

А.С. Жуковська, А.М. Шиш, М.О. Кузьменко

Корекція порушень кардіодинаміки при експериментальному діабеті за допомогою ω -3 поліненасичених жирних кислот

В експериментах на серцях щурів in vivo за допомогою системи реєстрації тиску–об'єму «Millar Instruments» вивчали порушення кардіодинаміки при експериментальному діабеті за їх корекцію ω -3 поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК). Виявлено, що застосування ω -3 ПНЖК у тварин з цукровим діабетом може покращувати показники кардіодинаміки – насосну та діастолічну функції.
Ключові слова: кардіогемодинаміка, цукровий діабет, ω -3 ПНЖК.

ВСТУП

Термін «діабетична кардіоміопатія», що був уперше запропонований Rubler у 1972 р., описує порушення функцій міокарда за відсутності гіпертензії, ішемічної хвороби чи клапанних вад серця. Водночас з 70-х років ХХ ст. відомо про ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), які вважаються потужними кардіопротекторами. Незважаючи на успіхи діабетології, досі нерозкритими залишаються механізми впливів ω -3 ПНЖК на порушення діяльності серця за умов цукрового діабету (ЦД).

Мета нашої роботи – оцінити ефекти ω -3 ПНЖК на показники кардіогемодинаміки щурів при експериментальному ЦД.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар масою 140–200 г, віком 3 міс. ЦД моделювали одноразовим введенням стрептозотоцину («Sigma», США). Препарат розводили 0,1-молярним цитратним буфером (рН 4,5) і вводили тваринам внутрішньоочеревинно із розрахунку 50 мг/кг. Розвиток гіперглікемії контролювали за підвищенням

© А.С. Жуковська, А.М. Шиш, М.О. Кузьменко

вмісту глюкози в крові, який вимірювали за допомогою стандартного набору (глюкометр і тест-смужки Accu-Chek Active, «Roche», Німеччина). Експерименти виконані на тваринах, у крові яких вміст глюкози перевищував 14 ммоль/л. У роботі використовували 3 групи тварин: I – контрольні щури, (n=21), II – щури з ЦД, (n=11), III – щури, яким після підвищення вмісту глюкози в крові почали давати препарат епадол протягом 4 тиж у дозі 0,1 мг/100 г маси тіла (n=18). Епадол містить 45 % ω -3 ПНЖК тваринного походження (суміш ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот з риб'ячого жиру). Через 4 тиж після досліду тварин зважували та декапітували.

Щурів наркотизували за допомогою уретану, фіксували та препарували праву сонну артерію. Калібрували стандартний 2F-катетер для реєстрації тиску (SPR-838; «Millar Instruments», США) за об'ємом, за допомогою занурення його до кювети (P/N 910-1048), залитою кров'ю щура з додаванням гепарину. Ультрам'ясоутягуючий катетер вводили через праву сонну артерію ретроградно у лівий шлуночок (ЛШ), що давало змогу одночасно реєструвати тиск і об'єм ЛШ з візуалізацією кривих залежності цих показників протягом серцевого циклу. Для

запису показників гемодинаміки в умовах закритої грудної порожнини використовували програмне забезпечення Chart™ v.5.4.2 (ADInstruments, “Millar Instruments”, США) [4]. Співвідношення тиск–об’єм ЛШ аналізували за допомогою пакета програм PVAN 3.6 (ADInstruments, “Millar Instruments”, США). Розрахунки велися, враховуючи початкові і повторні значення калібрування катетера приладу MPVS 400 Systems. Було записано показники базової гемодинаміки в реальному часі, а саме максимальний і мінімальний тиск, частоту серцевих скорочень (ЧСС), об’єм ЛШ, а також перша похідна тиску – dp/dt_{max} на основі розшифровування кривих, що описують залежність тиску та об’єму протягом кожного серцевого циклу.

Основні гемодинамічні показники для зручності було згруповано і, таким чином, проаналізовано насосну, діастолічну функцію, скоротливість, перед- та поствантаження серця. Також зроблено висновки про зміни кінцево-сistolічного (КСТ) та кінцево-діастолічного тиску (КДТ), кінцево-сistolічного (КСО) та кінцево-діастолічного об’єму (КДО).

Для дослідження незалежних від навантаження показників кардіодинаміки було проведено тимчасову оклюзію *vena porta* через невеликий розріз черевної порожнини, нижче мечоподібного відростка. Ця операція дала можливість проаналізувати значення жорсткості міокарда (JM_{max}), максимальний резерв скоротливої активності серця, використовуючи відносно незалежні від перед- та поствантаження індекси.

