

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

На правах рукопису

Фурдела Михайло Ярославович

УДК 616.12-008-02:616.379-008.64]-091

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЯ ТА ЙОГО  
ПРОВІДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ РОЗЛАДАХ РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ,  
ЗУМОВЛЕНИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

14.03.01 – нормальна анатомія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
Боднар Ярослав Ярославович  
доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2007

## ЗМІСТ

|  |    |
|--|----|
| Перелік умовних скорочень.....   | 4  |
| Вступ.....   | 6  |
| Розділ 1. Діабетичне серце. Огляд літератури.....  | 13 |
| 1.1. Патоморфогенез діабетичного серця .....   | 13 |
| 1.2. Провідна система серця та її роль у генезі серцевих аритмій і<br>блокад при цукровому діабеті.....  | 33 |
| Розділ 2. Матеріал і методи дослідження.....   | 41 |
| 2.1. Архівний та автопсійний матеріал.....   | 41 |
| 2.2. Характеристика експериментальної моделі.....  | 44 |
| 2.3. Методи дослідження експериментального матеріалу.....  | 46 |
| Розділ 3. Клініко-морфологічний аналіз порушень серцевого ритму і<br>провідності при цукровому діабеті .....   | 53 |
| 3.1. Частота й особливості серцевих аритмій у хворих на цукровий<br>діабет 1 типу.....   | 53 |
| 3.2. Морфологічні еквіваленти порушень серцевого ритму і провід-<br>ності при цукровому діабеті 1 типу.....  | 59 |
| Розділ 4. Морфофункціональний стан міокарда щурів з експеримен-<br>тальним цукровим діабетом та за наявності серцевих аритмій.....                                   | 71 |
| 4.1. Електрична нестабільність міокарда при експериментальному<br>цукровому діабеті.....   | 71 |
| 4.2. Стан вегетативної регуляції серцевого ритму при алоксановому<br>цукровому діабеті та за наявності серцевих аритмій.....   | 77 |
| 4.3. Масометрична і планіметрична характеристики серця білих щурів<br>з алоксановим цукровим діабетом та за наявності порушень серцевого<br>ритму і провідності..... | 86 |
| 4.4. Адренергічна інервація міокарда при експериментальному цукро-<br>вому діабеті та за наявності порушень ритму і серцевої діяльності .....                        | 99 |

|  |     |
|--|-----|
| 4.5. Активність сукцинатдегідрогенази та вміст глікогену в структурах провідної системи серця при експериментальному цукровому діабеті ..... | 105 |
| 4.6. Ультраструктурні зміни в пейсмейкерних клітинах при експериментальному цукровому діабеті.....   | 115 |
| Розділ 5. Аналіз та обговорення результатів дослідження.....   | 125 |
| Висновки.....  | 144 |
| Список використаних джерел.....  | 147 |
| Додатки.....   | 167 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АВВ – атріовентрикулярний вузол
- АНС – автономна нервова система
- АТФ – аденозинтрифосфорна кислота
- ВЖК – вільні жирні кислоти
- ВПР – вегетативний показник ритму
- ДАНС – діабетична автономна нейропатія серця
- ДКМП – діабетична кардіоміопатія
- ЕКГ – електрокардіографія
- ЕхоКГ – ехокардіографія
- ІМ – інфаркт міокарда
- ІН – індекс напруження
- ІФ – індекс Фултона
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- КІМ – кардіоінтервалометрія
- КП – клітини Пуркіньє
- ЛДГ – лактатдегідрогеназа
- ЛШ – лівий шлуночок
- МЛП – абсолютна маса лівого передсердя
- МЛШ – абсолютна маса лівого шлуночка
- МПП – абсолютна маса правого передсердя
- МПШ – абсолютна маса правого шлуночка
- МШП – міжшлуночкова перегородка
- ОВЛШ – об'єм відтоку лівого шлуночка
- ОВПШ – об'єм відтоку правого шлуночка
- ОПЛШ – об'єм притоку лівого шлуночка
- ОППШ – об'єм притоку правого шлуночка
- ОС – оксидативний стрес
- ПАПР – показник адекватності процесів регуляції

ПВБ – показник вегетативного балансу  
ПГ – пучок Гіса  
ПІ – планіметричний індекс  
ПІЛП – площа ендокардіальної поверхні лівого передсердя  
ПІЛШ – площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка  
ПІПП – площа ендокардіальної поверхні правого передсердя  
ПІПШ – площа ендокардіальної поверхні правого шлуночка  
ПСС – провідна система серця  
РОЛШ – резервний об'єм лівого шлуночка  
РОПШ – резервний об'єм правого шлуночка  
СДГ – сукцинатдегідрогеназа  
СІ – серцевий індекс  
СПВ – синусно-передсердний вузол  
ТПК – токсичні похідні кисню  
ФВ – фракція викиду  
ЦД – цукровий діабет  
ЧМС – чиста маса серця  
ЧСС – частота серцевих скорочень  
цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат  
ШІ – шлуночковий індекс  
АМо – амплітуда моди  
IVRT – час ізоволюметричного розслаблення  
HbA<sub>1c</sub> – гліколізований гемоглобін  
Мо – мода  
V<sub>a</sub> – швидкість пізнього діастолічного наповнення  
V<sub>e</sub> – швидкість раннього діастолічного наповнення  
ΔX – варіаційний розмах

## ВСТУП

Цукровий діабет називають сьогодні неінфекційною епідемією XXI століття [107]. Останнє десятиріччя характеризується драматично прогресуючим ростом кількості хворих цукровим діабетом у всьому світі, в тому числі і в Україні [86]. В Україні зареєстровано понад 1 млн. хворих на цукровий діабет, з них більше 120 тис. страждають цукровим діабетом 1 типу [23, 107]. Прогнозується, що до 2010 року частота захворюваності в Європі перевищить 30 – 50 осіб на 100 тис. населення, а загальна кількість хворих цукровим діабетом на нашій планеті досягне 200 млн. [86]. Актуальність проблеми цукрового діабету зумовлена не лише його поширеністю. Хронічний пожиттєвий перебіг, рання інвалідизація, високий рівень смертності ставлять це захворювання в один ряд з такими катастрофічними недугами, як СНІД та онкологічні захворювання [107].

*Актуальність теми.* Серцево-судинна патологія є найчастішою причиною смерті хворих цукровим діабетом [7, 13]. Результати, отримані в епідеміологічних дослідженнях, свідчать, що цукровий діабет є незалежним чинником ризику порушення функції серця [39].

У 1972 році S. Rubler зі співавторами вперше описали діабетичну кардіоміопатію як патологію міокарда, що не обумовлена артеріальною гіпертензією, коронарною хворобою чи іншою відомою кардіальною патологією [165].

Як показав аналіз публікацій, і надалі проблема діабетичної кардіоміопатії залишається актуальним предметом дослідження науковців [7, 39, 58, 68, 78, 92, 94, 97, 98, 106, 165, 203]. За останні роки сформовано уявлення про основні патогенетичні механізми та морфологічні прояви ураження серця при цукровому діабеті. Із використанням сучасного діагностичного обладнання вивчається клінічна картина діабетичної кардіоміопатії, впроваджуються нові заходи спрямовані на профілактику та лікування діабетичного ураження серця.

Характер кардіальної патології при цукровому діабеті різноманітний, доволі часто її проявом є розвиток аритмічного синдрому [59, 60, 81, 87, 103]. Давно відомі випадки раптової смерті осіб з цукровим діабетом, при відсутності даних, котрі б свідчили про наявність ішемічної хвороби серця, що часто асоційовано з ургентними аритміями [99, 144, 186, 205].

Однак, морфологічні основи та багатофакторні патогенетичні механізми аритмічного синдрому при цукровому діабеті в даний час вивчені недостатньо. Дефіцит ґрунтовних теоретичних досліджень з цих питань зумовлює необхідність більш ширшого розгляду проблеми етіології аритмій і блокад при цукровому діабеті із встановленням їх морфологічного базису, визначенням ролі провідної системи серця у їх генезі з метою розробки ефективних профілактичних та лікувальних заходів. Використання експериментальної моделі захворювання значно розширює можливості дослідника у вивченні окремих аспектів розвитку серцевих аритмій при цукровому діабеті.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.* Дисертаційна робота виконана відповідно до Комплексної програми «Цукровий діабет» (Указ Президента України №545/99 від 21.05.99) та як фрагмент науково-дослідної міжкафедральної теми Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського «Морфофункціональні основи адаптаційних процесів у серцево-судинній і травній системах при артеріальній гіпертензії у великому та малому колах кровообігу при різних коригуючих впливах» (№ державної реєстрації 0104U004522). Автор був співвиконавцем цієї теми, зокрема дослідив ремоделювання серця при експериментальному цукровому діабеті у поєднанні з вторинною артеріальною гіпертензією.

Тема дисертації затверджена Вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 11 від 15 березня 2005 р.) та Проблемною комісією МОЗ і АМН України «Морфологія людини» (протокол № 75 від 30 жовтня 2006 р.).

*Мета дослідження:* встановити особливості морфо-функціональних змін серця і структурних компонентів провідної системи при цукровому діабеті та за наявності порушень серцевого ритму і провідності.

*Завдання дослідження:*

1. Проаналізувати частоту розвитку, структуру і особливості порушень серцевого ритму і провідності у хворих на цукровий діабет 1 типу та при експериментальному цукровому діабеті.

2. Дослідити особливості гістологічних змін у провідній системі серця при серцевих аритміях, зумовлених цукровим діабетом.

3. Оцінити стан адренергічної інервації серця за вмістом біогенних амінів у міокарді та встановити особливості вегетативної регуляції серцевої діяльності щурів при експериментальному цукровому діабеті і вияснити вклад виявлених змін у розвиток серцевих аритмій і блокад.

4. З'ясувати закономірності ремоделювання камер серця при цукровому діабеті залежно від рівня глікемії та за наявності порушень серцевого ритму і провідності.

5. Гістохімічно дослідити метаболізм глікогену й активність сукцинатдегідрогенази у пейсмекерних клітинах при експериментальному цукровому діабеті і встановити вклад виявлених змін у розвиток серцевих аритмій і блокад.

6. З'ясувати ультраструктурні зміни у спеціалізованих кардіоміоцитах за умов змодельованої патології та їх значення у розвитку порушень серцевого ритму і провідності.

*Об'єкт дослідження* — серце при цукровому діабеті 1 типу.

*Предмет дослідження* — особливості адаптаційних процесів в серці та структурах провідної системи при цукровому діабеті, а також за наявності розладів ритму і провідності.

*Методи дослідження.* Морфометричний аналіз масометричних, планіметричних та стереометричних характеристик серця; морфологічне дослідження міокарда і структурної перебудови компонентів провідної



системи серця на світлооптичному рівні; гістохімічне дослідження особливостей метаболізму пейсмерних клітин та стану адренергічної інервації міокарда; електронномікроскопічний – для вивчення ультраструктурної організації спеціалізованих кардіоміоцитів; біохімічний – для визначення рівня глікемії та наявності кетонів у сечі; електрофізіологічний – реєстрація електрокардіограми та визначення прихованої електричної нестабільності міокарда; математичний – математичний аналіз серцевого ритму, кореляційний аналіз та обробка цифрових даних методами варіаційної статистики.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Вперше досліджено клініко-морфологічні паралелі між серцевими аритміями при цукровому діабеті та гістологічними змінами у відповідних структурах провідної системи серця і в оточуючих їх тканинах. Встановлено, відсутність залежності виникнення передсердних розладів ритму від конкретних морфологічних змін з боку синусно-передсердного вузла та оточуючих його тканин. У 81,8 % померлих з цукровим діабетом 1 типу та шлуночковими розладами ритму і провідності встановлені чіткі морфологічні зміни з боку периферичних відділів провідної системи серця та оточуючих тканин.

З'ясовано роль змін регуляції діяльності серця щурів автономною нервовою системою в генезі серцевих аритмій при цукровому діабеті. У тварин з розладами серцевого ритму і провідності при алоксановому цукровому діабеті має місце зменшення парасимпатичних та посилення симпатичних впливів на серце, що може бути одним із патогенетичних механізмів розвитку порушень серцевого ритму і провідності.

Встановлено, що при цукровому діабеті 1 типу у хворих із аритміями спостерігається наростання тиску наповнення лівого шлуночка та дилатація лівих відділів серця. На підставі морфометричного дослідження окремих частин серця експериментальних тварин виявлено, що при алоксановому цукровому діабеті розвивається ексцентрична гіпертрофія міокарда та зниження адаптаційних резервів гемодинаміки, при чому вказані патологічні

прояви поглиблюються з наростанням гіперглікемії та більш виражені у групі тварин з наявністю серцевих аритмій.

Дістало подальшого розвитку дослідження метаболічного профілю пейсмейкерних клітин. За умов змодельованої патології та наявності розладів серцевого ритму і провідності в спеціалізованих кардіоміоцитах синусно-передсердного вузла та клітинах Пуркін'є лівого шлуночка зменшена активність сукцинатдегідрогенази та збільшена кількість глікогену.

Вперше досліджено стан адренергічної інервації міокарда при експериментальному цукровому діабеті за наявності розладів ритму та провідності. Встановлено, що у тварин з експериментальним цукровим діабетом та серцевими аритміями в міокарді у зоні локалізації синусно-передсердного вузла і у субендокардіальних відділах лівого шлуночка зниження щільності розміщення адренергічних структур поєднується з осередковим збільшенням кількості катехоламінів.

Електронномікроскопічно відмічено мозаїчність дистрофічних змін з боку ультраструктур в окремих пейсмейкерних клітинах лівого шлуночка, а саме: чергування інтактних та деструктивно змінених волокон, що також є однією із причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

*Практичне значення отриманих результатів.* Отримані дані поглиблюють та розширюють трактування патогенетичних механізмів ремоделювання серця та його провідної системи при кардіоміопатіях. Вони дозволяють з'ясувати морфологічні еквіваленти серцевих аритмій при даній патології та уточнити патогенетичні ланки розвитку порушень серцевого ритму і провідності при цукровому діабеті. Результати роботи можливо враховувати при розробці заходів, спрямованих на корекцію та попередження розвитку аритмій та блокад при цукровому діабеті. Отримані дані представляють можливість обґрунтувати нові засоби профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету.

Основні положення й наукові розробки дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес і використовуються при проведенні

практичних занять та читанні лекцій на кафедрах анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського; кафедрі нормальної анатомії людини Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського; кафедрі анатомії людини Дніпропетровської державної медичної академії; кафедрі анатомії людини Івано-Франківського державного медичного університету; кафедрі анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету; кафедрі анатомії людини і фізіології Прикарпатського національного університету імені В.Стефаника.

