рецепторному і пострецепторному рівнях.

Встановлено, що у здорових тварин інсулін спричиняє зменшення виділення міокардом іонів Н+ та вуглекислоти в кров коронарного синуса та поглинання кисню кардіоміоцитами на тлі розширення коронарних судин і послаблення скорочувальної функції міокарда внаслідок пригнічення адренергічних та активації холінергічних впливів на коронарний кровообіг і діяльність серця.

Показано, що у тварин з алоксановим діабетом підвищення виділення вуглекислоти, іонів Н+ в кров вінцевого синуса та поглинання кисню кардіоміоцитами під впливом екзогенного інсуліну пов’язане з активацією   
β-адренергічних і пригніченням М-холінергічних від’ємних іно- та хронотропних ефектів серця і вазодилатації коронарних судин. Ці дані є подальшим розвитком концепції про механізми формування ендотеліальної дисфункції, нейропатії серця і розладу β-адренергічного, М-холінергічного механізмів в регуляції діяльності серця, коронарного і системного кровообігу у тварин з ЕЦД.

Вперше встановлено, що зменшення ступеня зрушень КЛР і газового складу коронарної крові, у відповідь на гостру коронарну гіперглікемію у здорових тварин після попереднього введення інсуліну є наслідком обмеження гормоном β-адренергічної та М-холінергічної реактивності серця і коронарних судин.

Вперше експериментально аргументовано патогенетичне значення ендотеліальногоNO-залежного механізму регуляції тонусу судин у розвитку викликаних інсуліном специфічних змін КЛР і газового складу коронарної крові, які зумовлені пригніченням вазодилататорної і посиленням вазоконстрикторної реактивності коронарних судин.

**Практичне значення результатів.** Отримані експериментальні дані розширюють уявлення про вплив інсуліну на КЛР опосередковано через зміни кардіогемодинаміки і функції серця як за фізіологічних умов, так і при ЕЦД. Результати дослідження можуть бути використані як теоретична основа для з’ясування патогенезу уражень серця у хворих на цукровий діабет, розробки нових підходів до їх лікування, а також корекції ацидотичних станів, що часто виникають при цьому захворюванні.

**Особистий внесок здобувача.** Автором здійснено літературний та патентний пошуки за темою дисертації й узагальнено отримані результати в огляді літератури; опановано лабораторні, біохімічні та інструментальні методи, необхідні для реалізації завдань дисертаційного дослідження; проведено експерименти на тваринах і статистичну обробку одержаних результатів дослідження; написано розділи дисертаційної роботи і сформульовано головні положення та висновки дисертації.

Дослідження КЛР та газового складу коронарної крові, метаболізму міокарда та кардіогемодинаміки у здорових тварин і тварин з ЕЦД були фрагментами комплексних планових науково-дослідних робіт з вивчення механізмів уражень серцево-судинної системи при порушеннях інсулінового гомеостазу в організмі та цукровому діабеті й проводилися спільно із співро­бітниками лабораторії нейро-гормональної регуляції кровообігу Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України пров. н. с., д. мед. н. Нещеретом О.П., ст. н. с., к. біол. н. Гончар І.В., н. с., к. біол. н. Шепеленко І.В. під керівництвом професора Хомазюка А.І.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднені на конференції “Актуальні аспекти ендокринних захворювань (медичні, соціально-економічні, демографічні” (Харків, 1998), ІІ науково-практичній конференції “Актуальні проблеми експериментальної медицини” (Київ, 1998), Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Мікроциркуляція та її вікові зміни” (Київ, 1999), VІ та VІІ Конгресах кардіологів України (Київ, 2000, 2004), VІ та VІІ з’їздах ендокринологів України (Київ, 2001, 2007), об’єднаному пленумі правлінь кардіологів та кардіохірургів з міжнародною участю “Серцева недостатність – сучасний стан проблеми” (Київ, 2002), ІІ Міжнародному медико-фармацевтичному Конгресі “Ліки та життя” (2005), симпозіумі “Проблеми діагностики і лікування ендокринної патології та її ускладнень у осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС” (Київ, 2005), Міжнародному форумі “Кардіологія вчора, сьогодні, завтра” (Київ, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, з них 6 – у фахових виданнях, затверджених переліком ВАК України, 14 – у матеріалах з’їздів, конгресів, конференцій, пленумів, симпозіумів.

**Об’єм і структура дисертації.** Дисертація викладена на 146 сторін­ках і складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів з результатами власних досліджень та аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків. Робота ілюстрована 12 таблицями, 20 рисунками. Перелік використаних джерел літератури містить 242 найменування, із них 47 кирилицею і 195 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Досліди проведено на 109 безпородних собаках обох статей, масою від 10 до 25 кг, віком від 1 до 8 років згідно вимог положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985 р.).

Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) моделювали одноразовим внутрішньовенним введенням 5% розчину алоксану фірми “Хемапол” (75 мг/кг маси тіла). Динаміку перебігу та тяжкість розвитку ЕЦД протягом 1-2 місяців хронічного експерименту оцінювали за вмістом глюкози у венозній крові натще. У дослідах були використані 24 тварини з тяжкою формою ЕЦД, у яких вміст глюкози у венозній крові натще становив 16,1±0,98 ммоль/л.

Контрольні дослідження кровообігу, КЛР і газового складу коронарної крові проведені на 85 здорових тваринах з рівнем глюкози 3,6±0,4 ммоль/л у венозній крові.

**Показники КЛР, газового складу крові серця та параметри функціонального стану кровообігу визначали в експериментах на наркотизованих здорових тваринах і тваринах з ЕЦД (премедикація морфіном та наступне введення α-хлоралози, 30-50 мг/кг маси тіла).**

Принципово важливою особливістю проведених досліджень була та, що експерименти проводили за умов цілісного організму тварин без розтину грудної порожнини при збереженні природного дихання з використанням техніки катетеризації й екстракорпоральної програмованої перфузії огинаючої гілки лівої вінцевої артерії, катетеризації та безперервного дренажу вінцевого синуса, катетеризації серця і магістральних судин та реєстрації параметрів кардіогемодинаміки [А.И. Хомазюк, 1986].

Екстракорпоральну перфузію огинаючої гілки лівої вінцевої артерії проводили стабільним об’ємом крові із стегнової артерії. Катетеризацію вінцевого синуса здійснювали через праву зовнішню яремну вену під контролем рентгенапарата ТУР-ДЕ-16 (Німеччина). Безперервний дренаж вінцевого синуса та повернення венозної крові серця в системний венозний кровотік здійснювали за допомогою роликового насосу. Із потоку венозної крові серця через спеціальний кран відбирали проби для газоаналітичних і біохімічних досліджень. Тиск перфузії коронарних артерій, тиск в порожни­нах серця, артеріальний тиск, частоту та глибину дихання, насичення крові киснем тощо реєстрували за допомогою поліграфа “Мingograph-81” (Швеція). Показники КЛР і газового складу артеріальної та венозної крові серця визначали на газоаналізаторі “Corning-166” (Велика Британія).

Забір проб крові для дослідження КЛР і газового складу крові проводили безпосередньо перед введенням інсуліну та у відповідності до динаміки розвитку реакції кровообігу через 5, 15, 30 та 60 хв після введення гормону.

