

Зміни кровообігу при гострій ішемії міокарда у собак з експериментальним цукровим діабетом

В исследованиях на собаках с аллоксановым диабетом под хлоралозным наркозом без вскрытия грудной клетки проводили катетеризацию, экстракорпоральную перфузию и резистографию коронарных артерий, катетеризацию и непрерывный дренаж коронарного синуса, катетеризацию полостей сердца и магистральных сосудов. Острую ишемию миокарда вызывали прекращением на 60 с экстракорпоральной перфузии огибающей ветви левой коронарной артерии. У животных с невысокой и умеренной гипергликемией (до 12 ммоль/л) характер реакций системного кровообращения на острую ишемию миокарда существенно не отличался от контрольного. Однако степень расширения венечных сосудов в зоне ишемии миокарда и снижения насыщения кислородом крови коронарного синуса были меньше, а скорость восстановления исходного уровня сопротивления коронарных сосудов при реперфузии была больше по сравнению со здоровыми животными. При тяжелом течении аллоксанового диабета (гипергликемия свыше 12 ммоль/л) рефлексорные компоненты реакций кровообращения на ишемию миокарда, а именно снижение сократительной функции сердца, брадикардия, снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, были слабо выражены либо отсутствовали, а скорость восстановления кардиогемодинамических параметров и уровня метаболических процессов в миокарде при реперфузии значительно замедлена.

Вступ

Під час епідеміологічних досліджень, проведених за останні десятиріччя підтверджено спостереження про прискорення розвитку атеросклерозу у хворих на цукровий діабет [15, 17]. Останній розглядається в числі факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Разом з тим у патологоанатомічних дослідженнях не часто вдається констатувати порівняно більшу міру вираженості атеросклерозу при інфаркті міокарда у хворих на цукровий діабет [11, 16]. Клінічні дослідження швидше свідчать про більш ускладнений перебіг інфаркту міокарда при цукровому діабеті [18]. Крім того, деякі експерименти доказують про зменшення чутливості міокарда до ішемічних ушкоджень серцець з діабетичною кардіоміопатією [1]. Це дає підстави вважати, що фактори, які впливають на перебіг ІХС при цукровому діабеті, потребують подальшої ідентифікації. В зв'язку з цим метою нашої роботи було експериментальне вивчення особливостей прояви гострої ішемії міокарда при цукровому діабеті.

Досліди проведені на 36 собаках через 1-2 міс після одноразового внутрішньовенного введення їм алоксану (75 мг/кг 5 %-го водного розчину). Тяжкість перебігу діабету та динаміку його розвитку контролювали за рівнями гіперглікемії, змінами кислотно-лужної рівноваги та вмістом кисню у венозній крові [4]. Тварин з експериментальним цукровим діабетом залежно від рівня гіперглікемії порівняно з нормою розподілили на три групи: I - тварини з рівнем глюкози в венозній крові від 4 до 8 ммоль/л (більше за норму, але менше від подвійної); II - від 8 до 12 ммоль/л (більше за подвійну норму, але менше від потрійної) та III - більше 12 ммоль/л (більше від подвійної норми). Контрольні дослідження реакцій кровообігу на гостру ішемію міокарда виконані на 25 здорових собаках з рівнем глікемії у венозній крові в межах фізіологічної норми (3,7 ммоль/л $\pm$ 0,21 ммоль/л).

Тварин з інтактною грудною порожниною під хлоралозним наркозом (30-100 мг/кг) катетеризували та провадили екстракорпоральну перфузію обгинаючої гілки лівої вінцевої артерії, катетеризацію та безперервний дренаж вінцевого синуса, катетеризацію порожнини серця та магістральних судин [8]. Здійснювали синхронну реєстрацію показників кардіогемодинаміки, опору вінцевих судин і таких задньої кінцівки, швидкість підвищення та зменшення тиску (dP/dt) у лівому шлуночку, насичення киснем крові вінцевого синуса та дихання на поліграфі «Мінгограф-81». Електрокардіограму реєстрували на приладі «БНЕК-401». У пробах артеріальної та венозної крові серця визначали рН, pO_2 , pCO_2 , концентрацію CO_2 і значення показників кислотно-лужної рівноваги BE і HCO_3^- на приладі «Корнінг-166». Поглинання глюкози, пірувату, лактату та вільних жирних кислот (ВЖК) міокардом визначали за артеріо-венозною різницею їх вмісту в крові, яка притікає та відтікає від серця, відповідно до загальновідомих методів [14].