*Особистий внесок здобувача.* Автор самостійно проаналізував й узагальнив основні результати наукових досліджень, які виконані вітчизняними та зарубіжними фахівцями з даної тематики, обґрунтував актуальність та обсяг досліджень. Дисертантом проведена експериментальна частина, узагальнення результатів дослідження, їх статистичний аналіз. Основні положення та висновки дисертаційної роботи сформульовані за участю наукового керівника. Самостійно проведено електрокардіографічне дослідження експериментальних тварин, забір матеріалу для гістологічних, гістохімічних та електронномікроскопічних досліджень. Некропсійний матеріал та супровідна медична документація померлих, які страждали цукровим діабетом 1 типу, проаналізовані на базі Тернопільського обласного патологоанатомічного бюро. Експериментальна частина роботи виконана на базі центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (атестат акредитації – серія КДЛ №001488 від 3.10.2003 р.). Електронномікроскопічне дослідження та мікрофотозйомка здійснено на базі лабораторії електронної мікроскопії кафедри гістології, ембріології та цитології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать: збір і систематизація матеріалу, проведення досліджень, статистична обробка й аналіз результатів, підготовка публікацій до друку.

*Апробація результатів дисертації.* Основні результати дисертаційної роботи оприлюднені на: X, XI Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2006, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки та перспективи внутрішньої медицини» (Тернопіль, 2006); IV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь та перспективи сучасної медичної науки» (Вінниця, 2007); 76 міжвузівській науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2007).

У повному обсязі дисертація доповідалась і схвалена на міжкафедральному засіданні кафедр анатомії людини, патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, гістології та ембріології, фізіології, патологічної фізіології, соціальної медицини, організації та економіки охорони здоров'я з медичною статистикою та історією медицини, внутрішньої медицини з клінічною імунологією та алергологією, загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, травматологією та ортопедією, неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (Тернопіль, 2007).

*Публікації.* За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 4 – у журналах, включених ВАК України до переліку фахових видань, 5 – у матеріалах конференцій та конгресів.

## РОЗДІЛ 1

### ДІАБЕТИЧНЕ СЕРЦЕ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Патоморфогенез діабетичного серця

Патологія серцево-судинної системи займає провідне місце в структурі ураження всіх органів і систем при цукровому діабеті (ЦД). Вона також є найбільш частою причиною смерті хворих на ЦД [68]. Так, наприклад, ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на ЦД збільшується більше ніж удвічі, а частота інфаркту міокарда (ІМ) у 3 – 5 разів вища ніж у популяції в цілому. При цьому смертність хворих на ЦД 2 типу від ІХС та ІМ в 2 – 4 рази перевищує відповідний показник серед загальної кількості хворих [7]. Окрім ІХС при ЦД часто спостерігаються й інші прояви ураження серцево-судинної системи: серцева недостатність, порушення мозкового кровообігу, аритмії, артеріальна гіпертензія, атеросклероз. Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що близько 20 % з числа усіх хворих з серцевою недостатністю, це хворі на ЦД і вони відносяться до найбільш важкої групи хворих із серцевою недостатністю [42].

Безсумнівно, що провідне місце серед змін з боку серцево-судинної системи у хворих на ЦД займає патологія серця. Згідно із сучасними уявленнями, в патогенезі ураження серця при ЦД домінуючими є чотири основних механізми [7, 51, 58, 62, 165, 184]:

- структурні зміни позаклітинного матриксу та кардіоміоцитів;
- зниження кровопостачання міокарду внаслідок діабетичної мікроангіопатії;
- діабетична автономна невропатія серця;
- первинне порушення метаболізму кардіоміоцитів внаслідок розладів усіх видів обміну;

Структурні зміни позаклітинного матриксу та кардіоміоцитів при діабетичній кардіоміопатії (ДКМП) були виявлені у багатьох клінічних та експериментальних морфологічних дослідженнях [153, 154, 159, 174, 189,

193, 194, 195]. Ці зміни представлені міокардіальним фіброзом та гіпертрофією кардіоміоцитів. Головною причиною розвитку міокардіального фіброзу є смерть кардіоміоцитів, яка обумовлена апоптозом, некрозом або їх поєднанням.

Апоптоз – генетично активно контрольований процес, який видаляє небажані або пошкоджені клітини, тоді як некроз – руйнування кардіоміоцита внаслідок його біохімічного пошкодження [203]. Ці дві різні форми смерті клітин викликають також і різні наслідки. Апоптоз не спричиняє рубцювання чи суттєвого внутрітканинного накопичення колагену [151]. Некроз кардіоміоцитів веде до розширення міжклітинних просторів і посиленого колагенуутворення [127, 161], внаслідок заміщення фіброзом некротизованих кардіоміоцитів та клітинної проліферації сполучної тканини [202]. У діабетичному серці було ідентифіковано як апоптоз, так і некроз [148]. Посилення оксидативного стресу внаслідок гіперглікемії викликає патологічну генну експресію, порушення сигнальної трансдукції, що активує процес запрограмованої смерті міокардіальних клітин або апоптоз. Результати дослідження *in vivo* показали, що хронічна гіперглікемія, зумовлюючи надмірну генерацію реактивних різновидів кисню, безпосередньо стимулює апоптоз і некроз кардіоміоцитів [134]. Однак, при культивуванні кардіоміоцитів протягом трьох днів в середовищі з вмістом глюкози 25 ммоль, спостерігались менш виражені, спровоковані гіпоксією, апоптоз і некроз ніж у середовищі з вмістом глюкози 5 ммоль. Це свідчить про те, що додавання глюкози сприяє стійкості кардіоміоцитів до спровокованих гіпоксією апоптозу і некрозу [185].

У дослідженні *in vivo* на щурах із стрептозотоциновим діабетом виявлено інтракардіальне збільшення рівнів ангіотензину II і рецепторів до нього. У цих тварин динаміка кількості ангіотензину II, фракції ангіотензин II-чутливих клітин і числа клітинних рецепторів до ангіотензину II корелювала із наростанням ознак клітинної смерті [146]. Встановлено, що зміни концентрації ангіотензину II і рецепторів до ангіотензину II в

діабетичних серцях є локальними і незалежними від ренін-ангіотензинової системи загального кровотоку [131, 188]. Активація локальної ренін-ангіотензинової системи при діабеті поглиблює окислювальні пошкодження, активізуючи апоптоз і некроз кардіоміоцитів [148]. Збільшення рівня ангіотензину II чи густини рецепторів до ангіотензину II посилює ефект ангіотензину II. Яким би не був механізм, ангіотензин II має дозозалежні ефекти на продукцію колагену фібробластами серця дорослих щурів [162].

Нагромадження колагену в міокарді при ЦД частково зумовлене сповільненням його деградації, внаслідок глікозилування залишків лізину на колагені [203]. Встановлено, що обумовлена гіперглікемією активація ендотелінової системи в серці також відіграє важливу роль у розвитку міокардіального фіброзу [137].

Локальні ефекти ангіотензину II модулюються функцією IGF-I (інсуліноподібний фактор росту), одним із ключових факторів росту і функціонування серця. Ангіотензин II і IGF-I синтезуються кардіоміоцитами і чинять плеiotропні ефекти автокринно-паракринним способом. І апоптоз, і рівень ангіотензину II зменшуються під впливом IGF-I, а при цукровому діабеті має місце зниження синтезу IGF-I [203].

Ефекти ангіотензину II можуть бути також посилені синтезом і виходом TGF- $\beta_1$  (трансформуючий фактор росту) з кардіальних фібробластів [135, 160]. Трансформуючий фактор росту відіграє ключову роль в органному морфогенезі, розвитку, регуляції росту, клітинній диференціації, генній експресії і ремоделюванні тканин. Стимульований метаболічними розладами, TGF- $\beta_1$  також бере участь у розвитку ДКМП. В серці щурів, TGF- $\beta_1$  збільшує формування фіброзної тканини шляхом надмірної експресії колагену під час регенерації тканини, зв'язуючись з TGF- $\beta_1$ -рецептором II типу. При ЦД у щурів цей цитокін може брати участь у розвитку міокардіального фіброзу через стимуляцію синтезу позаклітинного матриксу [170].

Фіброз при ДКМП описується, як фіброз заміщення, викликаний фокальним некрозом кардіоміоцитів [130, 133] і посиленним інтерстиціальним фіброзом, частково внаслідок реакції клітин строми на патологічні впливи [202].

Гістологічне дослідження біопсійного матеріалу при ЦД показало, що гіпертрофія кардіоміоцитів та інтерстиціальний фіброз міокарда виявляються вже при помірному ЦД [176].

Важливу роль у формуванні ДКМП багато авторів відводять специфічним діабетичним змінам дрібних судин серця у вигляді мікроангіопатії [12, 51, 94]. На думку провідних діабетологів [61] розвитку мікроангіопатії при ЦД сприяють наступні фактори: генетичні дефекти судинної стінки, метаболічні порушення, гормональний дисбаланс, зміни в системі гемостазу, гіпоксія тканин.

Відомо, що у розвитку ЦД взагалі, та формуванні тяжких варіантів його перебігу з раннім розвитком судинних ускладнень, значну роль відіграє індивідуальна комбінація генів головного комплексу гістосумісності II класу, локалізованих на 6-й хромосомі і приналежних до системи лейкоцитарних антигенів людини (HLA). Мікроциркуляторні порушення частіше усього поєднуються із гаплотипами DR<sub>3</sub>DR<sub>4</sub>, DR<sub>2</sub>DR<sub>3</sub>, DR<sub>2</sub>DR<sub>5</sub> [88]. Підтвердженням генетичної зумовленості мікроангіопатій є також той факт, що їх ознаки можуть виявляти в періоди предіабету, латентного перебігу ЦД та у перші тижні і місяці після маніфестації захворювання [15]. Проте, у 10 – 20 % хворих на ЦД мікроангіопатії не встановлені навіть через 30 – 40 років перебігу захворювання. Існує думка, що якщо немає спадкової схильності до ураження судин, то діабет їх не викликає [91, 122].

Серед метаболічних порушень основну роль в розвитку мікроангіопатій відводять хронічній гіперглікемії та каскаду пов'язаних з нею розладів обміну речовин. Хронічна гіперглікемія ініціює розвиток змін в судинній стінці за допомогою декількох механізмів: через активацію



поліолового шляху метаболізму глюкози, глікозилювання різноманітних білків, окисного стресу [14, 15, 16].

Активізація поліолового шунта розщеплення глюкози в ендотелії та базальній мембрані веде до накопичення сорбітолу та фруктози в судинній стінці, порушує осмотичний баланс і веде до набряку стінки. Це супроводжується, по-перше, порушенням бар'єрної та ендокринної функції ендотелію, по-друге, звуженням просвіту капілярів із зменшенням площі їх поверхні і, по-третє, розвитком дегенеративно-склеротичних змін мікросудин [65].

Хронічна гіперглікемія також відповідає за розвиток процесів вираженого глікозилювання білків та інших компонентів судинної стінки і крові. Глікозилювання, тобто неферментативне електрохімічне зв'язування глюкози з різноманітними субстанціями, порушує функціональні, структурні і антигенні характеристики як судинної стінки в цілому, так і її окремих компонентів, неблагоприємно впливаючи на проникність і міцність та індукуючи імунопатологічні реакції в стінці судин. Встановлено, що глікозилювання є неухильно прогресуючим процесом і веде до утворення незворотніх в хімічних реакціях сполук, які отримали назву кінцевих продуктів гліколізування [65]. Гліколізування протеїнів викликає їх структурні та функціональні зміни, які, з одного боку, стосуються порушень в самій судинній стінці та у навколишніх тканинах, а з іншого – змінюється структура самої мембрани: вона стовщується, зменшується її еластичність. Ці зміни, в свою чергу, супроводжуються порушенням тонуусу і структури судин мікроциркуляторного русла, розладами судинної проникності та резистентності, порушенням реологічних властивостей крові [7].

Важливе місце серед патогенетичних ланок розвитку мікроангіопатії займає оксидативний стрес (ОС) [14]. Оксидативний стрес – це стан, який характеризується підвищеною активністю токсичних похідних кисню внаслідок порушення рівноваги між їх продукцією та усуненням. При ЦД внаслідок недостатності інсуліну та хронічної гіперглікемії відбувається

надмірна генерація токсичних похідних кисню і зниження ефективності системи антиоксидантів. Оксидативний стрес при ЦД сприяє дисфункції та деструкції ендотелію судин, веде до розладів релаксації судин та тканинної перфузії, розвитку гіпоксії, цитотоксичності, що зумовлює порушення функції різних органів і тканин.

Гормональний дисбаланс, тобто притаманне ЦД порушення секреції та дії інсуліну і контрінсулярних гормонів, має не тільки опосередковане значення в патогенезі діабетичної мікроангіопатії. Хоча дефіцит інсуліну і відносний чи абсолютний надлишок контрінсулярних гормонів визначає порушення вуглеводного, ліпідного, білкового та водно-електролітного обміну, що веде до пошкодження судинної стінки, деякі контрінсулярні гормони при ЦД справляють пряму пошкоджуючу дію на судини. Наприклад, соматотропний гормон активізує поліоловий шунт утилізації глюкози в судинній стінці, катехоламіни викликають стійкий вазоспазм та посилюють тромбогенну активність крові, гіперкортизолемія через катаболізм білків веде до пошкодження ендотелію та інших шарів судинної стінки [65].

Порушення гемостазу при ЦД носять комплексний характер, захоплюючи як тромбоцитарно-судинну так і коагуляційну (плазмову) ланки. Посилюється агрегаційна активність тромбоцитів і сладжування еритроцитів, знижується антиагрегаційний потенціал ендотелію, антикоагулянтна та фібринолітична активність крові. Основну роль в патогенезі коагулопатичного синдрому відіграють два механізми: гормонально-метаболічні порушення та дисфункція ендотелію [65].

Гіперкатехоламінемія супроводжується стимуляцією агрегації тромбоцитів, синтезу тромбіну, фібриногену та інших коагулогенних субстанцій. Гіперглікемія та диспротеїнемія підвищують агрегаційну здатність тромбоцитів і еритроцитів. Поліоловий набряк еритроцитів зумовлює порушення еластичності їх оболонки внаслідок чого вони втрачають здатність деформуватися і проходити через капіляри, просвіт яких

значно менший від діаметру еритроцита [65]. Гіперліпідемія і дисліпопротеїдемія погіршують реологічні властивості крові, що веде до сповільнення кровотоку та появи сладж-феномену еритроцитів [65].

Різноманітними дослідженнями показано, що ЦД супроводжується дисфункцією ендотелію судин і останній втрачає здатність до адекватного синтезу вазодилітаторів. Разом із зниженням концентрації вазодилітаторів відмічається достовірне збільшення рівня вазоконстрикторів та прокоагулянтів [22]. Порушення функції судинного ендотелію супроводжується змінами в концентрації ендотелінів, фактора Віллібранда, тканинного активатора плазіногену та NO, котрі є потужними вазодилітаторами. Показано, що при маніфестації ЦД 1 типу виявляється прискорення кровотоку, яке обумовлене посиленням вивільнення NO у відповідь на гіперглікемію [15]. Однак тривала гіперглікемія, стимулюючи поліоловий шлях обміну глюкози, призводить до виснаження запасів глутатіону та NADPH в ендотеліальних клітинах. Останній є облігатним кофактором як ендотеліальної NO-синтетази, так і глутатіону, котрий має потужні антиоксидантні властивості. Хронічна гіперглікемія сприяє збільшенню активності діацилгліцерину та протеїнкінази C, котрі інгібуючи ендотеліальну NO-синтетазу, також знижують утворення NO. Внаслідок тривалої гіперглікемії збільшується кількість кінцевих продуктів глікозилювання, що знижує доступність або пригнічує активність NO і є ще одним додатковим фактором порушення функції ендотелію [15].