Для визначення можливого впливу інсулінової гіпоглікемії на динаміку змін КЛР та газового складу крові, що притікає і відтікає від серця, функції міокарда, вінцевого та системного кровообігу проведена серія дослідів із стабілізацією рівня глікемії за допомогою ультрамікроін’єктора шляхом внутрішньовенної інфузії розрахованої кількості 40% розчину глюкози протягом 60 хв після введення інсуліну.

Серії дослідів з вивчення ролі адренергічної та холінергічної систем у реалізації впливу інсуліну на функціональний стан серця, вінцевий кровообіг, КЛР і газовий склад крові проведені з використанням блокади   
β-адренорецепторів та М-холінорецепторів. Блокаду β-адренорецепторів викликали пропранололом (2,0 мг/кг маси, внутрішньовенно), а   
М-холінорецепторів – атропіном (0,5 мг/кг маси внутрішньовенно).

З метою з’ясування ролі гіперглікемії в розвитку порушень кардіогемодинаміки, КЛР і газового складу крові серця при цукровому діабеті проведена серія експериментів на моделі гострої коронарної гіперглікемії у здорових тварин (інфузія 20-40% розчину глюкози в екстракорпоральний перфузійний коронарний артеріальний потік).

Серія дослідів з вивчення участі ендотелійзалежних механізмів в реалізації викликаних інсуліном змін кровообігу, КЛР і газового складу крові проведена з використанням блокади NO-синтази (метиловий ефір   
Nω-нітро-L-аргініну, 1 мг/хв, внутрішньокоронарна інфузія).

Протоколи досліджень змін показників діяльності та метаболізму міокарда, а також зрушень КЛР і газового складу коронарної крові після внутрішньовенного введення інсуліну (фірма “Hoechst” в дозі 0,1-1,0 МО/кг маси тіла) були опрацьовані з урахуванням динаміки змін кровообігу.

**Об’єм досліджень кровообігу, КЛР і газового складу коронарної крові**

|  |  |
| --- | --- |
| **Показники кардіогемодинаміки** | **Показники КЛР і газового складу крові** |
| НО2 КВС – насичення киснем крові вінцевого синусу, % | рН – концентрація водневих іонів |
| ТПВА – тиск перфузії вінцевої артерії, кПа; | рО2 – парціальний тиск кисню, кПа |
| ТПСА – тиск перфузії стегнової артерії, кПа | рСО2 – парціальний тиск вуглекислоти, кПа |
| САТ – систолічний артеріальний тиск, кПа | НСО-3 – концентрація бікарбонатних іонів, ммоль/л плазми |
| СТЛШС – систолічний тиск у лівому шлуночку серця, кПа; | СО2 – концентрація вуглекислоти, ммоль/л плазми |
| +dP/dtmax – швидкість підвищення тиску в лівому шлуночку серця, кПа/с | ВЕ – дефіцит буферних основ, ммоль/л крові |
| -dP/dtmax – швидкість зниження тиску в лівому шлуночку серця, кПа/с | О2 – насичення киснем крові, % |
| ВАВР – вінцева артеріо-венозна різниця |

Результати проведених досліджень аналізували з використанням методів математичного статистичного аналізу. При нормальному розподілі досліджуваних показників обчислювали середнє арифметичне (М), стандартне відхилення кожного виміру (σ), стандартну похибку середнього арифметичного (±m). Середні значення для визначення суттєвості різниці між двома незалежними варіаційними рядами чи парами порівнювали за t–критерієм Ст’юдента, розрахованого за загальноприйнятими методами [В.А. Кокунин, 1975; А.С. Гланц, 1999]. Вірогідними вважали відхилення досліджуваних показників при Р<0,05.

**Результати досліджень та їх обговорення. Вплив інсуліну на кислотно-лужну рівновагу, газовий склад коронарної крові та кардіогемодинаміку у здорових тварин.** У клінічно здорових тварин через 30-60 хв після внутрішньовенного введення інсуліну (1,0 МО/кг маси тіла) на тлі зниження рівня глюкози в крові (до 2,8±0,3 ммоль/л) у всіх дослідах спостерігали виразні зміни коронарного кровообігу та інших показників кардіогемодинаміки, що проявлялись у тривалому зниженні тиску перфузії вінцевих артерій (на 1,8±0,5 кПа; Р<0,01), підвищенні насичення киснем крові вінцевого синуса (на 3,5±0,8%; Р<0,001), поступовому послабленні скорочувальної функції серця та зменшенні dP/dtmax (на 46,5±15,3 кПа/с; Р<0,05), падінні артеріального тиску (на 1,8±0,3 кПа; Р<0,01) та тиску перфузії стегнової артерії (на 1,6±0,5 кПа; Р<0,01).

В частині дослідів (30%) після введення інсуліну цим змінам кардіогемодинаміки передували короткотривалі (5-15 хв), менш виразні, протилежно спрямовані зрушення в діяльності серця, коронарного та системного кровообігу. В цій першій фазі реакції кровообігу виникали підвищення опору коронарних судин, величину якого оцінювали за ступенем підвищення тиску перфузії коронарної артерії (на 1,2±0,3 кПа; Р<0,05), артеріального тиску (на 1,5±0,3 кПа; Р<0,05), систолічного тиску в лівому шлуночку та скорочувальної функції серця зі збільшенням максимальної швидкості зростання тиску в лівому шлуночку (+dP/dtmax на 45,0±3,9 кПа/с; Р<0,01), зменшення насичення киснем крові вінцевого синуса (на 0,8±0,1%; Р<0,01).

На підставі порівняння даних про ВАВР та динаміки показників кровообігу виявлена чітка залежність зрушень показників КЛР і газового складу вінцевої венозної крові від змін метаболізму міокарда і функції серця, викликаних інсуліном.

В дослідах з двофазовими реакціями кровообігу протягом 5 хв після введення інсуліну зростала позитивна ВАВР показників рН, рО2 і насичення крові киснем, поряд з цим спостерігали збільшення від’ємної ВАВР показників НСО-3 і СО2 та зменшення від’ємної ВАВР показників рСО2 і ВЕ (табл. 1).

Такі зміни свідчили про збільшення виділення вуглекислоти, поглинання кисню міокардом і закиснення венозної крові, яка відтікала від міокарда. Можливо, що саме вони могли спричинити наступне зменшення скоротливої функції міокарда [P.A. Poole-Wilson, 1989; R. Goldstein, J. Jacobs, L. Price, S.N. Davis, 1993].

В переважній більшості експериментів (70%) спостерігали односпрямовані зміни КЛР і газового складу коронарної крові. Відразу протягом перших 15 хв після введення інсуліну виявлено поступове зменшення позитивної ВАВР показників рН і насичення киснем крові та від’ємної ВАВР показників рСО2, СО2, НСО-3 і ВЕ відносно вихідного рівня. Такі зрушення свідчили про зменшення виділення вуглекислоти та поглинання кисню клітинами міокарда.

Таким чином, введення інсуліну здоровим тваринам викликало як двофазові, так і однофазові зміни показників кардіогемодинаміки, КЛР і газового складу коронарної венозної крові. Однак основним довготривалим ефектом внутрішньовенного введення інсуліну було розширення вінцевих судин, послаблення сили та уповільнення частоти серцевих скорочень, які супроводжувалися зменшенням поглинання кисню міокардом, а також зниженням закиснення коронарної крові внаслідок значного обмеження процесів виділення іонів Н+ кардіоміоцитами.