Гостру ішемію міокарда викликали припиненням на 60 с екстракорпоральної перфузії вінцевої артерії. Після її відновлення кардіогемодинаміку реєстрували протягом 10 хв. Динаміку реактивної гіперемії серця оцінювали за змінами тиску реперфузії вінцевої артерії.

Результати та їх обговорення

Типовою реакцією кровообігу на припинення кровотоку в обгинаючій гілці лівої вінцевої артерії в контрольних дослідах було послаблення у тварин скоротливої функції серця, зниження dP/dt в лівому шлуночку, зменшення опору судин задньої кінцівки та та артеріального тиску, виникнення регіонарної ішемії міокарда та зменшення насичення киснем крові вінцевого синуса. Порушення кровообігу при гострій ішемії міокарда супроводжувалися зниженням споживання міокардом глюкози, ВЖК і лактату (на 10,7; 77,8 і 86,8 % відповідно) та підвищенням на 50,2 % споживання міокардом пірвіноградної кислоти. Після відновлення перфузії вінцевої артерії об'ємом крові, рівним

тому, що був до виключення перфузії, тиск перфузії не досягав початкового рівня на величину, адекватну ступеню розширення вінцевих судин у зоні ішемії міокарда. При реперфузії споживання енергетичних субстратів міокардом нормалізувалося через 5-10 хв.

Безпосередньо після відновлення перфузії серця спостерігали короточасне подальше зниження насичення крові киснем вінцевого синуса внаслідок інтенсивного вимиву з ішемічної області міокарда крові вмістом кисню на $22,6 \% \pm 4,25 \%$ ($P < 0,05$) нижчим порівняно з вихідним значенням. Потім насичення киснем крові вінцевого синуса збільшувалося й досягало значень, які перевищували початкові. В цей час вінцева артеріо-венозна різниця за рН збільшувалася на $0,027 \pm 0,002$ ($P < 0,05$). Зниження опору вінцевих судин у зоні ішемії є еквівалентом реактивної гіперемії серця. Зменшення насичення киснем крові вінцевого синуса під час регіонарної ішемії міокарда частково зумовлено підвищенням споживання та екстракції кисню з крові інтактними зонами міокарда, на які припадає підвищене навантаження, а також частковим збереженням відтоку крові з області ішемії, яка поступає по анастомозах [7].

У формуванні гемодинамічних реакцій при гострій ішемії міокарда беруть участь безпосередні зміни функції міокарда та рефлекторні реакції з рецепторів серця, які реалізуються через адренергічні та холінергічні системи. Основні кардіальні та системні компоненти цих рефлексів, такі як послаблення функції серця, зниження опору судин задньої кінцівки та зниження артеріального тиску відтворюються при введенні в перфузійний вінцевий кровотік катехоламінів [3].

У тварин з невисокою та помірною гіперглікемією (I і II групи) середні статистичні характеристики реакцій системного кровообігу на ішемію міокарда істотно не відрізнялися від контрольних (таблиця). У цих реакціях спостерігали як безпосереднє зменшення скоротливої функції серця, так і рефлекторні компоненти реакцій серця та системного кровообігу, в тому числі брадикардію, зменшення артеріального тиску та опору периферичних судин (рисунок). Рефлекторна брадикардія обмежувала ступінь зниження насичення киснем венозної крові серця з вінцевого синуса. Однак розширення вінцевих судин у зоні ішемії міокарда у цих тварин, яке визначали за тиском реперфузії безпосередньо після поновлення перфузії вінцевої артерії збільшувалося, ступінь зниження насичення киснем крові вінцевого синуса зменшувався, а швидкість відновлення вихідного значення опору вінцевих судин при реперфузії збільшувалася порівняно зі значеннями у здорових тварин і період напіввідновлення вихідного тиску реперфузії вінцевої артерії в середньому становив $38,7 \pm 2,96$ і $43,7 \pm 2,20$ с ($P < 0,05$) відповідно.