Важливим патогенетичним моментом розвитку мікроангіопатії при ЦД є також гіпоксія тканин. Вона зумовлена гіпоксемією внаслідок утворення глікозилюваного гемоглобіну, погіршенням дифузії газу та зниженням перфузії тканин. В свою чергу гемореологічні порушення погіршують дифузю кисню на ділянці мембрана еритроцита – плазма – стінка капіляра – тканина і призводять до тканинної гіпоксії, яка також відіграє важливу роль у розвитку мікроангіопатії [34].

Дослідженнями проведеними в останні роки показано, що у формуванні діабетичої мікроангіопатії беруть участь не тільки перераховані вище механізми (хоча вони є провідними), але й імунні порушення, перш за все імунокомплексні, які розвиваються швидше за все вторинно. В склад циркулюючих імунних комплексів, які пошкоджують судинну стінку входять IgG (антитіло),  $\beta$ -ліпопротеїди (антиген) і комплемент [89]. Глікозильовані білки (альбумін, IgG, колаген та ін.) внаслідок зміни своєї структури стають аутоантигенами, нагромаджуються в судинній стінці і викликають аутоімунні реакції. Виникає також аутоагресія на ліпопротеїни дуже низької щільності, змінені під впливом перекисного окислення ліпідів [48].

Діабетична мікроангіопатія має типову патоморфологічну картину: стовщення базальної мембрани капілярів, проліферація ендотелію і відкладання в стінці судин глікопротеїдних ШИК-позитивних речовин. Патогномонічним для мікроангіопатій є зменшення числа або повне зникнення перицитів (муральних клітин, або клітин мезангіума). Цим клітинах приписують здатність регулювати тонус судин і товщину базальної мембрани. Зміни ендотелію кровоносних капілярів полягають в набряку ендотеліоцитів із зниженням кількості органел і піноцитозних пухирців; збільшується кількість цитоплазматичних виростів ендотелію і мікроворсин, що виступають в просвіт капіляра і перешкоджають кровотоку. Деякі капіляри повністю виключені із гемомікроциркуляції в зв'язку з obturaцією просвіту. В результаті цього число функціонуючих капілярів зменшується, що веде до порушення мікроциркуляції та ішемії [44].

При мікроскопічному дослідженні міокарда хворих на ЦД відмічаються фокальне викривлення, спіралізація, незвичайне випрямлення капілярів, кістозне або мішкоподібне розширення їх просвіту з утворенням мікроаневризм, зменшення або зникнення анастомозів між ними, запусніння частини капілярів [62].

Діабетична кардіоміопатія формується також внаслідок змін нервової регуляції діяльності серця. Основними патогенетичними механізмами

розвитку діабетичної автономної невропатії серця (ДАНС) є: активація поліолового шляху обміну глюкози з нагромадженням осмотично активного сорбітолу та фруктози в клітинах Шванна і лейкоцитах, що супроводжується їх набуханням, набряком, з подальшим розвитком дегенерації і сегментарної демієлінізації і/або аксонопатії [92, 93]; внаслідок посилення активності сорбітолового шляху обміну глюкози виникає недостатність міоїнозитулу, а призначення інсуліну та включення в раціон міоїнозитулу тваринам з експериментальним ЦД покращує швидкість проведення імпульсу [92, 93]; хронічна гіперглікемія посилює неферментативне глікозилювання білків, включаючи білки периферійних нервів, зокрема тубулін, що призводить до структурно-метаболических змін в нервах та порушення їх функції [132]. В останній час особлива увага у патогенезі ураження нервів при ЦД приділяється аутоімунним механізмам, зокрема, підтверджено наявність у хворих на ЦД 1 типу органоспецифічних та комплементфіксуючих аутоантитіл до антигенів мозкового шару наднирників та гангліїв симпатичної нервової системи, виявлені антитіла до негативно заряджених фосфоліпідів, які є складовою частиною мембран нервових клітин [173, 187]. Цукровий діабет супроводжується порушенням метаболізму ряду водо- і жиророзчинних вітамінів, а як відомо, недостатність вітамінів групи В також може сприяти розвитку нейропатії [180, 187]. Важливу роль у розвитку ДАНС відіграють розлади мікроциркуляції внаслідок ураження *vasa nervorum*, як прояв генералізованої мікроангіопатії, що проявляється стовщенням стінки ендоневральних капілярів, зменшенням просвіту епіневральних артеріол, розширенням вен, наявністю виражених артеріовенозних анастомозів та веде до незадовільного кровопостачання з розвитком гіпоксичних змін у нервових стовбурах [180, 182]. Оксидативний стрес сприяє дисфункції ендотелію, що в свою чергу призводить до вазоконстрикції та розвитку артеріо-венозного шунтування. Наступним етапом є зменшення кровоплину в капілярах і насичення ендоневральної тканини киснем, що призводить до стовщення базальної мембрани. Це

сприяє реперфузійній ішемії і, що найголовніше, дисфункції нервів із пригніченням проведення імпульсу по нервових волокнах та здатності до регенерації. Оксидативний стрес, реперфузійна ішемія, та дисфункція нервів розглядаються як основні причини пошкодження структури і функції аксонів, клітин Шванна та розвитку діабетичної автономної невропатії [136, 163].

При діабетичній автономній невропатії серця у паравертебральних та превертебральних симпатичних гангліях знаходять слідуючі морфологічні зміни: сегментарна демієлінізація, дегенерація аксонів і сполучних нервів; виявляють великі вакуолі у цитоплазмі клітин симпатичних гангліїв, гігантські нейрони, які знаходяться у різних стадіях дегенерації, набухання дендритів [26, 27].

Faerman і співавтори [145] у померлих, які хворіли на ЦД досліджували вегетативні волокна, які інervують серцевий м'яз. Виявлено потовщення, фрагментацію, гіпераргентофілію та зменшення нервових волокон, а також зниження активності холінестерази. Біохімічне вивчення нервового мієліну у хворих діабетом, а також в експерименті у щурів з алоксановим діабетом свідчить про зменшення концентрації жиру та його зміни. У експериментальних тварин була знижена ацетилтіокіназна активність, яка необхідна для синтезу жирних кислот із ацетату в мієліні.

На сучасному етапі для об'єктивного відображення виникнення та прогресування ДАНС використовують спектральний та статистичний аналіз варіабельності серцевого ритму [30, 106, 149, 205]. Дослідженнями, проведеними під керівництвом М.І.Балаболкіна, виявлено прогресуюче підвищення тонузу симпатичного та зниження тонузу парасимпатичного відділів автономної системи серця із збільшенням тривалості ЦД [17]. Підвищення тонузу симпатичної нервової системи призводить до збільшення концентрації катехоламінів у плазмі крові, що за механізмом зворотнього зв'язку, знижує кількість  $\beta$ -адренорецепторів і їх афінність, сприяючи розвитку дефектів в утворенні цАМФ в рецепторі, з наступним зниженням адренергічного впливу на міокард. Крім того, підвищені концентрації

катехоламінів викликають збільшення активності ферментів, які беруть участь в їх окисненні, і таким чином сприяють надлишковому утворенню вільних радикалів та адренохромів, які пошкоджують кардіоміоцити [7].

Одним із патофізіологічних механізмів розвитку порушень серцевого ритму може бути дисбаланс АНС. Посилення впливів симпатичної нервової системи на серце внаслідок активації повільних кальцієвих каналів веде до збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, в результаті чого можуть виникати розлади серцевого ритму через механізми тригерної активності. Встановленим є факт переважання впливів симпатичного відділу АНС на серцеву діяльність у хворих з ідіопатичними шлуночковими розладами серцевого ритму [64].

У 70–80-их роках ХХ століття вважалось, що на стан серцево-судинної системи значний вплив можуть справляти лише крайні прояви розладів метаболізму при гіпо- чи гіперглікемічних прекоматозних і коматозних станах. В інших випадках порушенню обміну речовин при ЦД відводили роль другорядного чинника у розвитку серцево-судинних ускладнень. У кінці ХХ століття на основі експериментальних і клінічних спостережень встановлена можливість розвитку значних морфологічних змін у міокарді та виражених розладів центральної гемодинаміки внаслідок первинних діабетичних порушень метаболізму в серцевому м'язі [51, 97].

При ЦД внаслідок нестачі інсуліну порушуються усі види обміну речовин в організмі: вуглеводний, жировий, білковий, що безсумнівно призводить до зміни енергетичного гомеостазу [39, 117]. Первинною ланкою у ланцюзі патологічних метаболічних змін при ЦД 1 та 2 типів є порушення транспорту глюкози в інсулінзалежних тканинах з відповідним підвищенням її вмісту у крові. Захоплення глюкози клітиною визначається трьома послідовними кроками: а) доставка глюкози до мембрани; б) транспорт через мембрану; в) внутрішньоклітинне фосфорилування з утворенням глюкозо-6-фосфату.

Транспорт глюкози через мембрану здійснюється виключно за участю переносників. У серці ідентифіковані переносники Glut-1 та Glut-4. Найбільше значення в інсулінзалежному транспорті глюкози належить саме Glut-4. У серці щурів під впливом інсуліну вміст Glut-4 у мембранах кардіоміоцитів зростає вдвічі, а вміст Glut-1 збільшується лише на 40 % [143, 147]. При дефіциті інсуліну вміст білків переносників Glut-1, Glut-4 та їх мРНК знижений як в скелетних м'язах, так і в міокарді на 50 – 70 % [140, 141]. Можливо, зниження кількості транспортерів глюкози є адаптаційною реакцією до гіперглікемічних умов функціонування [39].

Після транспортування глюкози в клітину за допомогою транспортерів векторність її потоку забезпечується фосфорилуванням в гексокіназній реакції. Фосфорилування глюкози є ключовим кроком, що визначає як швидкість її гліколітичної деградації, так і глікогеногенезу [39]. Зниження фосфорилування, можливо, є наслідком посилення окислення вільних жирних кислот (ВЖК), підвищення рівня яких у плазмі при ЦД призводить до того, що серце використовує переважно цей енергетичний субстрат. Підвищена доступність ВЖК сприяє активації циклу трикарбонових кислот, що веде до збільшення концентрації цитрату. Цитрат інгібує фосфофруктокіназу, знижуючи швидкість гліколізу. Зниження субстратного потоку шляхом гліколізу зумовлює підвищення тканинного рівня глюкозо-6-фосфату, котрий активує глікогенсинтетазу та інгібує глікогенфосфорилазу. Таким чином, незначна кількість глюкози, яка потрапила в клітину відхиляється на шлях синтезу глікогену [97]. Існує думка, що накопичення глікогену в кардіоміоцитах при діабеті може бути однією з причин порушення провідності в серці [39].

Зниження швидкості піруватдегідрогеназної реакції, являє собою ще одну метаболічну складову патогенезу уражень серця у хворих на ЦД. Саме ця реакція визначає значною мірою, швидкість перебігу гліколізу. Інгібування гліколізу, як на початку ланцюга реакцій – на рівні фосфофруктокінази, так і наприкінці – на рівні піруватдегідрогенази,



супроводжується структурними змінами міокарда. Виникає гіпертрофія кардіоміоцитів, фіброз [142]. При порушенні сполучення гліколізу з циклом трикарбонових кислот відбувається накопичення протонів, які стимулюють  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  обмін, що в подальшому активує  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обмін і веде до перевантаження кардіоміоцитів кальцієм та реперфузійним пошкодженням [39].

За нормальних умов енергія, яка необхідна для діяльності серця, утворюється в результаті окислення ліпідів, і лише 20 – 40 % необхідної енергії утворюється внаслідок метаболізму субстратів вуглеводного обміну [94]. Однак окислення глюкози відіграє важливу роль в підтриманні функціональної активності кардіоміоцита:

а) АТФ, яка утворюється в результаті гліколізу використовується переважно для забезпечення активного іонного транспорту; по цій причині зниження швидкості гліколізу і виникаючий при цьому дефіцит АТФ, веде до пошкодження мембранних структур клітини;

б) ефективна робота піруватдегідрогеназного комплексу перешкоджає накопиченню в клітині продуктів гідролізу (в першу чергу – молочної кислоти, яка викликає лактатацидоз);

б) для окислення жирних кислот потрібно більше кисню, ніж для окислення глюкози, внаслідок чого при ЦД підвищується потреба міокарду в кисні, збільшується розхід кисню на вироблення однієї молекули АТФ [7].

Отже, зниження окислення глюкози в серці при ЦД веде до порушення цілісності клітинних мембран кардіоміоцитів, накопиченню лактату і підвищенні потреби міокарду в кисні, що в кінцевому результаті зумовлює розвиток серцевої недостатності.

При ЦД знижується швидкість фосфорилування глюкози, сповільнюється гліколіз, зменшується кількість пірувату і основним енергетичним джерелом стає  $\beta$ -окислення жирних кислот [4]. Відомо, що при ЦД спостерігається збільшення рівня ВЖК в крові за рахунок активації

ліполізу в жировій тканині. Це спричинено випадінням інгібуючої дії інсуліну на процес ліполізу в адипоцитах жирової тканини, а також адренергічною стимуляцією ліполізу під впливом підвищеного рівня катехоламінів [97]. Підвищення окислення ВЖК ендогенного та екзогенного походження є одним із характерних метаболічних порушень при ЦД. Накопичення в цитозолі та плазмі ВЖК і проміжних продуктів їх окислення (ацилКоА, ацилкарнітин) порушують функцію міокардіальної клітини [97]. Надлишок ВЖК призводить до розвитку таких небажаних електрофізіологічних, біохімічних і механічних ефектів, як підвищення проникності ендотелію, посилення синтезу тригліцеридів в тканинах, підвищення потреби міокарда в кисні, інгібування активності важливих ферментативних систем: Са-АТФ-ази саркоплазматичного ретикулуму, Na/K-АТФ-ази, Na/Ca-обміну, зниження концентрації АТФ в міокарді, зміни в роботі потенціал-залежних кальцієвих каналів, підвищення чутливості серця до катехоламінів як в контролі, так і при ЦД, збільшення ризику виникнення аритмій [4, 97, 123].

Перераховані ефекти спричинюють збільшення запасів внутрішньоклітинного кальцію, порушенню загальної Са-реактивності кардіоміоцитів, перевантаженню мітохондрій катіонами кальцію і загибель клітин з розвитком дисфункції міокарда, що зумовлює розвиток скоротливої недостатності [3, 97, 175].