*Таблиця 1*

**Зміни ВАВР показників КЛР і газового складу коронарної крові здорових тварин після введення інсуліну (1,0 МО кг/маси, внутрішньовенно; n=15)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Вихідна  величина | Зміни ВАВР під впливом інсуліну  (Δ, М±m) | | | |
| 5 хв | 15 хв | 30 хв | 60 хв |
| рН | +0,045±0,012 | +0,025  ±0,009\* | -0,045  ±0,015\* | -0,023  ±0,007\* | -0,038  ±0,006\* |
| рО2, кПа | +6,6±0,6 | +1,4±0,3\* | -1,7±0,6\* | -2,0±0,4\* | -1,9±0,7\* |
| рСО2, кПа | -2,1±0,2 | +0,9±0,2\* | +1,6±0,5\* | +1,3±0,3\* | +0,9±0,3\* |
| НСО-3, ммоль/л плазми | -6,2±1,6 | -2,5±0,6\* | +4,8±1,2\* | +2,4±0,3\* | +2,0±0,6\* |
| СО2, ммоль/л плазми | -6,7±1,7 | -2,7±0,9\* | +5,4±1,3\* | +3,9±1,4\* | +5,9±0,9\* |
| ВЕ, ммоль/л крові | -3,5±1,3 | +2,1±0,5\* | -3,1±0,8\* | -2,8±1,1 | -3,2±0,9\* |
| О2,% | +35,9±6,3 | +8,2±1,0\* | -7,3±1,2\* | -10,4±1,3\* | -10,2±2,6\* |

Примітки: Δ – в цій і наступних таблицях цей символ позначає середню різницю показників в парних спостереженнях; \* – Р<0,05, вірогідність змін величин приросту показників.

Для того, щоб виключити можливий вплив розвитку інсулінової гіпоглікемії на динаміку змін діяльності серця, вінцевого і системного кровообігу, а також метаболічних процесів в міокарді, проведена спеціальна серія дослідів з внутрішньовенною інфузією розрахованої кількості 40% розчину глюкози таким чином, щоб після введення інсуліну запобігти значним системним змінам вмісту глюкози в артеріальній та венозній крові.

Безпосередньо після ін’єкції інсуліну на тлі інфузії глюкози протягом перших 5 хв, як і в дослідах без компенсації інсулінової гіпоглікемії, спостерігали незначне зниження насичення кисню в крові вінцевого синуса, підвищення опору вінцевих і периферичних судин, скорочувальної функції серця та артеріального тиску. Починаючи з 10-ї хвилини, вінцеві та периферичні судини розширювалися, підвищувалося насичення киснем крові з вінцевого синуса, зменшувалася скорочувальна функція лівого шлуночка серця та знижувався артеріальний тиск.

Порівнюючи таку реакцію кардіогемодинаміки на інсулін зі змінами кровообігу і функції серця на тлі гіпоглікемії, можна зробити висновок, що відсутність гіпоглікемії і навіть незначне підвищення вмісту глюкози в артеріальному системному та вінцевому потоці крові після введення інсуліну не впливали на загальні закономірності викликаних інсуліном змін діяльності серця.

За умови компенсації гіпоглікемії інсулін також викликав підвищення позитивної ВАВР показників рН та зменшення від’ємної ВАВР показників НСО-3, СО2 й ВЕ, позитивна ВАВР показників рО2 зростала, а ВАВР за насиченням крові киснем та від’ємна ВАВР показників рСО2 зменшувалися протягом реакції (+0,8±0,1 кПа, Р<0,05; -11,7±2,2%, Р<0,05; +1,2±0,3 кПа, Р<0,05, відповідно).

Для з’ясування ролі адренергічної системи у формуванні пострецепторних компонентів адренергічних і холінергічних реакцій серця, вінцевого та системного кровообігу та пов’язаних з ними змін КЛР і газового складу коронарної крові після внутрішньовенного введення інсуліну була проведена серія дослідів з використанням блокади   
β-адренорецепторів пропранололом.

Через 5 хв після введення інсуліну на тлі блокади β-адренорецепторів мало місце значне посилення діяльності серця, збільшення швидкості зростання (+dP/dtmax, на 44,4%) та зменшення швидкості зниження (-dP/dtmax, на 20%) тиску в лівому шлуночку серця. Зміни цих показників досягали максимальних значень на 20-30-й хв спостереження.

На тлі блокади β-адренорецепторів серця інсулін викликав зростання ВАВР показників рН, рО2 і насичення киснем крові, величини яких були найбільшими для рН на 30-й хв, для рО2 і насичення киснем крові – на   
15-й хв реакції (+0,026±0,008, Р<0,05; +1,1±0,2 кПа, Р<0,05 та +8,2±1,0%, Р<0,05, відповідно).

При порівнянні змін ВАВР показників КЛР і газового складу коронарної крові під впливом інсуліну на тлі блокади β-адренорецепторів серця зі змінами цих величин у контрольній групі тварин можна відзначити, що за умови β-адренергічної блокади була відсутня фаза дії інсуліну зі зменшенням ВАВР показників насичення киснем крові та зменшенням закиснення крові з вінцевого синуса.

Таким чином, на тлі блокади β-адренергічних рецепторів, інсулін, поряд з посиленням скорочувальної функції серця і підвищенням артеріального тиску, викликав збільшення поглинання кисню та виділення іонів Н+ кардіоміоцитами.

З метою визначення ролі холінергічної системи у формуванні реакцій кровообігу на інсулін і пов’язаних з ними змін КЛР і газового складу коронарної крові була проведена спеціальна серія дослідів з попередньою блокадою М-холінергічних рецепторів атропіном.

Внутрішньовенне введення інсуліну на тлі блокади М-холінорецеп­торів у переважній більшості дослідів не викликало суттєвих змін кардіогемодинаміки. Лише в окремих випадках виникали тимчасові (на   
5-10 хв) підвищення тонусу вінцевих судин та послаблення скорочувальної функції серця.

Отже, блокада М-холінергічних рецепторів обмежувала або повністю блокувала реакції вінцевих судин та кардіогемодинаміки, які викликав інсулін у здорових інтактних тварин.

Під впливом інсуліну на тлі блокади М-холінорецепторів серця величина ВАВР показників рО2 і насичення киснем крові зростала протягом усього спостереження у порівнянні з вихідним рівнем (+2,3±0,6 кПа, Р<0,05 та +4,5±0,6%, Р<0,05, відповідно). Величина ВАВР показників рН зростала тільки до 5-ї хвилини реакції на інсулін (+0,033±0,009, Р<0,05). Зміни ВАВР за іншими показниками були статистично недостовірними у порівнянні з контрольними дослідами. Збільшення ВАВР показників рН і насичення киснем крові пов’язані із закисненням крові та приростом поглинання кисню міокардом.

Таким чином, отримані результати дослідження показали, що викликані інсуліном зміни КЛР і газового складу коронарної крові обумовлені модуляцією інсуліном активності адренергічних і холінергічних механізмів регуляції діяльності серця та тонусу судин, а також вторинних змін транспорту вуглекислоти, іонів Н+ та компенсаторного напруження буферних систем.