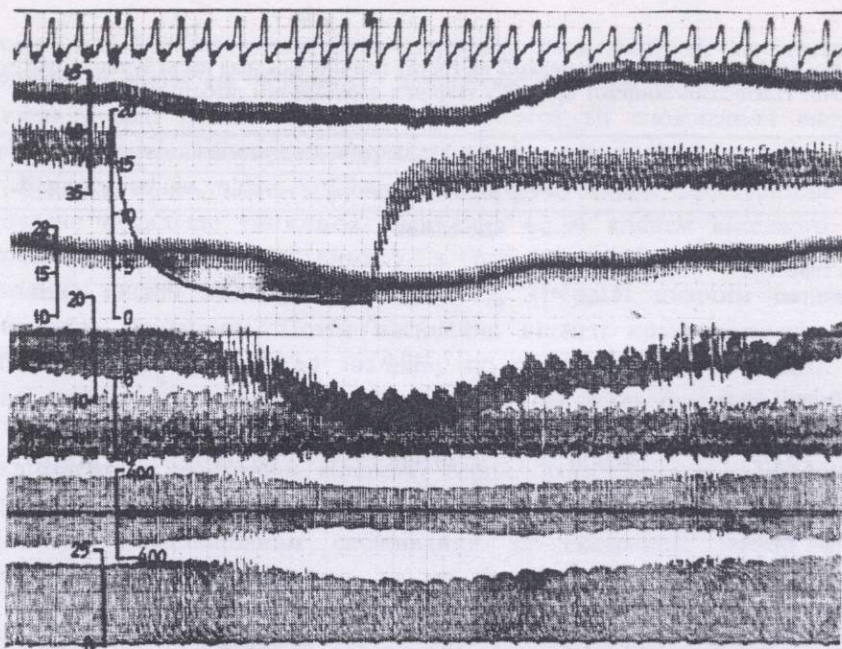
При тяжкому перебігу експериментального цукрового діабету (III група) значення показників рефлекторних компонентів реакції кровообігу, а саме брадикардії, зменшення периферичного опору судин та артеріального тиску були значно меншими. Крім того, в цій групі тварин спостерігали істотно менше підвищення вінцевої артеріо-веноз-

Показники кардіогемодинаміки в реакції на гостру ішемію міокарда після зупинки перфузії обгинаючої гілки лівої вінцевої артерії у тварин з алоксановим діабетом ($M \pm m$)

Показник	Здорові тварини (n=25)	Тварини з алоксановим діабетом		
		1-ша група (n=9)	2-га група (n=9)	3-тя група (n=18)
До ішемії				
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	163±8	166±7	149±3*	168±9
Артеріальний тиск, кПа	16,8±0,4	17,3±0,6	16,5±0,3	16,9±0,8
Тиск перфузії стегнової артерії, кПа	17,5±0,4	17,9±1,0	17,3±1,3	17,8±2,3
dP/dt _{max} , кПа/с	462±20	402±36	341±18*	282±27*
dP/dt _{min} , кПа/с	380±25	330±28	284±12*	221±15*
Насичення киснем крові вінцевого синуса, %	40,2±0,4	37,5±0,3	37,3±0,9	33,8±0,8*
Тиск перфузії вінцевої артерії, кПа	17,1±0,5	17,9±0,8	17,0±0,5	17,2±0,4
На 60 с ішемії				
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	128±5**	124±6**	113±4**	160±8
Артеріальний тиск, кПа	13,5±0,3**	13,1±0,4**	13,5±0,4**	15,4±0,2
Тиск перфузії стегнової артерії, кПа	13,1±0,5**	12,4±0,9**	13,5±0,8**	16,2±0,6**
dP/dt _{max} , кПа/с	276±14**	219±25**	286±24**	247±16**
dP/dt _{min} , кПа/с	175±22**	123±25**	111±23**	175±15
Насичення киснем крові вінцевого синуса, %	34,7±0,6**	35,0±0,5**	32,8±0,8**	25,3±0,6**
Тиск реперфузії вінцевої артерії, кПа	12,6±0,4**	11,9±0,3**	11,7±0,6**	13,4±0,5**

Примітка. * вірогідність різниці значень показників між групами здорових тварин та тварин з алоксановим діабетом ($P < 0,05$); ** вірогідність зміни значень показників у раціях кровообігу на ішемію ($P < 0,05$).