Порушення вуглеводного та жирового обміну обумовлюють значне зниження процесів енергоутворення у міокарді та спричинюють енергодефіцит. Загальноприйнятим маркером інтенсивності клітинних енергетичних реакцій є сукцинатдегідрогеназа (СДГ), яка адекватно відображає метаболічний статус кардіоміоцитів. СДГ один із ключових ферментів циклу Кребса, а її активність є індикатором аеробних процесів у клітині. При ЦД 1 типу виявлено зниження активності СДГ, що є фактором ризику розвитку кардіоміопатії [6].

Багатьма дослідженнями показано, що при ЦД пошкоджуються різноманітні білки, що супроводжується порушенням їх функції. У кардіоміоцитах міститься велика кількість білкових структур (рецептори, мембранні канали, ферментні системи та ін.) і, вірогідно, вони також пошкоджуються при діабетичному порушенні метаболізму. Оскільки ці структури відіграють важливу роль у забезпеченні нормальної електромеханічної діяльності кардіоміоцита, то їх пошкодження відбивається на функціональному стані міокарда [58]. У експериментальних дослідженнях встановлено, що інсулінова недостатність при ЦД супроводжується пригніченням синтезу білка в міокарді, що веде до порушення механізмів скорочення і розслаблення серцевого м'язу [51].

Із первинними порушеннями метаболізму пов'язують певні структурні зміни в міокарді: нагромадження глікопротеїдів в інтерстиціальному просторі, підвищення вмісту внутрішньоклітинних ліпідів, збільшення кількості плеоморфних мітохондрій в кардіоміоцитах [51].

Слід зазначити, що на даний час залишається доволі дискусійним питання стосовно ролі атеросклерозу коронарних судин у розвитку ДКМП. Цукровий діабет і атеросклероз є інтегративно пов'язаними захворюваннями з порушеним вуглеводним, ліпідним обміном і супроводжуються гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, а також зниженням вмісту ліпопротеїдів високої щільності [54]. Виділяють наступні особливості атеросклерозу при ЦД: ранній розвиток, більша розповсюдженість, тяжчий перебіг. Частота атеросклерозу при ЦД в першу чергу обумовлена змінами ліпідного обміну, особливо співвідношенням холестерину з фракціями ліпопротеїдів різної щільності, активізацією перекисного окислення ліпідів, підвищенням вмісту дієнових кон'югат, порушенням функції ендотелію та тромбоцитів, зміною адгезивних властивостей останніх [43].

У останні роки велику увагу приділяють такому фактору патогенезу атеросклерозу, як дисфункція ендотелію, який є ключовою структурою, що

підтримує баланс між вазодилатацією і вазоконстрикцією, тромборезистентністю. Дисфункція ендотелію обумовлена порушенням синтезу і біологічної активності основного вазодилатора, який виділяється клітинами ендотелію – оксиду азоту (NO). Розвиток атеросклеротичного процесу співвідноситься із зниженням активності NO, обумовленим посиленням його руйнуванням [54]. При цьому знайдено агент руйнуючий NO – аніон супероксиду, утворення якого збільшується внаслідок оксидативного стресу при недостатності інсуліну та хронічній гіперглікемії. Важливе значення у виникненні ендотеліальної дисфункції мікроциркуляторного русла міокарда відіграє дисбаланс між простагліцином (PGI<sub>2</sub>), який синтезується ендотеліоцитами коронарних судин і проявляє вазодилаторну та антиагрегантну дію і простагландином тромбоцитарного походження – тромбоксаном A<sub>2</sub>, що має виражений судинно-звужувальний та проагрегантний вплив. Від співвідношення цих простагландинів значною мірою залежить функціональний стан тромбоцитів, кількість перфузованих капілярів та об'єм функціонуючого кровоносного русла міокарда, а отже і стан мікроциркуляції в цілому [63]. Дисфункція ендотелію також включає в себе прискорене злучення ендотелію, ослаблення міжклітинних з'єднань, порушення експресії і утворення глікопротеїдів адгезії на ендотеліоцитах, що сприяє прикріпленню лейкоцитів та моноцитів та їх міграції через ендотелій. Крім цього, гіперглікемія затримує реплікацію ендотеліоцитів і сприяє загибелі клітин шляхом посилення окисних процесів. У той же час неферментативне приєднання глюкози до білків змінює структуру аполіпропротеїда В, який є медіатором захоплення ліпопротеїдів низької щільності рецепторами. В результаті окислені ліпопротеїди низької щільності розпізнаються рецепторами на макрофагах та інтенсивно ними поглинаються, перетворюючись в атерогенні “пінисті клітини”, які складають основний компонент жирових смужок в ранній стадії атеросклерозу [2, 54, 95].

Таким чином, вплив гіперглікемії на атерогенез в судинній стінці реалізується через розвиток генералізованої дисфункції ендотелію судин і посилення оксидативного стресу [197].

У хворих на ЦД уже на ранніх стадіях захворювання відмічаються гемореологічні розлади, які також сприяють розвитку атеросклерозу, шляхом впливу на процес тромбоутворення. Як наслідок, посилюється здатність тромбоцитів до агрегації, підвищуються концентрації прокоагулянтів у крові, знижується фібриноліз, зменшуються концентрації і активність антитромботичних факторів, підвищується синтез і активність інгібітора активатора тканинного плазміногену-1 [7]. Така підвищена внутрішньосудинна активація тромбоцитів і знижена антиагрегаційна активність стінки судин призводять до порушення мікроциркуляції і сприяють формуванню атеросклеротичної бляшки [66, 167].

Так як реалізація всіх вище перерахованих патогенетичних механізмів здійснюється на клітинному та субклітинному рівні, то у вивченні розвитку змін з боку серцевого м'язу при ЦД важливу роль відіграє електронна мікроскопія. Електронномікроскопічні дослідження дозволяють реєструвати зміни не тільки на клітинному рівні, але й тонку перебудову субмікроскопічних структур, котрі відбивають навіть мінімальні порушення метаболічної і функціональної активності міокарда під час формування і розвитку патологічного процесу [71].

При дослідженні міокарда лівого шлуночка щурів з експериментальним ЦД вже через два тижні після моделювання патологічного процесу визначаються чіткі субмікроскопічні зміни, які в цілому носять локалізований характер. У навколоядерній зоні скоротливих клітин спостерігаються нерівномірне розширення перинуклеарних цистерн, вакуолізація елементів саркоплазматичної сітки, комплексу Гольджі, просвітлення матриксу мітохондрій і локальне руйнування їхніх крист. У міофібрилярній зоні вияляється виразне потовщення та розшарування скоротливих елементів. Змінена також структура інших органел, які

розташовані між міофібрилами. У мітохондріях, які забезпечують енергією процеси розслаблення та скорочення міофібрил, спостерігається просвітлення матриксу та руйнування основної маси крист. Елементи саркоплазматичної сітки розширені, часом вакуолізовані [19].

У компонентах судинної стінки виявляються ознаки порушення судинної проникності за рахунок ослаблення міжендотеліальних контактів, стоншення базальних мембран. Відмічається набряк перикапілярного простору та наявні еритродіapedезні крововиливи і лімфоїдна інфільтрація. У набряклому перикапілярному просторі виявляються неправильної форми депозити, заповнені аморфним вмістом, що, вірогідно, пов'язано із початковим етапом формування ангіопатій [19].

За умов тривалого ЦД (2 – 6 міс.) спостерігається чітко виражене прогресування деструктивних процесів у клітинах. Частина кардіоміоцитів набряклі, інші, навпаки, осміофільні з ознаками контрактури м'язевих волокон. Найчіткіше деструктивні процеси виражені в набряклих кардіоміоцитах, особливо в скоротливій системі, і характеризуються різким стоншенням і розшаруванням міофібрил, а також пошкодженням міжклітинних контактів, особливо вставних дисків. У ядрах кардіоміоцитів визначаються ознаки вакуолеподібної дегенерації, в каналцях саркоплазматичної сітки виявляються відкладання кальцію. З'являються гігантські мітохондрії, які, можливо, утворюються внаслідок злиття кількох органел. Крім того, у клітинах підвищений вміст ліпідних крапель, а в саркоплазмі, особливо навколо мітохондрій, у великих кількостях виявляються гранули глікогену [19].

Зміни деструктивного характеру поглиблюються також і в ендотеліоцитах капілярів. Частина ендотеліальних клітин перебуває в стадії набряку, що зумовлює їх вибухання в просвіт судин, інші ендотеліоцити різко осміофільні, з чіткими ознаками десквамації. Базальні мембрани капілярів стовщуються, фібротизуються. У просвіті судин визначаються

еритроцитарні складжі, а в перикапілярному та міжклітинному просторі – лімфоцити і макрофаги [19].

При дослідженні ендоміокардіальних біопсій хворих на ЦД був виявлений цілий комплекс ультраструктурних змін з боку кардіоміоцитів. Спостерігалась нерівномірна гіпертрофія кардіоміоцитів, разом з тим відмічались поодинокі атрофовані клітини. Ядра кардіоміоцитів мали неправильну форму з маргінацією хроматину по периферії, вміщували крупні ядерця. Мітохондрії кардіоміоцита мали електронно-щільний матрикс, збережені кристи, але були дрібних розмірів, констатовано наявність поліморфного мікромітохондріозу. Канальці саркоплазматичного ретикулуму у більшості кардіоміоцитів були розширені, а у напівтонких зрізах і при малих збільшеннях електронного мікроскопа мали вигляд “з’їджених міллю”. У частині кардіоміоцитів, у навколоядерній зоні і між міофібрилами зустрічався гіперплазований пластинчастий комплекс (Гольджи) і не типові для кардіоміоцитів шлуночків щільні округлі утвори, які нагадували по своїй формі і розмірах специфічні передсердні гранули. Контакти між кардіоміоцитами були звивистими, мультиплікованими. В області вставних дисків відмічалось розходження мембран сусідніх кардіоміоцитів, частіше в недиференційованій зоні, з утворенням “вакуолей”. Зовнішній полісахаридний шар сарколеми кардіоміоцита, звернений в сторону інтерстицію, був значно розширений [98].

У інтрестиції міокарда спостерігався помірний дифузний або дрібновогнищевий склероз, кількість клітинних елементів була звичайною. При електронно-мікроскопічному дослідженні зон інтерстиціального некрозу було виявлено, що вони представлені різнонаправленими розрізненими пучками колагенових волокон, серед яких відмічалась значна кількість тонких незрілих еластичних волокон. Локально в інтерстиції виявлявся аморфний преципітат, відростки фібробластів, макрофаги. Зустрічались просвітленні відростки нервових провідників, а також клітинний детрит [98].

Характерні зміни спостерігалися з боку мікроциркуляторного русла. У артеріолах та дрібних артеріях гладком'язеві клітини виглядали електронно-щільними, одночасно виявлено набряк і деструктивні зміни ендотеліоцитів, базальні мембрани були розширеними. Просвіт у таких судинах був щілиновидним, вірогідно, у зв'язку зі спазмом та за рахунок набряку ендотеліоцитів. Спостерігались також венули, які спались, із повністю перекритим просвітом [98].

Капілярне русло характеризувалось різкою осміофілією ендотелію, зниженням рівня мікропіноцитозу, розширенням і розшаруванням базальної мембрани капілярів. Контакти між ендотеліоцитами в основному були простими. Відмічалась десквамація ендотелію в просвіт капілярів. В розширених капілярах визначався склад еритроцитів, адгезія еритроцитів, тромбоцитів і ендотеліальних клітин з утворенням між ними "місточків". Інколи в просвіті капілярів і венул виявлялись тромби, що перекривали їх просвіт [98].

Дослідження системи мікроциркуляції при ЦД виявило настільки значні зміни, що навіть наявність стенозів коронарних артерій не відображалася на стані кардіоміоцитів, так як при відсутності ознак коронарного атеросклерозу доставка кисню і субстратів до кардіоміоцита є недостатньою, внаслідок звуження (спазму) артеріол, які є "кранами" мікроциркуляції. Подібні зміни з боку клітинних ультраструктур і мікроциркуляторного русла спостерігаються і при моделюванні ЦД у тварин [178].

Підсумовуючи вище сказане, слід відмітити, що проблема ураження серця при ЦД знаходиться в центрі уваги багатьох дослідників. За останні роки сформульовано уявлення про основні патогенетичні механізми ДКМП, все більш детально, і з використанням новітніх досягнень науково-технічного прогресу, досліджуються макро- та мікроскопічні прояви патології серця при ЦД. Але незважаючи на це, у опрацьованій нами літературі не достатньо



висвітлені морфологічні зміни в серці та порушення метаболізму в серцевому м'язі у контексті взаємозв'язку цих змін із електричною нестабільністю серця та виникненням різноманітних аритмій.

## 1.2. Провідна система серця та її роль у генезі серцевих аритмій і блокад при цукровому діабеті

Серцеві аритмії і блокади часто супроводжують перебіг різноманітних захворювань серця. Морфологічний базис цих розладів ритму і провідності, у більшості випадків, залишається невідомим. Як нормальні варіанти будови провідної системи серця (ПСС), так і спричинені різноманітними стимулами зміни у ній можуть викликати електричну нестабільність міокарда, сприяти виникненню розладів ритму і провідності та, навіть, зумовлювати раптову серцеву смерть [138, 150, 158].

Клініка аритмій і блокад не завжди пов'язана з морфологією ПСС. Значне ураження провідної системи може не проявлятися розладами серцевого ритму і провідності, і навпаки, серцеві аритмії і блокади можуть виникати без морфологічних змін у відповідних відділах ПСС. Деякі автори описують однакові зміни синусно-передсердного вузла в осіб із синусовим ритмом і передсердними аритміями [156].

За сучасними уявленнями, ПСС включає вузли та безпосередньо провідні шляхи. Клітини ПСС мають ряд відмінностей у порівнянні зі скоротливим міокардом. Перш за все, слід відзначити їх більшу резистентність до ішемії та реперфузії у порівнянні зі скоротливими кардіоцитами. У провідних клітинах зберігається активність глікоген-фосфорилази (гістохімічний індикатор ранніх ішемічних змін), тоді як у скоротливому міокарді її активність зменшується або зникає. Структурні ішемічні зміни у провідній тканині прогресують повільніше, пошкодження, зумовлені  $\text{Ca}^{2+}$  або вільними радикалами кисню, оборотні в порівнянні зі

звичайним міокардом [198, 199, 200, 201]. Клітини ПСС можуть використовувати енергію як аеробного, так і анаеробного гліколізу. Іншою особливістю ПСС є її стійкість до підвищеної концентрації позаклітинного калію. Це забезпечує проведення збудження у ній за таких умов, коли скоротливі кардіоцити є незбудженими [8, 76].