**Вплив гострої коронарної гіперглікемії на кислотно-лужну рівновагу, газовий склад коронарної крові, кровопостачання і функцію міокарда здорових тварин.** У серії експериментів з гострою коронарною гіперглікемією у здорових тварин (інфузія 20-40% розчину глюкози в екстракорпоральний перфузійний коронарний артеріальний потік) висока коронарна артеріальна гіперглікемія (24,8±2,7 ммоль/л) викликала підви­щення показників рН, рСО2 і зменшення насичення киснем коронарної крові (на 0,040±0,004, на 0,7±0,2 кПа та на -5,5±0,9% відповідно). ВАВР показників рН та насичення киснем крові підвищилася (+0,034±0,011, +10,2±1,5% відповідно) на тлі виразного розширення коронарних судин (-5,4±1,2 кПа) і значного збільшення скорочувальної функції серця (+dР/dtmax; +105,6±23 кПа/с), артеріального тиску та тиску в лівому шлуночку серця.

Результати цих досліджень свідчать про те, що різке підвищення у коронарному артеріальному потоці концентрації глюкози спричиняло виразне розширення коронарних судин, значне збільшення скорочувальної функції серця, його потреби в кисні та закиснення коронарної венозної крові.

При внутрішньовінцевій інфузії глюкози після попереднього введення інсуліну величина позитивної ВАВР показників рН знижувалась, а ВАВР показників насичення крові киснем зростала. Але ступінь зростання позитивної ВАВР показників насичення крові киснем та від’ємної ВАВР показників НСО-3, СО2 та ВЕ був нижчим, порівняно зі змінами ВАВР до інсуліну.

Таким чином, інсулін зменшував ступінь змін КЛР і газового складу коронарної крові на внутрішньовінцеву інфузію глюкози внаслідок викликаної інсуліном перебудови механізмів регуляції діяльності серця та кровообігу, і, в першу чергу, в зв’язку із зниженням адренергічної реактивності міокарда та коронарних судин на тлі підвищення активності холінергічної системи організму.

**Участь NO-залежних механізмів в реалізації змін кислотно-лужної рівноваги, газового складу коронарної крові та кровообігу під впливом інсуліну.** Досліджено ефекторну структуру змін кардіогемо­динаміки на внутрішньовенне введення інсуліну (1,0 МО/кг маси) здоровим тваринам за умов блокади NО-синтази (метиловий ефір Nω-нітро-L-аргініну, 1,0 мг/кг, інфузія внутрішньовінцево).

За умови блокади NО-синтази після введення інсуліну спостерігали підвищення тиску перфузії вінцевої артерії (з 16,0±3,2 до 23,0±4,7 кПа), яке супроводжувалося зниженням ВАВР показників рН і збільшенням ВАВР показників рО2, насичення киснем крові та від’ємної ВАВР за всіма іншими показниками КЛР і газового складу коронарної крові (табл. 2).

*Таблиця 2*

**Зміни ВАВР показників КЛР і газового складу крові серця після введення інсуліну на тлі блокади NO-синтази   
(інфузія L-NAME, 1,0 мг/хв, внутрішньовінцево; n=12)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Вихідна величина на тлі блокади NO-синтази | Зміни ВАВР показників після введення інсуліну на тлі блокади NO-синтази  (**∆**, М±m) | | |
| 5 хв | 15 хв | 30 хв |
| рН | +0,024±0,005 | -0,012±0,004\* | -0,003±0,001\* | -0,011±0,003\* |
| рО2, кПа | +7,1±0,3 | +1,2±0,4\* | -1,1±0,4\* | -0,4±0,1\* |
| рСО2, кПа | -1,6±0,4 | -0,6±0,1\* | -0,3±0,1\* | -0,4±0,1\* |
| НСО-3, ммоль/л плазми | -4,4±0,4 | -3,7±0,7\* | -2,7±0,6\* | -0,5±0,1\* |
| СО2, ммоль/л плазми | -4,2±0,6 | -3,1±0,8\* | -1,5±0,6 | -2,2±0,7\* |
| ВЕ, ммоль/л крові | -3,9±0,7 | -1,3±0,3\* | -1,9±0,9 | -0,5±0,2 |
| О2,% | +53,9±2,2 | +0,6±0,3 | +3,0±0,8\* | -1,2±0,3\* |

Примітка. \*– Р<0,05, вірогідність змін показників.

Порівняння динаміки змін ВАВР за показниками КЛР і газового складу крові серця під впливом інсуліну в контрольних дослідах та в умовах блокади NO-синтази свідчать про те, що ендотеліальна дис­функ­ція обмежувала фазу дії інсуліну зі зменшенням ВАВР показників рН та насичення крові киснем. Протягом реакції на інсулін на тлі блокади   
NО-синтази виявлене закиснення коронарної крові та збільшення потреби міокарда в кисні, спричинене обмеженням адаптивно-пристосувальних механізмів регуляції кровообігу за рахунок холінергічного розширення коронарних судин та послаблення скоротливої функції серця.

**Вплив інсуліну на кислотно-лужну рівновагу, газовий склад коронарної крові та кардіогемодинаміку у тварин з експериментальним цукровим діабетом.** Розвиток експериментального цукрового діабету у собак супроводжувався характерними для метаболічного ацидозу змінами КЛР і газового складу крові.

В артеріальній крові тварин з ЕЦД величини показників рН, рСО2, НСО-3, СО2 були суттєво знижені у порівнянні з величинами цих показників в контрольній групі тварин. В крові, що відтікала з вінцевого синуса, також виявлено зменшення величин показників рН, рСО2, НСО-3, СО2, насичення киснем та збільшення дефіциту буферних основ за відношенням до величин цих показників у здорових тварин (рис. 1).

|  |
| --- |
| Примітки:    – здорові тварини;  – тварини з експериментальним цукровим діабетом;    \* – Р<0,05. |

Рис. 1. Показники КЛР і газового складу артеріальної та венозної коронарної крові здорових тварин і тварин з експериментальним цукровим діабетом.

У тварин з ЕЦД спостерігали позитивну ВАВР показників рН, рО2 та насичення киснем крові і від’ємну ВАВР показників рСО2, НСО-3, СО2 та ВЕ, а також підвищення рівня молочної (на 85,1%) та піровиноградної (на 71,4%) кислот у венозній крові серця, що зумовлене пригніченням окиснювального метаболізму вуглеводних субстратів в серці та значним підвищенням поглинання міокардом ВЖК [І.В. Гончар, О.П. Нещерет, А.І. Хомазюк, 1996; И.В. Гончар, 2000; Herrero P., Cassady D., Kisrieva-Ware Z.et al., 2002].

Цілком вірогідно, що за таких умов зростала екстракція кисню міокардом та виділення кардіоміоцитами вуглекислоти і ВАВР показників насичення киснем крові та СО2 становила 56,6±3,5% (в контролі – 35,9±6,3%) та -10,4±1,5 ммоль/л плазми (в контролі – -6,7±1,7 ммоль/л плазми) відповідно. Внаслідок цього збільшувалося закиснення крові та зростання ВАВР за рН (+0,056±0,003 проти +0,045±0,004 в контролі) і ВЕ   
(-4,6±0,4 ммоль/л крові проти -3,5±0,3 ммоль/л крові в контролі).

В динаміці розвитку ЕЦД виникали специфічні зміни адренергічної та холінергічної регуляції функції кровообігу: у відповідь на стимуляцію адренергічних рецепторів серця та коронарних судин катехоламінами холінергічне та β-адренергічне розширення коронарних судин були суттєво послабленими в порівнянні з контролем (табл. 3).