ної різниці за рН у період реперфузії серця порівняно з групою здорових тварин ($0,017 \pm 0,002$ і $0,027 \pm 0,002$; $P < 0,01$). Поряд з цим мало місце значно більше порівняно зі здоровими тваринами зменшення споживання глюкози, ВЖК і лактату (на 25,9; 95,5 і 116,1 % відповідно), а поглинання пірувату не змінювалося. При реперфузії споживання вуглеводних субстратів тривалий час не відновлювалося, тоді як поглинання ВЖК уже на 2-5-ту хвилини спостереження значно перевищувало вихідний рівень (на 45,5 %). У частини дослідів спостерігали незначне послаблення скоротливої функції серця, яке не супроводжувалося змінами системного кровообігу, тобто були відсутні



Ефекторна структура реакції кровообігу на гостру ішемію міокарда після зупинки (1-ша відмітка) та відновлення (2-га відмітка) перфузії обгинаючої гілки лівої вінцевої артерії. Дослід на собаці з алоксановим діабетом. Початкова концентрація глюкози в венозній крові - 2,8 ммоль/л, на 36-ту добу після введення алоксану - 6,2 ммоль/л. Записи зверху вниз: відмітка часу та подразнення; пневмограма; насичення киснем крові вінцевого синуса (%); тиск перфузії вінцевої та стегнової артерій; артеріальний тиск і тиск у правому шлуночку серця (кПа); швидкість підвищення та зниження тиску в лівому шлуночку серця (кПа/с); тиск у лівому шлуночку серця (кПа).

рефлекторні компоненти реакції кровообігу на гостру ішемію міокарда. За цих умов зменшення скоротливої функції серця можна пояснити безпосереднім впливом нестачі кисню та енергетичних субстратів у зоні ішемії.

У зв'язку з відсутністю рефлекторних компенсаторних компонентів реакції кровообігу на гостру ішемію міокарда, а саме зниження брадикардії, зменшення опору периферичних судин й артеріального тиску, які обмежують зниження потреби міокарда в кисні та енергетичних субстратах, ступінь зменшення насичення киснем крові вінцевого синуса протягом ішемії міокарда в III групі тварин був істотно більшим, ніж у контрольних дослідженнях. Незважаючи на те, що розширення вінцевих судин у зоні ішемії на початку реперфузії в значній частині дослідів була зменшеною, період напіввідновлення опору вінцевих судин у зоні ішемії міокарда під час їх реперфузії був збільшений порівняно з контролем і становив $71,8 \pm 4,09$ і $43,7 \pm 2,20$ с відповідно ($P < 0,001$).

Таким чином, при тяжкому перебігу цукрового діабету чутливість серця до короткочасних епізодів ішемії дуже зменшена, якщо оцінювати її за ступенем зменшення скоротливої функції серця та брадикардії, артеріального тиску та реактивної гіперемії в реакціях кровообігу на припинення та відновлення перфузії вінцевої артерії. Зменшення реакцій кровообігу при ішемії міокарда у цих тварин ви-

являється за умов пониженого вихідного рівня скоротливої функції серця. У клінічних і експериментальних дослідженнях показано, що зниження скоротливої функції серця закономірно спостерігається при довготривалому та тяжкому перебігу цукрового діабету [2]. Зниження скоротливої функції серця пояснюється зменшенням синтезу ізоферменту V_1 і збільшенням синтезу, ізоферменту V_3 міозину, порушенням гомеостазу кальцію, синтезу та транспорту АТФ, зниженням активності креатинфосфокінази, збільшенням жорсткості колагену тощо [17]. Зменшення реакції кровообігу на ішемію міокарда можна пояснити низьким вихідним значенням скоротливої функції серця при інших рівних умовах і відповідним зменшенням потреби міокарда в кисні. Значення впливу цих факторів на перебіг реакцій кровообігу під час гострої ішемії серця при цукровому діабеті очевидне. Проте потрібно враховувати важливу роль інших чинників. Перш за все, результати наших досліджень та дані інших авторів [14] свідчать про те, що при тяжкому перебігу цукрового діабету значно знижуються адренергічна реактивність серця, рефлекторні реакції при стимуляції рецепторів серця, а також безпосередні реакції вінцевих судин на аденозин, простаглілін та NO [9, 10, 17]. Крім того зменшується кардіотоксична дія катехоламінів [13]. Зменшення або відсутність рефлекторних компонентів реакцій серця на гостру ішемію міокарда пояснюється розвитком при цукровому діабеті вегетативних нейропатій і внаслідок цього частковою або повною денервацією серця [6]. Збільшення періоду напіввідновлення опору вінцевих судин під час реперфузії, можливо, пов'язане зі зниженням реактивності таких, але, перш за все, свідчить про уповільнене повернення кисневого боргу внаслідок порушення окислювально-відновних процесів в міокарді.