За функціональними особливостями, специфікою морфології та ультраструктури, провідну систему вищих хребетних і людини поділяють на такі відділи: синусно-передсердний вузол (СПВ) або синоатріальний; міжпередсердний та міжвузлові провідні шляхи (міжвузловий та міжпередсердний тракти Бахмана, середній міжвузловий тракт Венкенбаха і задній міжвузловий тракт Горела), передсердно-шлуночковий або атріовентрикулярний вузол (АВВ), передсердно-шлуночковий пучок Гіса (ПГ), права та ліва його ніжки, субендокардіальна сітка клітин Пуркінє (КП).

Збудження серця породжується у синусно-передсердному вузлі, який розміщений вздовж та навколо одноіменної артерії, в істинно пейсмейкерних клітинах. Ці клітини в експериментальних умовах можуть проводити збудження, але при нормальній роботі СПВ дані клітини, які складають ніби ядро вузла, розряджуються одночасно і проведення збудження між ними немає. Клітини, які формують периферію вузла – латентні водії ритму, у звичайних умовах проводять збудження до кордону СПВ та забезпечують синхронний вихід збудження до міокардіальних елементів і до провідної системи передсердь [101]. У людини СПВ прилягає до верхньої порожнистої вени у місці її впадіння у праве передсердя і виявляється під епікардом, але поверх міокарда порожнистої вени, *crista terminalis* та синуса порожнистих вен [83]. У щурів СПВ розміщений на границі правої краніальної вени та вушка правого передсердя по ходу артерії синусового вузла. При мікроскопічному дослідженні СПВ щура виявлено, що волокна, які входять до його складу, мають менший діаметр, містять значно меншу кількість міофібрил у порівнянні з типовими м'язевими волокнами міокарда

передсердя та складаються із невеликих веретеноподібних клітин розміщених у різних площинах [102, 121].

По провідній системі передсердь збудження досягає атріо-вентрикулярного вузла, розміщеного в нижній частині міжпередсердної перегородки над місцем прикріплення септальної стулки тристулкового клапана. Атріовентрикулярний вузол у багатьох відношеннях подібний до СПВ. Він також кровопостачається окремою артерією, гістологічно представлений густою сіткою тонких м'язевих волокон, які широко анастомозують між собою [118].

Після затримки в АВВ збудження поширюється на передсердно-шлуночковий пучок Гіса, який є безпосереднім продовженням АВВ і розміщений у верхній частині міжшлуночкової перегородки під ендокардом правого шлуночка відразу після виходу із фіброзного кільця правої половини серця [83]. Гістологічно стовбур ПГ представлений спеціалізованими м'язевими волокнами, котрі практично не відрізняються від волокон виявлених в АВВ, однак прослідковується їх паралельне розміщення [121].

Світлооптичне дослідження вище перерахованих компонентів ПСС виявило, що вони практично завжди відділені від робочого міокарда тонкими сполучнотканинними прошарками та представлені двома типами клітин: темними із відносно рівномірно зафарбованою цитоплазмою та клітинами із світлою навколоядерною зоною [121].

Електронно-мікроскопічне дослідження СПВ, АВВ та ПГ провідної системи серця білого щура виявило три типи спеціалізованих кардіоміоцитів, які відрізняються по розмірам, формі, кількості міофібрил та ступеню їх організованості. Клітини I типу складають центральну частину СПВ, мають веретеноподібну форму із світлою навколоядерною зоною, містять дуже мало глікогену та незначну кількість хаотично розміщених міофібрил. Клітини II типу характеризуються неправильною відростковою формою, містять 1 – 2 ядра, їх саркоплазма виповнена значною кількістю різнонаправлених міофібрил і невеликою кількістю глікогену. Клітинами II типу представлена

периферія СПВ та частина АВВ. Клітини ІІІ типу виявляються у нижньодорсальній частині АВВ і практично на всьому протязі ПГ. Вони мають витягнуту веретеноподібну форму, містять одне округле ядро, міофібрили орієнтовані вздовж їх довгої вісі та розміщені на периферії. Вміст глікогену в клітинах ІІІ типу доволі високий [121].

Після проникнення у м'язеву частину міжшлуночкової перегородки загальний стовбур ПГ розгалужується на дві ніжки: ліву – яка проводить збудження до лівого шлуночка, та праву – по якій хвиля деполяризації проходить до правого шлуночка. У серці людини ліва ніжка ПГ у вигляді широкої стрічки займає значну частину лівої поверхні м'язової частини міжшлуночкової перегородки та іноді простежується візуально через ендокард. Права ніжка являє собою циліндричний пучок, діаметром не більше 2 мм, що утруднює її виявлення. Однак доволі часто праву ніжку ПГ вдається виявити під ендокардом перегородково-крайової трабекули правого шлуночка [83].

Приблизно на рівні середини міжшлуночкової перегородки від обох ніжок ПГ відходять волокна, які отримали назву клітин Пуркінє за іменем дослідника, який вперше описав їх у 1845 році [118]. На світлооптичному рівні КП відрізняються від скоротливих кардіоміоцитів тим, що вони як правило ширші, міофібрили в них розміщуються переважно по периферії, а центральні відділи містять доволі значну кількість глікогену. Ультраструктурно у КП виявляється невелика кількість розміщених по периферії міофібрил, багаточисленні мітохондрії та значні скупчення гранул глікогену [118, 172].

Таким чином, проведення збудження по спеціалізованій провідній системі забезпечує надійність однонаправленого проведення збудження та передачу його всім скоротливим елементам [5, 191].

При певних патологічних процесах можуть виникати вогнища аритмогенезу, а також порушення проведення збудження по волокнах ПСС, які клінічно проявляються розладами серцевого ритму та провідності [40].

Численними клінічними спостереженнями хворих із ЦД встановлено, що одним із проявів серцевої патології при даному захворюванні є порушення серцевого ритму і провідності [25, 81, 87, 103, 171]. Однак, переважна більшість цих досліджень стосується ЦД 2 типу. У науковій літературі зустрічаються лише поодинокі дослідження серцевої діяльності при ЦД 1 типу у людей [60, 61], а також в експериментальних умовах [152].

Проведення стандартного електрокардіографічного дослідження та холтерівського моніторування діяльності серця 97 хворих на ЦД 1 типу з діагностованою діабетичною кардіоміопатією дало наступні результати. Так, при виконанні стандартного ЕКГ-дослідження синусова тахікардія відмічалась у 19,5 % хворим на ЦД 1 типу, а застосування холтерівського моніторування діяльності серця у даній групі показало, що синусова тахікардія спостерігається у 83,5 % обстежених. Значно рідше спостерігалася синусова брадикардія: відповідно у 3 % хворих при стандартному ЕКГ-дослідженні, та у 8 % при холтерівському моніторуванні [60].

У основі синдрому синусової тахікардії / брадикардії лежить відповідно підвищення чи зниження автоматизму СПВ. Цей синдром, у більшості випадків пов'язаний з пошкодженням СПВ та передсердного м'яза [155]. Найчастішою патоморфологічним проявом ураження СПВ є фіброз, який спотерігається як у пацієнтів із синусовим ритмом, так і з передсердними порушеннями ритму. Одночасно зі склерозом у вузлових клітинах можуть виникати ознаки поверхневої і глибокої альтерації. Іноді, пошкоджені клітини прогресивно замінюються фіброзною та еластичною тканинами. Ультроструктурне дослідження клітин СПВ осіб із синусовою тахікардією виявило збільшену кількість ліпофусцин-вмісних вакуолей. Дослідники вважають цю ознаку морфологічним маркером синдрому синусової тахікардії [126].

Доволі часто у хворих на ЦД 1 типу з ДКМП відмічалась тахіаритмія: при проведенні стандартного ЕКГ-дослідження – у 32 % обстежених, а при холтерівському моніторуванні – у 93 % випадків [60]. Проте, у своїй

публікації автори не вказують, які власне види тахіаритмії та з якою частотою реєструвався той чи інший вид у даної категорії хворих.

Прийнято вважати, що тахіаритмія – це почашення серцевого ритму, в основі якого лежить патологічний електрофізіологічний механізм [79]. В якості основних механізмів тахіаритмії називають три: аномальний автоматизм, тригерний автоматизм і повторний вхід збудження або reentry [79]. Аномальний автоматизм формується в клітинах, яким за нормальних умов не притаманні властивості водія ритму, або коли клітини здатні до автоматичної діяльності, стають вогнищем підвищеної активності. Тригерна активність обумовлена спонтанною постдеполяризацією. Тахіаритмії за механізмом reentry розвиваються при виникненні у будь-якій частині серця аномального проведення збудження і подальшої циркуляції збудження по замкнутому колу. Причинами розвитку reentry та виникнення тахіаритмії є природжені аномалії розвитку серця та ПСС, атеросклеротичний і постінфарктний кардіосклероз, міокардіодистрофії, запальні, дегенеративні, колагенові та інші серцеві захворювання [73].

Частою знахідкою у хворих на ЦД 1 типу з діабетичною кардіоміопатією, особливо при проведенні холтеровського моніторингу є шлуночкова екстрасистоля. Вона спостерігається у 7 % хворих при стандартному ЕКГ-дослідженні та у 96 % при холтеровському моніторингу [60]. У опрацьованій науковій літературі нам не вдалося знайти даних про частоту виникнення екстрасистол за годину та які саме види екстрасистол зустрічаються найчастіше у даної категорії пацієнтів.

Екстрасистоля – це передчасне, по відношенню до основного ритму, збудження (скорочення) всього серця або якогось його відділу, викликане ектопічним імпульсом, що виник поза СПВ. Відносно механізму виникнення екстрасистол найбільше визнання отримала теорія, в якій основна роль відводиться механізму reentry. Явище, що отримало назву reentry, обумовлене виникненням у будь-якій ділянці ПСС (СПВ й АВВ, у міокарді передсердь і шлуночків) місцевої односторонньої транзиторної блокади, яка

поєднується також із сповільненим рухом основного імпульсу і більш швидким, ніж у нормі, зникненням рефрактерності. Та ділянка міокарда, де є місцева одностороння блокада, збуджується обхідним шляхом, із запізненням по відношенню до решти міокарда, і у подальшому сама стає ектопічним джерелом збудження для всього міокарда, котрий до того часу вже встигає вийти із стану рефрактерності. Це повторне, передчасне по відношенню до основного ритму збудження міокарда із ектопічного вогнища, яке виникло як круговий рух збудження, і являє собою екстрасистолу. Умови, які сприяють появі односторонньої блокади, можуть розвинутиися на ґрунті різноманітних шкідливих впливів: місцевих порушень метаболізму та електролітного дисбалансу в міокарді, розладів вегетативної інервації, гіпоксії, запальних, дистрофічних і склеротичних процесів у серці [73].

Серед порушень проведення імпульсу у хворих на ЦД 1 типу з ДКМП найчастіше спостерігалися блокади ніжок ПГ. При використанні стандартного ЕКГ-дослідження вони виявлялися у 37 % пацієнтів, а за допомогою холтерівського моніторування блокади ніжок ПГ виявлено у 42 % обстежених [60]. При блокаді ніжки ПГ збудження із СПВ, пройшовши через АВВ, розповсюджується по пучку до шлуночків. Спочатку збудження приходить в незаблокований шлуночок, а потім через міжшлуночкову перегородку направляється до другого шлуночка.

За даними Е.Ф. Яніцької при серійному гістологічному дослідженні провідної системи 18 померлих із внутрішньошлуночковими блокадами у всіх випадках виявлено ураження ППС різного ступеню і протяжності [120]. Морфологічно у ніжках ПГ знаходять помірний чи виражений фіброеластоз із частковим роз'єднанням цілісності пучка, різного ступеню артеріосклероз, атрофію і заміщення спеціалізованих структур жирОВОЮ клітковиною чи амілоїдом [192]. Деякі автори вказують, що порушення цілісності дистальних відділів ніжок ПГ на тлі їх заміни сполучною тканиною знаходять також і в осіб без дисфункції ПСС, однак, в цій групі фіброз спостерігається вдвічі рідше [179]. Блокада гілок і розгалужень внутрішньошлуночкової провідної

системи зустрічається при виражених дифузних ураженнях міокарда (найчастіше при атеросклеротичному кардіосклерозі, системній гіпертензії, усіх формах кардіоміопатій та міокардіодистрофій). На думку дослідників блокада ніжок суттєво не впливає на перебіг та прогноз захворювань серця і судин [120]. Разом із тим, за даними Messer і Johnson [120], середня тривалість життя при блокаді лівої ніжки склала – 3,3 роки, а правої – 3,9 роки, хоча деякі хворі у цьому спостереженні прожили 24 роки після встановлення діагнозу.

Таким чином, можна зробити висновок, що розлади ритму та провідності при ЦД є доволі частим явищем, а частина з них можуть бути дуже небезпечними, навіть летальними. Це обумовлює необхідність детального вивчення механізмів виникнення аритмій і блокад на тлі ЦД та їх морфологічного субстрату, з метою розроблення ефективних профілактичних та лікувальних заходів.

*Висновки.* 1. Не зважаючи на високу частоту аритмій і блокад у хворих на цукровий діабет 1 типу, особливості ремоделювання серця за наявності порушень ритму і провідності при діабетичній кардіоміопатії досліджені недостатньо.

2. Морфологічні зміни провідної системи серця при цукровому діабеті, як структурна основа розладів ритму та провідності, майже не досліджені.

3. Особливості вегетативної регуляції серцевої діяльності при цукровому діабеті 1 типу та їх роль у генезі розладів серцевого ритму і провідності потребують подальшого дослідження й уточнення.

Основні положення розділу висвітлені в працях [21, 109, 110, 116].



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Архівний та автопсійний матеріал

З метою вивчення розповсюдженості й особливостей порушень серцевого ритму та провідності серед хворих на ЦД 1 типу було проаналізовано 126 медичних карт стаціонарних хворих, які знаходились на лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні з приводу ЦД 1 типу протягом 2004 року.

У рандомізовану вибірку потрапили медичні карти пацієнтів віком від 16 до 60 років обох статей. Серед госпіталізованих було 76 чоловік та 50 жінок. У стаціонар поступили з вперше виявленим ЦД 8 (6,4 %) хворих, з тривалістю захворювання до 5 років – 20 (15,9 %) хворих, від 5 до 10 років – 25 (19,8 %) хворих, від 10 до 20 років – 38 (30,1 %) хворих і 35 (27,8 %) хворих страждали на ЦД понад 20 років. Лише у 10 % обстежених ЦД мав перебіг середньої важкості, у решти пацієнтів було констатовано важкий перебіг. На момент госпіталізації стан компенсації виявлено у 61 (48,4 %) хворого, субкомпенсації у 41 (32,5 %) хворого і декомпенсації у 24 (19,1 %) хворих. У 21 (16,6 %) пацієнта перебіг ЦД був погано контрольований, тобто в анамнезі відмічались кетоацидотичні стани, гіпоглікемічні та гіперкетонемічні коми. Серед госпіталізованих переважали хворі з тривалим перебігом ЦД, важкою його формою та в стані компенсації метаболічних порушень.