*Таблиця 3*

**Величини зниження тонусу коронарних артерій на введення у перфузійний коронарний потік адреналіну (5 мкг) тваринам з ЕЦД (М±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група тварин | Вміст глюкози у венозній крові, ммоль/л | Зміни тиску перфузії коронарної артерії,  (Δ, %) | |
| М-холінергічна фаза | β-адренергічна фаза |
| Контроль (n =15) | 3,8±0,5 | -15,0±1,1 (n =6) | -24,4±1,9 (n =15) |
| ЕЦД (n =8) | 15,6+3,4 | -10,7+1,1\* (n =7) | -16,3±1,5\* (n =8) |

Примітки: в дужках наведено кількість тварин; \*– Р<0,05, достовірність різниць у порівнянні з контролем.

Зважаючи на те, що дія інсуліну на функцію та метаболізм серця реалізується за участю адренергічної та холінергічної систем [О.П. Нещерет, І.В. Шепеленко, А.І. Хомазюк, 2002], нами було проведене дослідження впливу інсуліну на діяльність серця та пов’язані зі змінами його функціональної активності зрушення КЛР і газового складу коронарної крові у собак з ЕЦД.

У тварин з ЕЦД ВАВР показників рН збільшилася протягом п’яти хвилин після введення інсуліну і в наступні 30-60 хв залишалася вищою від вихідного рівня (табл. 4).

Різниця в зрушеннях цього показника у відповідь на введення інсуліну в контрольній групі тварин та групі тварин з ЕЦД полягала в тому, що у тварин з ЕЦД була відсутня фаза зниження ВАВР показників рН, тобто виділення іонів Н+ у тварин з ЕЦД залишалося близьким до вихідного рівня.

Аналогічні закономірності виявлені стосовно зрушень ВАВР показників рО2 та насичення киснем крові під впливом інсуліну у тварин з ЕЦД. Так, протягом перших п’яти хвилин, ВАВР показників рО2 та насичення киснем крові зросла і залишилася вищою від вихідного рівня. Тобто, у тварин з ЕЦД була відсутня фаза зниження ВАВР показників рО2 та насичення киснем крові, яку завжди спостерігали у здорових тварин.

На нашу думку, відсутність фази зменшення ВАВР показників рО2 та насичення киснем крові в дослідах на тваринах з ЕЦД після введення інсуліну зумовлена посиленням позитивних інотропних і послабленням від’ємних іно- та хронотропних впливів інсуліну на серце. Внаслідок цього обмежувалася чи була повністю відсутня характерна для здорових тварин фаза зменшення інсуліном поглинання кисню міокардом та збільшення насичення киснем крові з вінцевого синуса.

*Таблиця 4*

**Зміни ВАВР показників КЛР і газового складу коронарної крові здорових тварин та тварин з експериментальним цукровим діабетом після введення інсуліну (1,0 МО/кг маси, n=9)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Вихідна величина | Величина змін після введення інсуліну  (**∆**, М±m) | | |
| 5 хв | 15 хв | 30 хв |
| рН | +0,045±0,012  +0,056±0,003 | +0,025±0,010  +0,022±0,008 | -0,045±0,015  +0,012±0,005\* | -0,023±0,007  +0,011±0,004\* |
| рО2, кПа | +6,6±0,6  +9,9±0,8\* | +1,4±0,3  +0,8±0,3 | -1,7±0,6  +0,6±0,3\* | -2,0±0,4  +0,2±0,1\* |
| рСО2, кПа | -2,1±0,2  -2,5±0,2 | +0,9±0,2  +0,5±0,2 | +1,6±0,5  +0,2±0,1\* | +1,3±0,3  -0,6±0,2\* |
| НСО-3, моль/л плазми | -6,2±1,6  -8,3±0,9 | -2,5±0,6  +0,7±0,3\* | +4,8±1,2  +1,4±0,4\* | +2,4±0,3  +0,5±0,2\* |
| СО2, ммоль/л плазми | -6,7±1,7  -10,4±1,5 | -2,7±0,9  +1,4±0,3\* | +5,4±1,3  +0,8±0,2\* | +3,9±1,4  +0,7±0,2\* |
| ВЕ, ммоль/л крові | -3,5±1,3  -4,6±0,4 | +2,1±0,5  +0,3±0,1\* | -3,1±0,8  +0,4±0,1\* | -2,8±1,1  +0,7±0,3\* |
| О2,% | +35,9±6,3  +56,6±3,5\* | +8,2±1,0  +3,1±0,9\* | -7,3±1,2  +6,9±1,4\* | -10,4±1,3  +4,1±1,4\* |

Примітки: у чисельнику – контроль (здорові тварини), в знаменнику – тварини з ЕЦД; \* – Р<0,05, вірогідність змін показників у порівнянні із здоровими тваринами.

Зростання ВАВР показників рН, рО2 та насичення киснем крові під впливом інсуліну у тварин з ЕЦД спричинене збільшенням поглинання кисню кардіоміоцитами за умови посилення скорочувальної функції серця та підвищення загального периферичного судинного опору.

У тварин з ЕЦД інсулін викликав значно менше, ніж у здорових тварин виділення СО2 кардіоміоцитами і незначне зниження показників дефіциту буферних основ і ВАВР показників СО2 та ВЕ (+0,7±0,2 ммоль/л плазми та +0,7±0,3 ммоль/л крові відповідно). Вірогідно, це пояснюється тим, що у тварин з ЕЦД інсулін не зменшував поглинання міокардом ВЖК, тоді як поглинання ВЖК у здорових тварин було більш ніж удвічі меншим порівняно з вихідним рівнем [И.В. Гончар, 2000].

Такий характер змін величин ВАВР досліджуваних показників узгоджується з багатьма клінічними та експериментальними даними про здатність інсуліну посилювати скоротливу функцію міокарда при цукровому діабеті, тоді як за фізіологічних умов інсулін, навпаки, підвищує активність холінергічної системи, пригнічує адренергічну реактивність і послабляє скоротливу функцію серця [P.H. McNulty, S. Pfau, L.I. Deckelbaum, 2000; H.N. Ginsberg, 2000; А.П. Нещерет, А.И. Хомазюк, 2000].

Позитивна дія інсуліну на інотропну функцію міокарда при цукровому діабеті може бути зумовлена поліпшенням процесів утилізації глюкози, підвищенням трансмембранного транспорту Н+, СО2, О2 та нормалізацією внутрішньоклітинних метаболічних процесів у міокарді.

Однак нами опрацьована інша альтернативна гіпотеза стосовно розбіжності в дії інсуліну на показники метаболізму міокарда, КЛР і газового складу крові у здорових тварин та тварин з ЕЦД, яка ґрунтується на специфіці змін взаємодії інсуліну з ендотеліальними NO-залежними, адренергічними та холінергічними механізмами регуляції функції серця, коронарного і системного кровообігу у цих тварин.

Особливості функціонального стану β-адренергічних механізмів регуляції коронарного кровообігу у тварин з ЕЦД вивчали в дослідах із використанням блокади β-адренорецепторів серця.

Блокада β-адренорецепторів як у здорових тварин, так і у тварин з ЕЦД сприяла прояву пресорних α-адренергічних реакцій коронарних судин на катехоламіни і повністю виключала β-адренергічні реакції коронарних судин, зміни частоти та сили скорочень серця, артеріального тиску та опору периферичних судин.

Наші дослідження показали, що α-адренергічне підвищення тиску перфузії коронарних судин на адреналін у здорових тварин сягало +2,3±0,3 кПа, тоді як у тварин з ЕЦД α-адренергічні реакції судин були значно меншими (+1,4±0,3 кПа, Р<0,01).