За допомогою газохроматографічного методу визначали жирнокислотний склад клітинних мембран [1]. Вірогідність різниці середніх значень ($P < 0,05$) визначено за критерієм *t* Стюдента та тесту ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При розвитку експериментального ЦД концентрація глюкози у крові щурів достовірно

збільшувалася (у щурів II групи вона становила $33 \pm 0,01$, а у контрольних – $7,8$ ммоль/л $\pm 0,2$ ммоль/л, $P < 0,05$). Застосування ω -3 ПНЖК (III група) «пом’яксувало» гіперглікемію ($19,2$ ммоль/л $\pm 2,7$ ммоль/л, $P < 0,05$). Слід відмітити, що у тварин з розвиненим ЦД знижувалася маса тіла ($177,5$ г ± 8 г, $P < 0,05$ щодо контролю – $232,85$ г $\pm 6,15$ г), а застосування ω -3 ПНЖК запобігало цьому ($219,7$ г $\pm 12,65$ г, $P < 0,05$).

Розвиток ЦД (II група) призводив до суттєвого збільшення вмісту арахідонової кислоти (на 71 %, $P < 0,05$) та деякого зменшення вмісту α -ліноленої кислоти порівняно з контролем. Застосування епадолу у тварин III групи поряд зі збільшенням вмісту α -ліноленої кислоти більше ніж удвічі (на 157,2 %) значно зменшувало вміст арахідонової кислоти (на 28,8 %, $P < 0,05$).

Експериментально встановлено, що розвиток ЦД негативно впливає на насосну функцію серця. Нами показано (таблиця) вірогідне зниження ударного об’єму (УО) на 35,65 % у тварин через 4 тиж після ін’єкції стрептозоточину порівняно з контролем. Під впливом ω -3 ПНЖК відмічено достовірне збільшення УО на 40,76 % порівняно з II групою. За умов ЦД спостерігалась тенденція до зростання ЧСС і вірогідне зменшення фракції викиду (ФВ) на 29,12 % ($18,774$ % $\pm 1,94$ %). Вживання ω -3 ПНЖК викликає достовірне зниження ЧСС на 19,76 % і підвищення ФВ на 35,37 %. Логічним результатом зменшення УО став нижчий показник хвилинного об’єму крові (ХОК), його значення при ЦД були зниженими на 36,78 % порівняно з контролем.

Таким чином, суттєве зменшення насосної функції серця при ЦД значною мірою коригується у тварин за допомогою модифікації клітинних мембран ω -3 ПНЖК. Порушення насосної функції ЛШ могло бути пов’язано як зі змінами діастолічного розслаблення, так і систолічного скорочувального процесу. Дані літератури з цього приводу неоднозначні [5, 7].

Для аналізу змін діастолічної функції серця було використано значення dp/dt_{min} ,

КДТ, КДО, їх відношення, константу тривалості періоду ізovolюмічного розслаблення τ , розраховану за методом Weiss (τ -W) [6], показник жорсткості міокарда ($ЖМ_{\max}$). Всі показники діастолічної функції серця свідчили на користь значного її порушення при ЦД: зростання КДТ (в 2,2 раза) поряд зі зменшенням КДО, що свідчило про збільшення жорсткості міокарда ($КДТ/КДО$), і зменшення заповнення ЛШ в період діастолі. На користь саме таких даних діастолічної функції – значне зменшення значення τ -W та зростання $ЖМ_{\max}$ (див. таблицю).

Водночас зміни показників скоротливості міокарда свідчили про її збереження, або навіть збільшення при ЦД, а саме: значне зменшення КСО поряд зі збільшенням КСТ і $ЖМ_{\max}$, а також збільшення максимальної швидкості підвищення тиску в систолі (dP/dt_{\max}). Такі ха-

рактеристики показників скоротливої функції, з нашої точки зору, свідчили про включення компенсаторних процесів, спрямованих на підтримання серцевого викиду в умовах значного погіршення діастолічної функції. Можливим механізмом такої реакції є підвищення тону симпатичної нервової системи та стимуляція адренергічних впливів. Слід зауважити, що подібні зміни деяких значень скоротливості міокарда спостерігалися при моделюванні діастолічної дисфункції серця при його тампонаді [2], а також при ремоделюванні серця за допомогою ізопротеренолу [3]. Цікаво, що ефективність підвищення скоротливості міокарда вірогідно залежить не тільки від ізотропних впливів, а й від ступеня діастолічної дисфункції, зокрема жорсткості міокарда [2].