Окрім загальноклінічного обстеження, усім пацієнтам проводилась електрокардіографія в 12 загальноприйнятих відведеннях, а також визначалась концентрація гліколізованого гемоглобіну, що характеризує компенсацію за останні 2 місяці [44]. Для об'єктивної оцінки тону автономної нервової системи всім хворим обчислювали вегетативний індекс Кердо, який розраховували за формулою:

$$ІК = (1 - D/P) \times 100,$$

де ІК – вегетативний індекс Кердо, %

D – величина діастолічного артеріального тиску, мм.рт.ст.

P – частота серцевих скорочень за 1 хвилину, 1/хв [29].

У 48 хворих проведена ехокардіографія та доплерографія трансмітрального потоку крові з використанням апарату “Аloka-2000” за стандартною методикою. За показники норми доплерехокардіографічного дослідження мітрального кровотоку прийнято дані А. Mantero (1995 р.) [164]. Усі хворі отримували постійну інсулінотерапію та періодично лікувались стаціонарно.

Досліджено також 36 сердець, отриманих під час автопсій у Тернопільському обласному патологоанатомічному бюро, хворих на ЦД 1 типу, та їх медичні карти. Тривалість захворювання цих хворих коливалась від 3 до 35 років, у середньому ( $18,3 \pm 8,2$ ) роки. Серед померлих було 16 жінок та 20 чоловіків. Середній вік жінок становив ( $52,3 \pm 17,2$ ) років, а чоловіків ( $45,2 \pm 14,4$ ) років. Серед специфічних ускладнень у померлих осіб були діагностовані діабетична нефропатія, полінейропатія, енцефалопатія, ангіоретинопатія, ангіопатія нижніх кінцівок, кардіоміопатія (табл.2.1).

**Таблиця 2.1**

Ускладнення цукрового діабету 1 типу у померлих осіб (в абсолютних числах)

| Стать    | Ускладнення |                |               |                  |                |             |
|----------|-------------|----------------|---------------|------------------|----------------|-------------|
|          | Нефропатія  | Полінейропатія | Енцефалопатія | Ангіоретинопатія | Ангіопатія н/к | Кардіопатія |
| Жінки    | 13          | 12             | 14            | 16               | 11             | 13          |
| Чоловіки | 20          | 15             | 16            | 19               | 14             | 16          |
| ВСЬОГО   | 33          | 27             | 30            | 35               | 25             | 29          |

Важка форма діабету спостерігалась у 34 померлих, а середній ступінь важкості діагностовано лише у 2 хворих. Рівень глюкози в крові коливався від 3,2 до 31,0 ммоль/л, в середньому  $(14,0 \pm 5,7)$  ммоль/л. У семи померлих перебіг ЦД був погано контрольованим, із значними коливаннями рівня глюкози в крові. Усім хворим було проведено ЕКГ дослідження у 12 загальноприйнятих відведеннях, а також розрахунок вегетативного індекса Кердо.

Макроскопічне дослідження цілого серця полягало в детальному огляді і описі його зовнішнього вигляду з обов'язковим відзначенням існуючих вад, змін епі-, міо- та перикарду. При видаленні серця із грудної порожнини порожнисті вени пересікалися поза органом з метою збереження синусно-передсердного вузла. Для попередження пошкодження елементів провідної системи серця застосовано метод розтину серця за Преттом: камери серця розкривалися двома паралельними наскрізними розрізами по обидві сторони міжшлуночкової перегородки, починаючи від верхівки. Перший розріз проводився по передній поверхні серця зліва від МШП, продовжуючись у легеневий стовбур, другий – справа від МШП, продовжуючись в аорту. Кожен з розрізів продовжувався у тому ж напрямку на задню поверхню серця. У розкритому серці МШП залишалась повністю збереженою. Оскільки структурні елементи ПСС макроскопічно невидимі, вони видалялися окремими блоками в оточенні прилягаючих структур. Кожен такий блок підлягав фіксації в 10 % нейтральному розчині формальдегіду.

Синусно-передсердний вузол розташований у субепікардіальній жировій клітковині, у місці з'єднання верхньої порожнистої вени з вушком правого передсердя в ділянці *crista terminalis*. Атріовентрикулярний вузол локалізується субендокардіально над зоною з'єднання септальної стулки правого атріовентрикулярного клапану з центральним фіброзним тілом, у так званому трикутнику Коха. Для отримання неушкодженого АВВ двома наскрізними розрізами (до порожнини лівих камер) видалявся тканинний

блок, товщиною 3-5 мм, посередині септальної стулки тристулкового клапану. Пучок Гіса є безпосереднім продовженням АВВ і знаходиться у мембранозній частині МШП, безпосередньо під некоронарною стулкою аортального клапана. Ніжки ПГ і термінальні елементи ПСС вивчалися у блоках, отриманих з лівого шлуночка серця. Тканинні блоки, що містили СПВ, АВВ, ПГ, та його гілки, після зневоднення в спиртах зростаючої концентрації і ксилолі заключались у парафін. Із кожного тканинного блоку зроблено декілька серійних зрізів, у які майже повністю потрапляли необхідні елементи ПСС. Товщина зрізів сягала 6-8 мкм. Усі зрізи фарбувалися гематоксиліном та еозином.

Для більш тонкої і об'єктивної діагностики патоморфологічних змін в спеціалізованих клітинах різних відділів ПСС використовували систему аналізу гістологічних препаратів. Зображення на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу ЛОМО Биолам Р11 за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програми UTHSCSA Image Tool. Визначалися такі параметри: площа цитоплазми спеціалізованих кардіоміоцитів, площа їх ядер та ядерно-цитоплазматичне співвідношення.

Отримані результати дослідження ПСС співставляли з даними контрольної групи, яку склали серця 20 померлих молодих осіб без серцевої патології та із збереженим синусовим ритмом.

## 2.2. Характеристика експериментальної моделі

Експеримент проведено на 160 білих лабораторних щурах-самцях масою 160 – 190 г., серед яких 30 тварин склали контрольну групу. Моделювання експериментального ЦД, як правило, здійснюється за допомогою трьох основних методів:

а) отримання спонтанного діабету, в патогенезі якого первинний фактор не з'ясований, здійснюється розведенням “чистих” ліній тварин схильних до діабету;

б) отримання моделі діабету, спричиненого видаленням підшлункової залози, або введенням алоксану, стрептозотоцину, дитизону, ванадію, які вибірково ушкоджують  $\beta$ -клітини;

в) третій напрямок представлений експериментальним діабетом, отриманим у тварин введенням екстракту гіпофіза, соматотропного гормону, глюкагону, кортизолу та інших гормонів-антагоністів інсуліну [52].

Ми відтворювали експериментальну модель цукрового діабету шляхом інтраперитонеальної одноразової ін'єкції алоксану у дозі 150 мг/кг маси тіла тваринам у 3 місячному віці, що згідно рекомендацій Т.А. Гуськової [41] є еквівалентом 14 річного віку людини. Введення алоксану, який має пряму цитотоксичну дію на  $\beta$ -клітини, дозволяє отримати експериментальний ЦД, при якому, відбуваються істотні порушення кислотно-основного стану, що є однією з характерних ознак ЦД 1 типу.

Алоксан фірми “Lachema” (Чехія) зважували на торзійній вазі, розводили стерильною водою до 5 % розчину. Протягом доби до введення у експеримент тварин утримували в голоді на питному режимі. Через 2 години після ін'єкції алоксану тваринам давали звичну їжу. У тварин, які пережили період первинної гіперглікемії та подальшої гіпоглікемії, на 2 – 3 добу спостерігалися полідипсія, пригнічення загальної активності, що розцінювалося нами, як ознаки розвитку захворювання [52].

Усім тваринам до моделювання діабету та в день забою визначали масу тіла на лабораторній вазі Т-200. Ще одним додатковим критерієм розвитку захворювання у тварин дослідної групи є практична відсутність динаміки приросту маси тіла в порівнянні з контролем, де маса тіла зросла на 9,9 % (табл. 2.2).

Усім тваринам у день забою проводилося визначення концентрації глюкози крові, а вміст кетонових тіл у сечі тварин визначався за допомогою індикаторних полосок.

Таблиця 2.2

**Динаміка маси тіла тварин з експериментальним цукровим діабетом та у групі контролю, г**

| Група спостереження                                     | Вихідний стан | 1 міс      |
|---|---------------|------------|
| Контроль (n=30)   | 173,8±1,5     | 192,7±1,5* |
| Основна група (n=130)                                   | 177,5±1,0     | 178,6±0,9  |
| Примітка. * – достовірність різниці показників (p<0,05) |               |            |

У всіх тварин основної групи спостерігалось достовірне збільшення рівня глюкози крові порівняно з контролем, а у частини виявлено наявність кетонових тіл у сечі, що є ознакою розвитку кетоацидозу. Визначення концентрації глюкози крові проведено глюкозооксидазним методом із використанням набору для визначення концентрації глюкози в біологічних рідинах ТОВ НВП “Філісіт-Діагностика”. Вміст кетонових тіл у сечі тварин визначався за допомогою індикаторних полосок АЦЕТОНТЕСТ ПВП “Норма” м. Київ.

Виведення тварин з експерименту проводили шляхом декапітації через 4 тижні з моменту індукції діабету під інтраперитонеальним тіопенталовим наркозом у дозі 1,5 мл/кг маси тіла з використанням “Тіопентал-КМП” у стандартному розведенні.

Усі втручання та забій тварин проводилися із дотриманням принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [47].

### 2.3. Методи дослідження експериментального матеріалу

Всім тваринам досліджуваних груп, а також в групі контролю, перед виведенням із експерименту проводили електрокардіографічне дослідження на електрокардіографі ЭК1Т-03М2 при швидкості руху стрічки 100 мм/с в II-му стандартному відведенні. При оцінці результатів ЕКГ визначали: ритмічність, частоту серцевих скорочень (ЧСС), тривалість зубця Р, комплексу QRS, інтервалів P-Q, QRST, T-P, амплітуду зубців R і T.

Для оцінки функціонального стану парасимпатичного і симпатичного відділів автономної нервової системи (АНС) нами була використана варіаційна кардіоінтервалометрія. Теоретичною основою розробки і практичного використання цього методу є уявлення про те, що синоатріальний вузол, як водій ритму, функціонує в умовах постійної взаємодії трьох факторів [24]:

- а) центральних впливів з вищих автономних центрів;
- б) оперативних регуляторних впливів з боку симпатичної і парасимпатичної нервової системи через нервові волокна і гуморальні агенти;
- в) функціонального стану кардіоміоцитів СПВ.

Математичний аналіз змін серцевого ритму проведено за методом Р.М.Баєвського [9,10].

За допомогою стереомікроскопа С-11 з використанням мікрометричної лінійки аналізували 100 послідовно розташованих інтервалів R-R. Така кількість їх вважається достатньою, що визначити наступні параметри [55]:

- M – середнє значення тривалості інтервалів R-R за досліджуваний період часу, мс;
- $\Delta X$  – величину варіаційного розмаху тривалості інтервалів R-R, тобто різницю між їх максимальним і мінімальним значенням, мс;

- $M_0$  – моду, тобто значення інтервалу R-R, яке найчастіше зустрічається протягом досліджуваного часового періоду, мс;
- $AM_0$  – амплітуду моди, тобто відносну кількість інтервалів R-R, які визначають моду, %.

Використовуючи значення  $\Delta X$ ,  $M_0$  і  $AM_0$ , обчислювали комплексні показники (ум. од.):

- показник вегетативного балансу за формулою:

$$ПВБ = AM_0 / \Delta X,$$

кількісно характеризує співвідношення між холінергічними та адренергічними впливами на серце;

- вегетативний показник ритму за формулою:

$$ВПР = 1 / (M_0 \cdot \Delta X),$$

служить для оцінки ролі вагусного тону у формуванні ритму: чим менша ця величина, тим більше вегетативний тонус зміщений в бік парасимпатикотонії і навпаки;

- показник адекватності процесів регуляції за формулою:

$$ПАПР = AM_0 / M_0,$$

відображає відповідність між функціонуванням СПВ і симпатичними впливами на нього;

- індекс напруження регуляторних систем за формулою:

$$ІН = AM_0 / (2 \Delta X M_0),$$

відображає активність центральних регуляторних впливів на серце.

Ці показники всебічно характеризують співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами АНС.

Після реєстрації 100 послідовних інтервалів R-R, усім тваринам проводили визначення прихованої аритмогенної активності міокарда. З цією метою у стегнову вену вводили 0,1 % офіційний розчин АТФ у дозі 1 мг/кг при постійній реєстрації ЕКГ до відновлення синусового ритму. З появою вузлового ритму в діастолічній фазі у частини тварин з експериментальним діабетом реєструвались ектопічні комплекси [33].



Основним водієм ритму, за нормальних умов, є синусно-передсердний вузол, а клітини провідної системи із низьким (більш негативним) потенціалом спокою не проявляють свого автоматизму і залишаються лише потенційними водіями ритму, оскільки більш часті імпульси синусового вузла пригнічують їх активність за механізмом *overdrive suppression* [8, 100].

Очевидно, що на певних стадіях патологічного процесу активність виникаючих джерел аритмогенезу також пригнічується частими імпульсами синусового вузла і електрична нестабільність міокарда нічим не проявляється. Але під впливом будь-яких провокаційних обставин (стрес, ішемія міокарда, декомпенсація метаболічних порушень, фізичне навантаження та ін.) може з'явитись фатальна аритмія. Короткочасна фармакологічна блокада атріовентрикулярного вузла з використанням розчину АТФ зумовлює вузловий або ідіовентрикулярний ритм із значно меншою частотою, внаслідок чого феномен *overdrive suppression* зникає, що забезпечує оптимальні умови для маніфестації аритмогенної активності міокарда шлуночків серця, яка реєструється на ЕКГ у вигляді різних патогенетичних варіантів аритмій серця [33].

У 65 тварин з експериментальним ЦД та у 15 щурів контрольної групи проведено обчислення біометричних показників сердець за методом Г.Г. Автанділова [1]. Враховуючи малі розміри сердець щурів, розтини та його вивчення проводили під бінокулярною лупою. Після зважування на торзійних терезах відповідний відділ серця переносили на міліметровий папір та фотографували з допомогою цифрової камери. Оптичне збільшення препарату значно полегшує процес розрахунку площі ендокардіальної поверхні камер серця.