Після введення інсуліну за умови блокади β-адренергічних рецепторів у тварин з ЕЦД збільшення ВАВР показників рН та насичення киснем крові було більш виразним у порівнянні з групою тварин з ЕЦД без блокади β-адренорецепторів (+0,027±0,008 проти +0,011±0,004, P<0,05 та +10,1±2,9% проти +4,1±1,4%, P<0,05, відповідно), що було зумовлене викликаним інсуліном виразним підсиленням діяльності серця.

Для аналізу участі парасимпатичної системи у змінах кровообігу та пов’язаних з ними зрушеннями КЛР і газового складу коронарної крові після введення інсуліну собакам з ЕЦД було використано фармакологічну блокаду М-холінорецепторів.

Після введення інсуліну тваринам з ЕЦД за умови блокади   
М-холінорецепторів серця збільшення величин ВАВР показників рН, рО2 та насичення киснем крові було більш виразним у порівнянні з групою тварин з ЕЦД без блокади М-холінорецепторів (+0,023±0,010 проти +0,011±0,004, Р<0,05; +0,6±0,1 кПа проти +0,2±0,1 кПа, Р<0,05 та +6,2±2,6% проти +4,1±1,4%, Р<0,05, відповідно). Як у здорових тварин, так і у тварин з ЕЦД пригнічення активності парасимпатичної системи супроводжувалося зростанням частоти серцевих скорочень, підвищенням використання кисню міокардом та закисненням коронарної венозної крові, що відтікала від серця.

Отже, у тварин з ЕЦД на тлі блокади М-холінорецепторів серця інсулін спричиняв збільшення поглинання кисню міокардом та закиснення коронарної крові внаслідок посилення позитивних інотропних впливів.

Таким чином, аналіз результатів досліджень із застосуванням блокаторів β-адренергічних та М-холінергічних рецепторів у здорових тварин та тварин з ЕЦД свідчить про те, що за умов гіперінсулінемії суттєво обмежувалися як функціональні, так і метаболічні захисні та пристосувальні можливості серцево-судинної системи за участі змін активності адренер­гічних, холінергічних і ендотелійзалежних механізмів регуляції функції та метаболізму серця і тонусу коронарних та периферичних судин і виникали значні порушення гомеостазу КЛР та газового складу коронарної крові.

При значних порушеннях функціонального стану серцево-судинної системи, нервової, гормональної та ендотелійзалежної регуляції скоротливої функції та метаболізму серця і тонусу коронарних судин у тварин з ЕЦД гостра гіперінсулінемія сприяла не тільки зменшенню дилататорних, але й розвитку констрикторних реакцій коронарних судин на тлі виразних змін КЛР і газового складу коронарної крові, притаманних метаболічному ацидозу.

**ВИСНОВКИ**

1. У проведеному експериментальному дослідженні отримані нові дані, які висвітлюють закономірності розвитку змін кислотно-лужної рівноваги і газового складу коронарної крові при порушеннях інсулінового гомеостазу в організмі, а також причинно-наслідкових зв’язків цих змін з функціональним станом серцево-судинної системи, її нервово-гормональною і субстратною (метаболічною) регуляцією.

2. При внутрішньовенному введенні інсуліну здоровим тваринам в першу короткотривалу фазу його дії (5-10 хв) на тлі посилення скорочувальної функції міокарда, яка спостерігається в частині дослідів (30%), виникають підвищення виділення вуглекислоти, іонів Н+ в кров вінцевого синуса та поглинання кисню кардіоміоцитами, тоді як в другій фазі його дії (10-60 хв) як правило, поряд із розширенням коронарних судин і послабленням скорочувальної функції серця, виникають зменшення виділення вуглекислоти, іонів Н+ в кров вінцевого синуса і поглинання кисню кардіоміоцитами.

3. Гостра вінцева гіперглікемія (24,8±2,7 ммоль/л), викликана інфузією 20-40% розчину глюкози в артеріальний потік екстракорпоральної аутоперфузії серця, у здорових тварин спричиняє розширення коронарних судин, посилення скорочувальної функції серця, підвищення потреби міокарда в кисні і зниження насичення киснем крові із коронарного синуса, а також підвищення ВАВР показників рН та насичення киснем крові внаслідок активації адренергічних і пригнічення холінергічних механізмів регуляції кровообігу.

4. У тварин з тяжким перебігом ЕЦД (гіперглікемія 16,1±0,98 ммоль/л) на тлі зменшення скорочувальної функції серця, а також пригнічення адренергічних, холінергічних і ендотелійзалежних механізмів регуляції кровообігу, інсулін викликає виключно зростання ВАВР показників рН, рО2 і насичення крові киснем та зменшення ВАВР показників СО2, що зумовлюється активацією позитивних інотропних і обмеженням від’ємних іно- та хронотропних впливів на серце.

5. Внутрішньовенне введення інсуліну на тлі блокади NO-синтази (метиловий ефір Nω-нітро-L-аргініну, L-NAME, інфузія внутрішньовінцево, 1,0 мг/хв) здоровим тваринам призводить до звуження коронарних судин і підвищення скорочувальної функції серця, що спричиняє підвищення ВАВР показників рН, рО2 і насичення крові киснем.

6. За умови блокади β-адренорецепторів (пропранолол внутрішньовенно, 2 мг/кг маси) як у здорових тварин, так і у тварин з ЕЦД, інсулін викликає посилення скорочувальної функції серця на тлі підвищення опору коронарних судин, внаслідок чого значно зростає ступінь підвищення ВАВР показників рН, рО2 і насичення крові киснем у порівнянні з вихідними величинами, що зумовлене обмеженням холінергічної реактивності серця і підвищенням позитивного інотропного впливу на міокард.

7. Блокада М-холінергічних рецепторів (атропін внутрішньовенно, 0,5 мг/кг маси) як у здорових тварин, так і у тварин з ЕЦД, суттєво обмежує серцево-судинні впливи інсуліну, а також зменшує ступінь збільшення позитивної ВАВР показників рН, рО2 і насичення киснем крові у порівнянні з вихідними величинами цих показників.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Нещерет О.П., Шепеленко І.В., **Охріменко Н.В.** та співавт. Зміни кровообігу при гострій ішемії міокарда у собак з експериментальним цукровим діабетом // Фізіол. журн. – 1997. – Т. 43, №1-2. – С. 70-77.

*(Особистий внесок здобувача: проведення експериментів, статистична обробка, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, написання фрагменту статті).*

1. **Охріменко Н.В.,** Нещерет О.П., Гончар І.В., Хомазюк А.І. Особливості змін кислотно-лужної рівноваги та газового складу крові серця здорових собак в реакціях кровообігу на інсулін // Ендокринологія. – 2002.   
   – Т. 7, №2. – С. 196-202.

*(Особистий внесок здобувача: проведення експериментів, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

1. Хомазюк А.І., Нещерет О.П., Гончар І.В., **Охріменко Н.В.** Експериментальний аналіз механізмів гострої вінцевої гіперглікемії на кровопостачання, метаболізм і функцію міокарда // Укр. кардіол. журн.   
   – 2003. – №6. – С. 108-112.

*(Особистий внесок здобувача: проведення експериментів, статистична обробка, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, написання фрагменту статті).*

1. **Охріменко Н.В.,** Нещерет О.П., Гончар І.В., Хомазюк А.І. Особливості змін кислотно-лужної рівноваги та газового складу крові серця на введення інсуліну у тварин з експериментальним цукровим діабетом // Ендокринологія. – 2004. – Т. 9, №1. – С. 38-45.