Для цукрового діабету легкої або середньої тяжкості, як було встановлено нами раніше, притаманне підвищення адренергічної реактивності [4], яке відіграє значну роль у реакціях кровообігу на ішемію міокарда. Інсулін, навпаки, значно знижує адренергічну реактивність [14] і саме тому застосовується в сумішах з глюкозою та калієм для захисту міокарда від ішемічних уражень [5]. Теоретично реакції кровообігу на короточасну ішемію міокарда при неускладненому цукровому діабеті з дефіцитом інсуліну повинні бути значно посилені. Проте ми виявили підсилення реакцій на ішемію міокарда при легкому та середньому перебігу діабету далеко не в усіх експериментах. У частини дослідів реакції були навіть зменшеними. Це можна пояснити тим, що вже при легкій і середній тяжкості перебігу даного захворювання спостерігаються порушення різного ступеня метаболізму та скоротливої функції серця. Крім того, обмеження компенсаторних холінергічних компонентів, яке спостерігається при цукровому діабеті і реалізується в реакціях вінцевих судин при участі ендотеліального розслаблюючого фактора, свідчать про значні зміни функції ендотелію судин, що створює додаткові умови для порушення метаболізму та функції міокарда. Проте деякі зміни метаболізму можуть обмежувати негативний вплив ішемії на функцію міокарда. Наприклад, збільшення

вмісту молочної кислоти та ацидоз у міокарді негативно впливають на скоротливу функцію, але обмежують накопичення кальцію в кардіоміocyтах. Порушення мембранного транспорту кальцію зменшує його вхід у такі при реперфузії після ішемії та обмежує розвиток кальцієвих контрактур і пошкодження міокарда [12].

При тяжкому перебігу цукрового діабету, як це було вже вище констатовано, в усіх експериментах реакції серця на ішемію були зменшені. Пояснюється це значними порушеннями метаболізму міокарда, кислотно-лужної рівноваги, зниженням скоротливої функції серця та його денервацією, а також зменшенням потреби міокарда в кисні. Ці зміни є вторинними наслідками інсулінової недостатності й порушень метаболізму.

Результати досліджень дозволяють пояснити принципові протиріччя між клінічними даними про більш тяжкий перебіг ішемії та інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет і експериментальними даними про значне зменшення чутливості такого до ішемії в дослідях на експериментальних моделях цукрового діабету. Слід зазначити, що тяжкий перебіг інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет залежить не лише від чутливості міокарда до ішемії, а значною мірою від зменшення компенсаторних можливостей системи кровообігу, імунологічної реактивності та окислювально-відновних процесів. На підставі теоретичних узагальнень і експериментальних досліджень міжгормональних взаємовідносин є привід вважати, що чутливість міокарда до ішемії хворих на цукровий діабет може бути збільшеною, зниженою та нормальною залежно від адекватності інсулінотерапії.

Отже, в проведених дослідях ідентифіковані декілька механізмів, які можуть бути відповідальними за модифікацію перебігу ішемії міокарда при цукровому діабеті. Подальше вивчення особливостей гемодинамічних і метаболічних компонентів реакцій на ішемію міокарда, на нашу думку, буде важливою передумовою для формування досить обґрунтованих уявлень про патогенез уражень серця при цукровому діабеті, а також створення теоретичних основ для розробки нових методів профілактики та лікування такого найбільш тяжкого ускладнення хвороби, як інфаркт міокарда.

A.P.Nescheret, I.V.Shepelenko, N.V.Okhrimenko, I.V.Gonchar, A.I.Khomazjuk

CIRCULATION REACTIONS DURING ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA IN DOGS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