Визначали чисту масу серця (ЧМС, мг), абсолютну масу лівого (МЛШ, мг) та правого (МПШ, мг) шлуночків (маса шлуночка з пропорційною його масі частиною міжшлуночкової перегородки), а також маси правого та лівого передсердь (МПП, МЛП, мг). Розраховували

шлуночковий індекс (ШІ, ум.од.) – частка від ділення абсолютної маси правого шлуночка на абсолютну масу лівого. Визначали серцевий індекс (СІ, ум.од.) – співвідношення чистої маси серця до маси тіла та відносну масу кожного шлуночка та передсердя (масу всього серця при цьому брали за 100). Також визначали індекс Фултона (ІФ, ум.од.). Вимірювали площу ендокардіальної поверхні лівого та правого шлуночків (ППЛШ, ПППШ, мм<sup>2</sup>) та передсердь (ППЛП, ПППП, мм<sup>2</sup>) методом непрямой планіметрії. При цьому вираховували планіметричний індекс (ПІ, ум.од.) – співвідношення площі ендокардіальної поверхні лівого до площі правого шлуночка. Розраховували об'ємні показники: об'єм притоку лівого і правого шлуночків (ОПЛШ, ОППШ, мм<sup>3</sup>) та об'єм відтоку лівого і правого шлуночків (ОВЛШ, ОВПШ, мм<sup>3</sup>). Також вираховували різницю між об'ємами притоку і відтоку кожного із шлуночків, яка складала величину резервних об'ємів лівого і правого шлуночків (РОЛШ, РОПШ, мм<sup>3</sup>) [35, 36, 37].

Для проведення гістохімічних досліджень, після вскриття грудної порожнини, у 15 тварин контрольної групи та у 65 щурів з експериментальним ЦД забиравалося серце. При цьому пересікання головних судин проводилося поза органом.

Для виявлення глікогену матеріал фіксували у рідині Карнуа протягом 12 – 24 годин. У подальшому, серце за допомогою скальпеля розділялося на передсеря з судинним пучком та шлуночки. Тканинні блоки зневоднювались у спиртах зростаючої концентрації і ксилолі та заключались у парафін. На санному мікротомі отримували зрізи товщиною 5 – 6 мкм, із наступним фарбуванням їх шифф-реактивом [85].

Для вивчення процесів вироблення енергії в циклі Кребса досліджували активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) за Нахласом та співавторами [85].

Кількісна оцінка результатів гістохімічного виявлення глікогену та активності СДГ проведена за допомогою вирахування гістохімічного

показника активності способом Карлов на мікроскопі ЛОМО Біолам Р11 [32].

Біогенні аміни в ділянці СПВ та в субендокардіальних відділах лівого шлуночка виявляли параформальдегід-флюоресцентним методом [84, 119]. З цією метою проводився швидкий забір кусочків міокарда товщиною до 2 мм, які негайно поміщали в охолоджений до температури 2 °С 4 % розчин параформу, виготовлений у день постановки досліду на фосфатному буфері молярної концентрації 0,1 моль/л з рН 7,4. Фіксація кусочків міокарда проводилася у холодильнику 20 хв при температурі 2 °С. Далі кусочки переносили на металічні блоки, охолоджені в камері кріостата до мінус 25 °С. Отримували кріостатні зрізи і швидко монтували їх на теплі предметні скельця. Підсушували під вентилятором протягом 10 – 15 хв і поміщали в ексикатор об'ємом 1,5 л, який зберігали в термостаті при температурі 37 °С. На дні ексикатора знаходився розчин сірчаної кислоти (D –1,36 г/л), над яким розміщувалась керамічна решітка. На решітку ставили чашку Петрі заповнену параформом і покривали другою керамічною решіткою, на яку встановлювали предметні скельця. Ексикатор щільно закривали кришкою. Через 1,5 – 2 год скельця із зрізами переносили у сушильну шафу (80 °С) на 15 – 20 хв, потім заключали у вазелінове масло і вивчали за допомогою люмінісцентної мікроскопії з використанням мікроскопа МБИ-15.

Щільність розміщення адренергічних нервових сплетень визначали крапковим методом, який дозволяє встановити відсоток площі нервових структур від усього поля зору [104].

Для фотографування мікропрепаратів використовували систему аналізу гістологічних препаратів. Зображення на монітор комп'ютера виводили з мікроскопів ЛОМО Біолам Р11 та МБИ-15 за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR.

У трьох тварин групи контролю та у дев'яти щурів з експериментальним ЦД проведено електронномікроскопічне дослідження субендокардіальних відділів лівого шлуночка серця та СПВ на мікроскопі

УЕМВ-100 ЛМ (фіксація 2,5 % розчином глютаральдегіду і 1 % розчином осмієвої кислоти за Мілонігом, зневоднення і заливка в ЕПОН). Синусно-передсердний вузол знаходили з урахуванням його топографії [102, 121]. Після прицільної ідентифікації клітин СПВ і пейсмеркерних клітин лівого шлуночка на напівтонких зрізах, пофарбованих толуїдиновим синім, отримували ультратонкі зрізи на ультрамікроскопі УМТП-2М У41 та контрастували їх розчином ураніл-ацетату й азотнокислим свинцем за Рейнольдсом.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики шляхом обчислення середнього арифметичного значення та його похибки ( $M \pm m$ ), критерію Стьюдента ( $t$ ), рівня значимості ( $p$ ) та коефіцієнта лінійної кореляції ( $r$ ) за допомогою програми електронних таблиць Excel версії 2003 року корпорації Microsoft на комп'ютері AMD Sempron 2500+.

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

#### І ПРОВІДНОСТІ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

##### 3.1. Частота й особливості серцевих аритмій у хворих на цукровий діабет 1 типу

За даними багатьох дослідників перебіг діабетичної кардіоміопатії доволі часто супроводжується розвитком порушень серцевого ритму і провідності [60, 81, 87, 103]. Окрім цього, довготривалий перебіг серцевих аритмій супроводжується вираженими порушеннями геодинаміки і високим ризиком раптової смерті [60, 129].

З метою з'ясування структури й особливостей порушення серцевого ритму і провідності у хворих на ЦД 1 типу, проведено аналіз 126 медичних карт стаціонарних хворих, які знаходились на лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні з приводу ЦД 1 типу протягом 2004 року. На підставі клініко-інструментальних досліджень та консультацій спеціалістів у даних пацієнтів було виявлено ряд ускладнень: ангіопатія сітківки – у 118 (93,6 %), діабетична нефропатія – у 60 (48,0 %), діабетична поліневропатія – у 116 (92,0 %), ангіопатія нижніх кінцівок – у 105 (84,0 %), та діабетична кардіоміопатія – у 79 (62,6 %) хворих.

Усім хворим проведено електрокардіографічне обстеження (ЕКГ) в 12 загальноприйнятих відведеннях. За даними ЕКГ різноманітні порушення серцевого ритму і провідності виявлено у 96 хворих, що становить 76,0 %. Наведені в табл. 3.1 дані відображають частоту кожного виду аритмії зокрема. Водночас встановлено, що у хворих мало місце поєднання декількох типів порушень серцевого ритму, що поглиблювало клініку аритмій.

Таблиця 3.1

**Структура порушень серцевого ритму і провідності  
у хворих на цукровий діабет 1 типу**

| Показник                                | Частота показника |             |
|---|-------------------|-------------|
|   | абсолютна         | відносна, % |
| Синусова тахікардія                     | 42                | 33,3        |
| Синусова брадикардія                    | 3                 | 2,3         |
| Синусова аритмія                        | 12                | 9,5         |
| Тахіаритмії                             | 4                 | 3,1         |
| Екстрасистолії                          | 9                 | 6,9         |
| Синдром CLC                             | 14                | 11,1        |
| Синдром ранньої реполяризації шлуночків | 12                | 9,5         |
| Блокади ніжок пучка Гіса                | 42                | 33,3        |

Слід зауважити, що вивлені нами електрокардіографічні зміни носять неспецифічний характер, але доволі високий відсоток порушень ритму та провідності серця у хворих на ЦД 1 типу дозволяє запідозрити, що ці розлади є проявом діабетичного ураження серця, зокрема, виявлено прямий кореляційний зв'язок між порушеннями серцевого ритму та наявністю у хворого ДКМП ( $r=+0,19$ ,  $p<0,05$ ).

Найчастішими розладами ритму і провідності, які зустрічалися у обстежуваних хворих були синусова тахікардія та блокади ніжок пучка Гіса. Однією із причин синусової тахікардії, на нашу думку і за даними літератури, може бути переважання тону симпатичного відділу автономної нервової системи, що частково обумовлено недостатністю парасимпатичної ланки [23]. Це підтверджується існуванням кореляційних зв'язків між вегетативним індексом Кердо та порушенням серцевого ритму. Спотерігається пряма

кореляційна залежність між симпатикотонією та наявністю синусової тахікардії ( $r=+0,19$ ,  $p<0,05$ ).

Блокади ніжок пучка Гіса характерні для дифузних уражень міокарда найчастіше атеросклеротичного та метаболічного генезу [120]. Проведення кореляційного аналізу показало, що чіткої залежності між наявністю порушень ритму та провідності і тривалістю ЦД немає ( $r=-0,05$ ,  $p>0,05$ ), що начно продемонстровано на рис. 3.1.

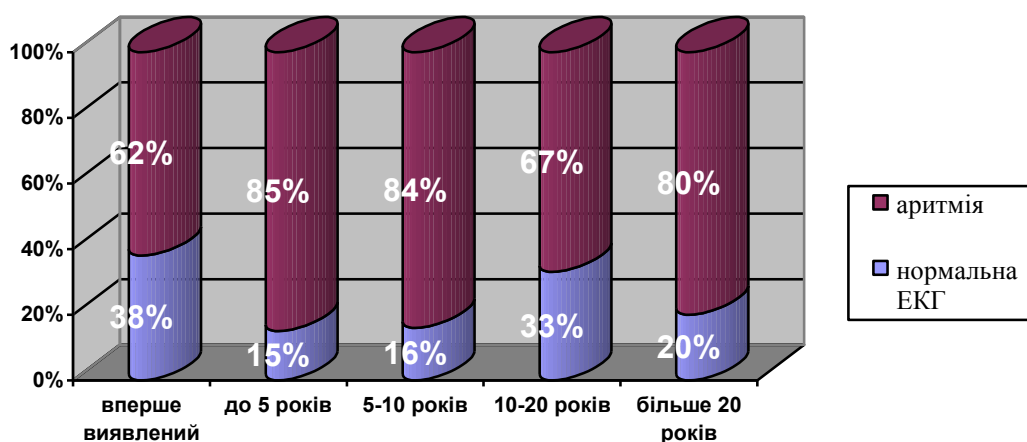


Рис. 3.1. Залежність частоти серцевих аритмій від тривалості ЦД

Разом із тим, спостерігається пряма кореляційна залежність наявності серцевих аритмій від ступеня декомпенсації метаболічних порушень ( $r=+0,17$ ,  $p<0,05$ ). Із рис. 3.2 видно, що відсоток наявності порушень ритму і провідності серця найбільший у хворих, які поступили в стаціонар у стані декомпенсації, а найменший при компенсації ЦД.

Слід відмітити, що погано контрольований перебіг ЦД також негативно впливає на функцію автоматизму та провідності міокарда. Так, у 85 % хворих, у яких мав місце погано контрольований перебіг ЦД, відмічались порушення ритму і провідності серця. Це, вірогідно, зумовлено значними коливаннями рівня глюкози в крові, а також наявністю порушень водносолевого обміну та зміщенням кислотно-лужної рівноваги в бік ацидозу, за умов неадекватно підібраної терапії.

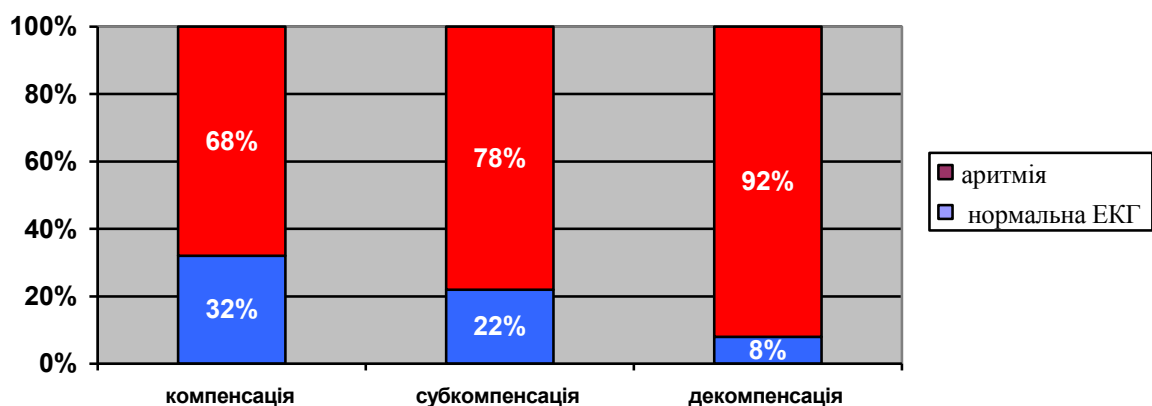


Рис. 3.2. Залежність частоти серцевих аритмій від компенсації ЦД

Аналіз частоти виникнення серцевих аритмій залежно від віку хворих показав, що у віковій групі до 30 років порушення ритму і провідності серця спостерігається у 57,0 % пацієнтів, у віці від 30 до 40 років – 62,0 %, у віковій групі від 40 до 50 років – 84,0 %, у віці понад 50 років частота розладів ритму і провідності склала 96,0 %. Вірогідно, із збільшенням віку хворого до діабетичного ураження серця приєднується атеросклеротичний кардіосклероз, який поглиблює дистрофічні та склеротичні зміни в міокарді, що й зумовлює більшу частоту виникнення серцевих аритмій.

Також проаналізовано дані ехокардіографії з доплерографією трансмітрального потоку крові у 48 хворих на ЦД 1 типу. За даними ЕКГ цих пацієнтів, ми розділили на дві групи: до I групи ввійшло 16 діабетиків без порушень серцевого ритму і провідності, а II групу склали 32 хворих з серцевими аритміями. Встановлено, що пацієнти I групи не мали ознак систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ): у всіх обстежених осіб не було дилатації порожнин серця, а ФВ відповідала віковій нормі та складала  $(68,0 \pm 3,4)$  %. У пацієнтів II групи середні значення розмірів лівих відділів серця також знаходились у межах фізіологічної норми, як і величина ФВ



(63,3±9,8 %), однак у 4 осіб виявлено зниження ФВ менше 45 % та дилатація ЛШ.

Характер наповнення ЛШ оцінювали на основі показників доплерехокардіографії трансмітрального діастолічного потоку крові. (табл.3.2). Нормальні показники доплерехокардіографічного дослідження мітрального кровотоку наведено за А. Mantero (1995 р.) [164].