*(Особистий внесок здобувача: проведення експериментів, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

1. **Охріменко Н.В.,** Нещерет О.П., Гончар І.В. Участь деяких метаболічних зрушень в міокарді в патогенезі катехоламінових уражень // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 61-63.

*(Особистий внесок здобувача: проведення експериментів, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

1. Гончар І.В., Нещерет О.П., **Охріменко Н.В.** Метаболічні передумови катехоламінових пошкоджень міокарда при цукровому діабеті // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.3, №2. – С. 59-61.

*(Особистий внесок здобувача: проведення експериментів, статистична обробка, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних).*

1. Нещерет О.П., Шепеленко І.В., Гончар І.В., **Охріменко Н.В.,** Хомазюк А.І. Фундаментальні експериментальні дослідження участі нервових, гормональних та метаболічних чинників у патогенезі серцево-судинних ушкоджень при цукровому діабеті // Укр. кардіол. журн. – 2006.   
   – Спец. випуск. – С. 150-155.

*(Особистий внесок здобувача: проведення експериментів, статистична обробка, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних).*

1. Нещерет О.П., Гончар І.В., **Охріменко Н.В.,** Шепеленко І.В., Хомазюк А.І. Патогенез нейрогормональних порушень регуляції функції серця та судин при цукровому діабеті // Матер. ІІІ Нац. конгр. патофізіол. України з міжн. участю, присв. 100- річчю від дня нар. акад. АМН СРСР М.М. Горєва, 2000 р., Одеса. / Фізіол. журн. – 2000. – Т. 47. №2 (дод.).   
   – С. 11.
2. Нещерет О.П., Гончар І.В., **Охріменко Н.В.,** Хомазюк А.І. Комплексна оцінка впливу регіонарної блокади синтезу оксиду азоту в міокарді на кровопостачання, функцію та метаболізм серця // Мат. ІІ Нац. з’їзду фармакол. України “Фармакологія 2001 – крок у майбутнє”, 1-4 жовтня 2001 р., Дніпропетровськ. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 177.
3. Гончар І.В., **Охріменко Н.В.,** Хомазюк А.І. Системні та міокардіальні порушення енергетичного метаболізму при цукровому діабеті // Мат. VІ з’їзду ендокринол. України, Київ, 23-25 травня 2001 р.   
   – Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 63.
4. Нещерет О.П., Гончар І.В., **Охріменко Н.В.,** Хомазюк А.І. Маніфестація вегетативної нейропатії серця при цукровому діабеті // Мат. VІ Конгресу кардіологів України, 18-21 вересня 2001 р., Київ. – К., 2001.   
   – С. 144.
5. Гончар И.В., Нещерет А.П., **Охрименко** **Н.В.,** Хомазюк А.И. Метаболические компоненты адренергических реакций сердца при сахарном диабете // Мат. VІ Конгресу кардіологів України, 18-21 вересня 2001 р., Київ. – К., 2001. – С. 145.
6. Хомазюк А.І., Нещерет О.П., Гончар І.В., **Охріменко Н.В.** Кардіогемодинамічні та метаболічні компоненти у ефекторній структурі адренергічних реакцій серця // Тези доп. / Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, №2. – С. 81.
7. Гончар И.В., Нещерет А.П., **Охрименко Н.В.** Сочетанное применение инсулина и β-адреноблокаторов для метаболической защиты миокарда от катехоламиновых повреждений // Мат. VІІ Нац. конгресу кардіологів України, 21-24 вересня 2004 р., Дніпропетровськ.   
   – Дніпропетровськ, 2004. – С. 277.
8. **Охріменко Н.В.,** Нещерет О.П., Гончар І.В. Вплив блокади NO-синтази на зрушення кислотно-лужної рівноваги та газового складу крові серця в реакціях кровообігу на інсулін // Мат. VІІ Національного конгресу кардіологів України, 21-24 вересня 2004 р.– Дніпропетровськ, 2004. – С. 283.
9. **Охріменко Н.В.,** Нещерет О.П., Гончар І.В. Вплив вінцевої гіперглікемії на показники кислотно-лужної рівноваги, газового складу крові серця та кардіогемодинаміку у здорових собак // Тези доп. / Запорожский мед. журн. – 2005. – Т. 30, №3. – С. 111.
10. **Охрименко Н.В.,** Нещерет А.П., Гончар И.В. Влияние инсулина на кислотно-щелочное равновесие и газовый состав крови сердца в условиях блокады β-адренорецепторов // Мат. Міжн. медико-фармацевт. конгр. “Ліки та життя”, 15-18 лютого 2005, Київ. – К., 2005. – С. 51.
11. **Охріменко Н.В.,** Нещерет О.П. Участь оксиду азоту в механізмі змін кислотно-лужної рівноваги та газового складу крові серця при активації адренергічних рецепторів // Мат. симп. “Проблеми діагностики і лікування ендокринної патології та її ускладнень у осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС”, 17-18 березня 2005 р., Київ. – К., 2005.   
    – С. 54.
12. Тронько М.Д., Гончар І.В., Нещерет О.П., **Охріменко Н.В.** Деякі аспекти нейрогормональної регуляції метаболізму міокарда // Тези доп. / Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, №2. – С. 129.
13. Нещерет О.П., Гончар І.В., Шепеленко І.В., **Охріменко Н.В.** Взаємодія гормональних, медіаторних і субстратних механізмів у регуляції кровопостачання, метаболізму та функції міокарда // Тези доп. / Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, №2. – С. 125.

**АНОТАЦІЯ**

*Охріменко Н.В. Стан кислотно-лужної рівноваги і газового складу коронарної крові за умови модуляції інсуліном діяльності серця здорових тварин та тварин з експериментальним цукровим діабетом. – Рукопис****.***

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.04.14 – ендокринологія. – Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, Київ, 2008.**

Дисертація присвячена вивченню закономірностей розвитку змін кислотно-лужної рівноваги і газового складу коронарної крові при порушеннях інсулінового гомеостазу в організмі, а також їх причинно-наслідкових зв’язків із функціональним станом серцево-судинної системи та особливостями зрушень її нервово-гормональної регуляції.

Виявлено, що за фізіологічних умов введення інсуліну в коронарний кровообіг інтактних тварин викликало кардіогемодинамічні ефекти та зрушення кислотно-лужної рівноваги і газового складу коронарної крові, серед яких найбільш виразними і постійними компонентами були ендотелійзалежне розширення коронарних судин, послаблення скорочувальної функції міокарда, зменшення потреби серця в кисні та зниження закиснення коронарної крові.

Інсулін справляв модулюючий вплив на адренергічні та холінергічні механізми регуляції кровопостачання, функції та метаболізму серця.

При введенні інсуліну за умови порушень в пострецепторній ланці ендотелійзалежної регуляції функції, метаболізму серця і коронарного кровообігу виникало звуження коронарних судин зі збільшенням закиснення і зменшенням насичення киснем коронарної крові.

Введення інсуліну тваринам з експериментальним цукровим діабетом викликало збільшення поглинання кисню кардіоміоцитами внаслідок посилення скорочувальної функції серця та підвищення загального периферичного судинного опору. На тлі значних порушень функціонального стану серцево-судинної системи, нервової, гормональної та ендотелійзалежної регуляції скоротливої функції та метаболізму серця і тонусу судин гіперінсулінемія сприяла зменшенню дилататорних та призводила до констрикторних реакцій коронарних і периферичних судин.