Як видно з таблиці, порушення кардіодинаміки при ЦД тією чи іншою мірою норма-

Показники кардіогемодинаміки у щурів дослідних груп

Показники	Контроль (n=5)	Цукровий діабет (n=5)	Цукровий діабет і ω -3 ПНЖК (n=6)
Частота серцевих скорочень, $хв^{-1}$	406,885 \pm 8,3	416,455 \pm 3,6	334,172 \pm 9,166**
Кінцево-систолічний об'єм, мкл	474,986 \pm 16,755	404,995 \pm 12,571*	401,106 \pm 12,152
Кінцево-діастолічний об'єм, мкл	571,014 \pm 17,819	463,748 \pm 22,482*	504,580 \pm 22,595
Кінцево-систолічний тиск, мм рт.ст.	108,955 \pm 4,168	114,4168 \pm 2,578	124,69 \pm 6,083
Кінцево-діастолічний тиск, мм рт.ст.	2,675 \pm 1,178	6,02 \pm 0,615*	2,185 \pm 0,665**
Ударний об'єм, мкл	157,341 \pm 7,287	101,249 \pm 12,826*	142,522 \pm 13,753**
Фракція викиду, %	26,487 \pm 0,567	18,774 \pm 1,944*	25,414 \pm 1,832**
Хвилинний об'єм крові, мл/хв	65236,150 \pm 4053,991	41237,844 \pm 5024,439*	47557,601 \pm 4912,056
Швидкість скорочення міокарда, dP/dt_{\max} , мм рт.ст./с	11972,2307 \pm 1121,057	13175,454 \pm 539,022	13070,965 \pm 666,105
Швидкість розслаблення міокарда, dP/dt_{\min} , мм рт.ст./с	-9609,577 \pm 462,349	-10395,864 \pm 410,493	-9767,345 \pm 401,818
Константа тривалості періоду ізovolюмічного розслаблення τ -W	10,359 \pm 1,449	5,114 \pm 0,652*	8,407 \pm 0,403**
Максимальна жорсткість міокарда, мм рт.ст./мкл	1,339 \pm 0,27	2,606 \pm 0,455*	2,209 \pm 0,34

* достовірні відмінності показників порівняно з контролем ($P<0,05$); ** – зі щурами з цукровим діабетом ($P<0,05$).

лізувались у тварин III групи, які отримували ω -3 ПНЖК. Отже, застосування ω -3 ПНЖК може покращувати стан кардіогемодинаміки щурів внаслідок поліпшення насосної, діастолічної функції при розвитку ЦД.

**А.С. Жуковская, А.М. Шиш,
М.А. Кузьменко**

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КАРДИОДИНАМИКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ С ПОМОЩЬЮ ω -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

В экспериментах на сердцах крыс *in vivo* с помощью системы регистрации давления–объема «Millar Instruments» изучали нарушения кардиодинамики при экспериментальном диабете и их коррекцию ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). Выявлено, что применение ω -3 ПНЖК у животных с сахарным диабетом может улучшать показатели кардиодинамики – насосную и диастолическую функции.

Ключевые слова: кардиогемодинамика, сахарный диабет, ω -3 ПНЖК.

**A.S. Zhukovska, A.M. Shysh,
M.O. Kuzmenko**

CORRECTION OF CARDIODYNAMICS IN EXPERIMENTAL DIABETES BY ω -3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS

In experiments on rat hearts *in vivo* with the system for pressure-volume registration «Millar Instruments» cardiodynamic disorders were studied in experimental diabetes for their correction with ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs). The application of ω -3 PUFAs in animals with

diabetes may improve cardiodynamic parameters - pump and diastolic function.

Key words: cardiohaemodynamics, diabetes, ω -3 PUFAs.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жуковська А.С., Шиш А.М., Мойбенко О.О. Вплив ω -3 поліненасичених жирних кислот на дихання та набухання мітохондрій серця при експериментальному цукровому діабеті // *Фізіол. журн.* – 2012. – **58**, №2. – С. 16–26.
2. Казьмин С.Г., Мойбенко А.А. Изменение показателей насосной функции сердца и сократимости миокарда при экспериментальной тампонаде сердца // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1981. – № 2. – С. 651–653.
3. Кузьменко М.О., Павлюченко В.Б., Тумановська Л.В., Досенко В.Є., Мойбенко О.О. Співвідношення порушення насосної функції міокарда та його скоротливості за умов β -адренергічної гіперстимуляції серця щурів // *Фізіол. журн.* – 2011. – **57**, №2. – С. 3–13.
4. Pacher P., Nagayama T., Mukhopadhyay P., Bátkai S., Kass D.A. Measurement of cardiac function using pressure–volume conductance catheter technique in mice and rats // *Nat. Protoc.* – 2008. – **3**, № 9. – P. 1422–1434.
5. Poornima I.G., P. Parikh, R.P. Shannon. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis // *Circ. Res.* – 2006. – **98**, № 5. – P. 596–605.
6. Weiss J.L., Frederiksen J.W., Weisfeldt M.L. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure // *J. Clin. Invest.* – 1976. – **58**. – P. 751–760.
7. Wichi R., Malfitano C., Rosa K., De Souza S. B., Salemi V., Mostarda C., De Angelis K., Irigoyen M.C. Noninvasive and invasive evaluation of cardiac dysfunction in experimental diabetes in rodents // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2007. – **26**, № 6. – P. 1–7.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: a.zhukovska@gmail.com*

*Матеріал надійшов
до редакції 22.03.2013*