On alloxane-diabetic dogs under chloralose anaesthesia without opening the chest catheterization, extracorporeal perfusion and resistography of coronary arteries, catheterization and continuous drainage of coronary sinus, catheterization of major vessels and heart chambers were performed. Acute myocardial ischemia was induced by the 60 s cessation of left circumflex coronary artery extracorporeal perfusion. The magnitude and peculiarity of the systemic circulation reactions during acute myocardial ischemia in dogs with moderate and mild hyperglycemia (less than 12 mmol/l) didn't differ from those in control group. But the degrees of coronary arteries dilation in the ischemic area and coronary sinus blood oxygen saturation reduction were less and the velocity of the coronary arteries resistance recovery to the base level in reperfusion period was more in these animals than in healthy

dogs. In severe alloxane diabetes (hyperglycemia more than 12 mmol/l) the reflectory components of circulation reactions during myocardial ischemia, namely heart contractility function decrease, bradycardia, peripheral vessels resistance and arterial blood pressure reduction, were weakened or even absent, but the recovery velocity of cardiohaemodynamic parameters and the level of metabolic processes in myocardium was significantly slowed in the reperfusion period.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Джавадов С.А., Джохаридзе Т.З., Джалишвили И.В. и др. Исследование энергетического метаболизма и сократительной функции сердца с диабетической кардиомиопатией: действие ишемии и реперфузии // Биохимия. - 1992. - 57, № 12. - С. 1917-1929.
2. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. - М.: Медицина, 1989. - 288 с.
3. Мойбенко А.А. Кардиогенные рефлексy и их роль в регуляции кровообращения. - К.: Наук. думка, 1979. - 263 с.
4. Нещерет А.П. Изменения адренергических механизмов регуляции деятельности сердца и коронарного кровообращения при экспериментальном сахарном диабете // Кардиология. - 1985. - 25, № 4. - С. 94-98.
5. Оганов Р.Г., Сысоева Н.А. Влияние глюкозо-инсулино-калиевой смеси на размеры и клиническое течение инфаркта миокарда // Там же. - 1983. - 23, № 1. - С. 31-35.
6. Прихожан В.М. Классификация диабетических невропатий // Пробл. эндокринологии. - 1987. - 33, № 3. - С. 79-85.
7. Хомазюк А.И. Патофизиология коронарного кровообращения. - К.: Здоров'я, 1985. - 280 с.
8. Хомазюк А.И. Экстракорпоральная перфузия и резистография коронарных артерий у животных без вскрытия грудной клетки // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1986. - № 2. - С. 74-77.
9. Downing S.E. Restoration of coronary dilator action of adenosine in experimental diabetes // Amer. J. Physiol. - 1985. - 249, № 1. - P. H102-107.
10. Durante W., Snahara A., Sen K. Effects of diabetes on metabolic coronary dilatation in the rat // Cardiovasc. Res. - 1989. - 23, № 1. - P. 40-45.
11. Fernandez-Britto J.E., Bacaloo I., Castillo J. Atherosclerosis progression related to diabetes: a morphometric study using an atherometric system // Z.Klin. Med. - 1991. - 46, № 20. - P. 1423-1426.
12. Gopalakrishnan M., Triggle D.J., Ruthledge A. et al. Regulation of K⁺ and Ca²⁺ channels in experimental cardiac failure // Amer. J. Physiol. - 1991. - 261, № 6. Pt 2. - P. 1979-1987.
13. Gotzche O. Lack of cardiotoxic effect of isoproterenol in streptozotocin diabetic rats. A morphometric study of isoproterenol induced fibrosis // Virch. Arch. (Pathol. Anat.). - 1982. - 397, № 2. - P. 83-91.
14. Khomazjuk A.I., Nescheret A.P., Glebova L.N. et al. Membrane mechanisms of the interaction of insulin with catecholamines in the regulation of myocardial blood supply, metabolism and function. - In: Insulin and Cell Membrane. - London Paris New-York Moscow: Howood Acad Publ., 1990. - P. 485-495.
15. Krolewsky A.S., Warram J.H., Paola D.S. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus // Amer. J. Med. - 1991. - 90, № 2. Suppl. 2A. - P. 56S-61S.
16. Matsui K., Kohno H., Nakashima A. et al. Coronary arteries diseases and the results of coronary artery graft surgery in diabetes // J. Jap. Assoc. Thorac. Surg. - 1990. - 38, № 1. - P. 16-21.
17. Pierce G.N., Beamish R.E., Dhalla N.S. Heart Dysfunction in Diabetes. - 1988. - Florida: Press Inc. - 245 p.
18. Peorala K., Laakso M., Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: An epidemiologic view // Diabetes Metab. Rev. - 1987. - 3, № 2. - P. 463-524.

Ін-т ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка АМН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 19.08.94