Отримані результати поглиблюють уявлення про патогенетичні механізми участі метаболічних чинників в розвитку серцево-судинних ускладнень при цукровому діабеті, які можуть бути використані в практиці охорони здоров’я при розробці нових підходів до лікування діабетичних уражень серця та судин.

**Ключові слова:** кислотно-лужна рівновага, газовий склад коронарної крові, серце і судини, нервова та гормональна регуляція кровообігу, інсулін, гіпоглікемія, гіперглікемія, експериментальний цукровий діабет.

**АННОТАЦИЯ**

***Охрименко Н.В. Состояние кислотно-щелочного равновесия и газового состава коронарной крови при условии модуляции инсулином деятельности сердца здоровых животных и животных с экспериментальным сахарным диабетом. – Рукопись.***

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.04.14 – эндокринология. – Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, Киев, 2008.

Диссертация посвящена экспериментальному изучению закономерностей развития изменений кислотно-щелочного равновесия и газового состава коронарной крови при нарушениях инсулинового гомеостаза в организме, а также их причинно-следственных связей с функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы и особенностям нарушений ее нервно-гормональной регуляции.

Исследования выполнены на 109 беспородных собаках (85 – здоровых и 24 – с экспериментальным сахарным диабетом) обоих полов, массой от 10 до 25 кг, возрастом от 1 до 8 лет с использованием техники катетеризации и экстракорпоральной программированной перфузии коронарных артерий, магистральных сосудов, непрерывного дренажа коронарного синуса и синхронной регистрации параметров кардио- и гемодинамики.

Установлено, что при введении инсулина в коронарный кровоток интактных животных возникают кардиогемодинамические эффекты и сдвиги кислотно-щелочного равновесия и газового состава коронарной крови, среди которых наиболее выразительными и постоянными являются эндотелийзависимое расширение коронарных сосудов, ослабление сократительной функции миокарда, уменьшение потребности сердца в кислороде и снижение закисления венозной коронарной крови.

Инсулин оказывает модулирующее влияние на адренергические и холинергические механизмы регуляции кровоснабжения, функции и метаболизма сердца.

При введении инсулина на фоне нарушений в пострецепторном звене эндотелиальной NO-зависимой регуляции функции, метаболизма сердца и коронарных сосудов возникает сужение коронарных сосудов с увеличением потребности сердца в кислороде и уменьшением насыщения кислородом коронарной крови.

Острая коронарная гипергликемия у здоровых животных вызывает расширение коронарных сосудов, активацию симпато-адреналовой системы, увеличение сократительной функции сердца и увеличение коронарной артерио-венозной разницы по насыщению крови кислородом. В связи с этим коронарная гипергликемия может рассматриваться в качестве независимого от системной гипергликемии фактора риска развития кардиогемо­динамических осложнений сахарного диабета.

При тяжелом течении экспериментального сахарного диабета имеет место увеличение коронарной артерио-венозной разницы по кислороду, что обусловлено развитием гипоксии миокарда.

Введение инсулина животным с экспериментальным сахарным диабетом вызывает увеличение поглощения кислорода кардиомиоцитами на фоне усиления сократительной функции сердца и повышения общего периферического сосудистого сопротивления. При значительных нарушениях функционального состояния сердечно-сосудистой системы, нервной, гормональной и эндотелийзависимой регуляции сократительной функции, метаболизма миокарда и тонуса сосудов гиперинсулинемия способствует уменьшению дилататорных и возникновению констрикторных реакций коронарных и периферических сосудов.

Полученные результаты углубляют представления о патогене­тических механизмах участия метаболических факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете и могут быть использованы в практическом здравоохранении при разработке новых подходов к лечению диабетических поражений сердца и сосудов.

**Ключевые слова:** кислотно-щелочное равновесие, газовый состав коронарной крови, сердце и сосуды, нервная и гормональная регуляция кровообращения, гипогликемия, гипергликемия, инсулин, эксперимен­тальный сахарный диабет.

**ANNOTATION**

***Okhrimenko N.V.******State of acid-base balance and gas content of coronary blood under insulin modulation of heart activity in healthy animals and animals with experimental diabetes. – Manuscript.***

Thesis to acquire the degree of Candidate of Biological Sciences on specialty 14.01.14 – Endocrinology. –V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS of Ukraine, Kyiv, 2008.

The thesis is dealing with experimental studies mechanisms of developmental changes in acid-base balance and gas content of coronary blood in the presence of disorders of body insulin homeostasis, as well as their cause-effect relationships with the functional state of cardiovascular system and its neurohormonal regulation.

It has been noted that exogenous insulin administration into coronary blood flow of intact animals under physiological conditions induced cardiohemodynamic effects and changes in acid-base balance and gas content of coronary blood, among which endothelium-dependent dilation of coronary vessels, relaxation of myocardial contractile function, decreased cardiac oxygen need, and decreased blood oxidation from the venous sinus, were the most significant and constant components.

Insulin has modulativy effect on the adrenergic and cholinergic mechanisms of regulation of blood supply, cardiac function and metabolism. Coronary artery stenosis with increased oxide coronary blood and decreased oxygen cardiac need arises under insulin administration in the presence of NO-synthase and exclusion of the postreceptor chain regulating NO function and cardiac and vascular metabolism.

Insulin administration to animals with experimental diabetes induces an increased oxygen absorption by cardiomyocytes as a result of intensification of cardiac contractile function and increased total peripheral vascular resistance. Under significant disorders of functional state of the cardiovascular system, neurohormonal and endothelial regulation of contractile function, myocardial metabolism and vascular tone, hyperinsulinemia contributes to decreased dilator and increased constrictor reactions of coronary and peripheral vessels.

**Key words:** acid-base balance, gas content of coronary blood, contractile cardiac function, neurohormonal regulation of the cardiovascular system, insulin, hypoglycemia, hyperglycemia, experimental diabetes.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ВАВР | – | вінцева артеріо-венозна різниця |
| ЕЦД | – | експериментальний цукровий діабет |
| КЛР | – | кислотно-лужна рівновага |
| НО2КВС | – | насичення киснем крові вінцевого синуса |
| САТ | – | середній артеріальний тиск |
| СТЛШ | – | систолічний тиск в лівому шлуночку |
| ТПВА | – | тиск перфузії вінцевої артерії |
| ТПСА | – | тиск перфузії стегнової артерії |
| ЦД | – | цукровий діабет |
| ВЕ | – | дефіцит буферних основ |
| СО2 | – | концентрація вуглекислоти |
| +dP/dtmax | – | швидкість підвищення тиску в лівому шлуночку серця |
| -dP/dtmax | – | швидкість зниження тиску в лівому шлуночку серця |
| НСО-3 | – | концентрація бікарбонатних іонів |
| L-NAME | – | метиловий ефір Nω- нітро-L-аргініну |
| О2 | – | насичення крові киснем |
| рСО2 |  | парціальний тиск вуглекислоти |
| рН | – | від’ємний логарифм концентрації водневих іонів |
| рО2 | – | парціальний тиск кисню |

Підписано до друку 09.01.2008 р. Формат 60×84/16. Обсяг 1,5 друк. арк. Зам. №8. Наклад 100.

Друкарня НМУ, Київ – 57, проспект Перемоги, 34

.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>