Таблиця 3.2

**Результати доплер-ехокардіографії трансмітрального потоку крові  
хворих обох груп та в нормі**

| Показник  | Норма<br>n=288 | I група<br>n=16         | II група<br>n=32           |
|---|----------------|-------------------------|----------------------------|
| $V_e$ , см/с  | 68,90±1,20     | 68,04±1,46              | 79,86±5,11 <sup>*,**</sup> |
| $V_a$ , см/с  | 44,70±1,30     | 54,88±1,39 <sup>*</sup> | 36,59±3,29 <sup>*,**</sup> |
| $V_e/V_a$ , ум. од.   | 1,77±0,40      | 1,24±0,04               | 2,20±0,22 <sup>**</sup>    |
| IVRT, с   | 0,062±0,002    | 0,08±0,002 <sup>*</sup> | 0,057±0,01 <sup>**</sup>   |
| Примітки: 1.* – достовірність різниці ( $p < 0,05$ ) показників порівняно з нормою; 2.** – достовірність різниці ( $p < 0,05$ ) показників між групами I та II; |                |                         |                            |

Аналізуючи дані представлені в таблиці, слід відмітити, що у хворих I групи спостерігається достовірне збільшення швидкості потоку пізнього діастолічного наповнення ( $V_a$ ) та подовження часу ізовольометричного розслаблення ЛШ (IVRT). Це вказує на сповільнення процесів клітинної релаксації і трактується, як ригідний кровотік – найбільш ранній варіант діастолічної дисфункції. У II групі хворих спостерігається достовірне збільшення швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ ( $V_e$ ) та зменшення швидкості потоку пізнього діастолічного наповнення ЛШ ( $V_a$ ) порівняно з нормою, що вважається проявами псевдонормального варіанту діастолічного наповнення ЛШ, який виникає за рахунок активації низки

компенсаторних процесів, спрямованих на підвищення тиску в легеневих венах і лівому передсерді. Найбільшої уваги, на нашу думку, заслуговують достовірні відмінності показників між пацієнтами I та II груп, особливо збільшення співвідношення  $V_e/V_a$  і вкорочення часу ізовольметричного розслаблення ЛШ. Ці зміни відображають високий тиск наповнення ЛШ і трактуються, як прогресування діастолічної дисфункції з переходом в рестриктивний варіант діастолічного наповнення ЛШ. Зростання тиску наповнення ЛШ, яке спостерігається в хворих II групи, є відображенням сповільнення процесів активної клітинної релаксації та порушення пасивних діастолічних властивостей шлуночка і обумовлює збільшення жорсткості міокарда. У свою чергу жорсткість міокарда в основному залежить від стану інтерстицію, ступеня гіпертрофії та фіброзу міокарда, тобто провідних патоморфологічних ознак, які відображають прогресування ДКМП.

Отже, із проведеного аналізу випливає, що частота порушень серцевого ритму і провідності у хворих на ЦД 1 типу становить 76,0 %. Поглиблення декомпенсації метаболічних процесів, наростання симпатикотонії, наявність погано контрольованого перебігу ЦД та вік хворих понад 50 років є провокуючими факторами частішого виникнення серцевих аритмій. В структурі порушень серцевого ритму і провідності при ЦД домінуючими є синусова тахікардія (33,3 %) та внутрішлуночкові блокади (33,3 %). У хворих на ЦД без аритмій наявні лише початкові прояви діастолічної дисфункції ЛШ, а у хворих із порушеннями серцевого ритму і провідності спостерігається наростання тиску наповнення ЛШ та дилатація лівих відділів серця, тобто прогресування діастолічної дисфункції з переходом у рестриктивний тип.

### 3.2. Морфологічні еквіваленти порушень серцевого ритму і провідності при цукровому діабеті 1 типу

Для з'ясування морфологічних еквівалентів порушень серцевого ритму і провідності досліджено серця 36 хворих на ЦД 1 типу та 20 сердець групи контролю. Проведено також ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарного хворого цих осіб. Серед померлих було 16 жінок та 20 чоловіків, середній вік становив  $(48,4 \pm 15,8)$  років. У 33 (91,0 %) осіб прижиттєво реєструвалися різні види порушень серцевого ритму і провідності. Більшість із них тривали протягом останніх трьох місяців. У 12 померлих прижиттєво спостерігалось поєднання декількох видів аритмій і блокад (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

#### Вид і частота порушень серцевого ритму і провідності у хворих на цукровий діабет 1 типу

| Види порушень серцевого ритму і провідності                      | Кількість  |      |
|--|------------|------|
|  | Абс. числа | %    |
| Аритмії внаслідок порушення функції автоматизму синусового вузла |            |      |
| Синусова тахікардія  | 20         | 55,5 |
| Синусова брадикардія   | 2          | 5,5  |
| Синусова аритмія   | 3          | 8,3  |
| Миготлива аритмія  | 1          | 2,7  |
| Порушення проведення імпульсу (блокади)                          |            |      |
| Атріовентрикулярна блокада                                       | 2          | 5,5  |
| Блокада ніжок пучка Гіса   | 11         | 30,5 |
| Ектопічні комплекси і ритми                                      |            |      |
| Шлуночкова екстрасистолія  | 7          | 19,4 |
| Ідіовентрикулярний ритм  | 1          | 2,7  |

Із аналізу даних таблиці 3.3 випливає, що найчастішим порушенням ритму у померлих, які хворіли ЦД 1 типу, є синусова тахікардія, вона спостерігається у 20 (55,5 %) пацієнтів. Синусова тахікардія – це пришвидшення серцевого ритму більше вікової норми (понад 90 ударів за

хвилину) [73]. Середній вік пацієнтів з синусовою тахікардією становив  $(47,2 \pm 14,3)$  років, а тривалість захворювання  $(15,1 \pm 7,5)$  років. Вегетативний індекс Кердо у даної категорії хворих становив  $(29,6 \pm 3,4)$  ум.од. проти  $(2,4 \pm 5,4)$  ум.од. у решти хворих ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про переважання симпатикотонічних впливів на діяльність серцево-судинної системи у даних пацієнтів.

При гістологічному дослідженні СПВ у 9 (45,0 %) осіб виявлений помірний дифузний стромогенний склероз (рис 3.3), більш виражений порівняно з контрольною групою, а в безпосередній близькості до вузла і у стромі передсердного міокарда визначався ліпоматоз (рис 3.4).

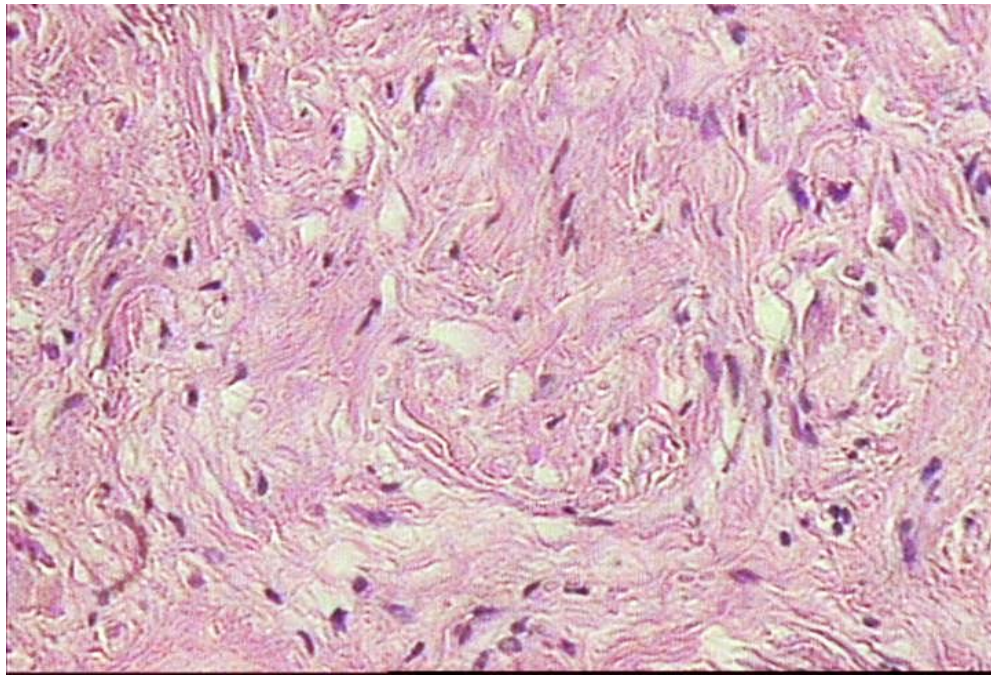


Рис 3.3. Фрагмент СПВ хворого на ЦД 1 типу з синусовою тахікардією. Дифузний стромогенний склероз СПВ із зменшенням кількості вузлових клітин. Гематоксилін і еозин. X 400 Протокол № 308.

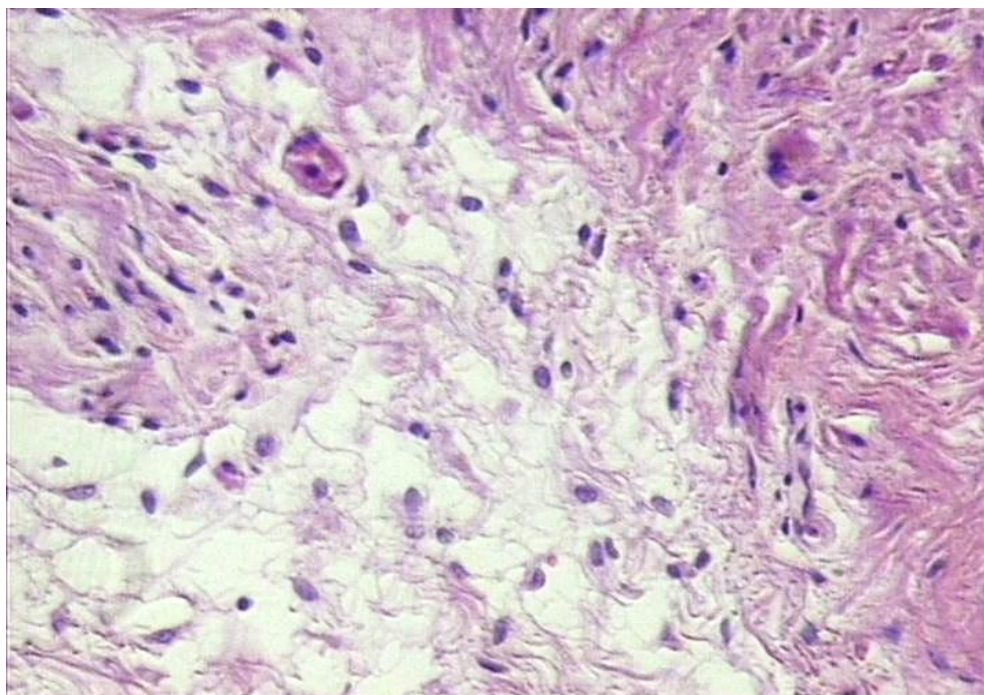


Рис.3.4. Фрагмент СПВ хворого на ЦД 1 типу із синусовою тахікардією. Ліпоматоз в оточенні СПВ. Гематоксилін і еозин.Х 400  
Протокол № 505.

У решти 11 (55,0 %) хворих СПВ візуально не відрізнявся від спостережень у групі контролю. Морфометричне дослідження не виявило суттєвих відмінностей між спеціалізованими кардіоміоцитами СПВ у хворих та у осіб контрольної групи (табл. 3.4).

*Таблиця 3.4*

**Морфометрична характеристика компонентів спеціалізованих кардіоміоцитів синусно-передсердного вузла хворих на цукровий діабет 1 типу із синусовою тахікардією та у групі контролю**

| Показник   | Контроль     | Хворі з синусовою тахікардією |
|--|--------------|-------------------------------|
| S цитоплазми, мкм <sup>2</sup>                                       | 103,74±12,44 | 108,26±14,91                  |
| S ядра, мкм <sup>2</sup>   | 17,23±1,43   | 18,47±1,75                    |
| Ядерно-цитоплазматичне співвідношення                                | 0,166        | 0,170                         |
| Примітка. Достовірної різниці показників між групами немає, (p>0,05) |              |                               |

Синусову брадикардію, тобто сповільнення серцевого ритму менше 60 ударів за хвилину, виявлено лише у двох хворих (5,5 %) на ЦД 1 типу. Причому тривалість захворювання у цих хворих становила 22 і 34 роки, а перебіг ЦД був погано контрольованим із значними коливаннями рівня глюкози в крові та наявністю в анамнезі гіпер- і гіпоглікемічних станів. При гістологічному дослідженні СПВ хворої із 34-річною тривалістю діабету виявлено помірний дифузний стромогенний склероз із зменшенням кількості вузлових клітин. У хворого із 22-річною тривалістю ЦД яскравих морфологічних відмінностей СПВ порівняно з контролем не знайдено, однак в оточенні СПВ у обох випадках спостерігався явний ліпоматоз. При морфометричному дослідженні компонентів спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ виявлено тенденцію до зменшення площі ядер спеціалізованих кардіоміоцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення (табл. 3.5).

*Таблиця 3.5*

**Морфометрична характеристика компонентів спеціалізованих кардіоміоцитів синусно-передсердного вузла хворих на цукровий діабет 1 типу із із синусовою брадикардією та у групі контролю**

| Показник   | Контроль     | Хворі із синусовою брадикардією |
|--|--------------|---------------------------------|
| S цитоплазми, мкм <sup>2</sup>                                       | 103,74±12,44 | 104,66±11,87                    |
| S ядра, мкм <sup>2</sup>   | 17,23±1,43   | 15,94±1,35                      |
| Ядерно-цитоплазматичне співвідношення                                | 0,166        | 0,152                           |
| Примітка. Достовірної різниці показників між групами немає, (p>0,05) |              |                                 |

Синусова аритмія, тобто нерегулярна діяльність вузла, що призводить до нерівномірного утворення імпульсу в ньому [73], спостерігалась у трьох (8,3 %) хворих на ЦД 1 типу з тривалістю захворювання понад 10 років. У двох випадках СПВ був практично незмінений. Лише в одного хворого з

тривалістю захворювання 24 роки та в стані декомпенсації, виявлено незначне зменшення кількості спеціалізованих кардіоміоцитів, помірний дифузний стромогенний склероз вузла, анізонуклеоз.

У всіх хворих знайдено ліпоматоз перинодальної ділянки із роз'єднанням кардіоміоцитів вузла і передсердя. При морфометричному дослідженні компонентів спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ виявлено тенденцію до збільшення площі ядер спеціалізованих кардіоміоцитів, та відповідно ядерно-цитоплазматичного співвідношення (табл.3.6).

*Таблиця 3.6*

**Морфометрична характеристика компонентів спеціалізованих кардіоміоцитів синусно-передсердного вузла хворих на цукровий діабет 1 типу із синусовою аритмією та у групі контролю**

| Показник   | Контроль     | Хворі з синусовою аритмією |
|--|--------------|----------------------------|
| S цитоплазми, мкм <sup>2</sup>                                       | 103,74±12,44 | 109,37±11,75               |
| S ядра, мкм <sup>2</sup>   | 17,23±1,43   | 19,22±2,43                 |
| Ядерно-цитоплазматичне співвідношення                                | 0,166        | 0,176                      |
| Примітка. Достовірної різниці показників між групами немає, (p>0,05) |              |                            |

Миготлива аритмія – це порушення серцевого ритму, при якому протягом усього серцевого циклу спостерігається часте (від 350 до 700) в хвилину безладне, хаотичне збудження і скорочення окремих груп м'язевих волокон передсердь [73]. При цьому збудження і скорочення передсердя, як одного цілого відсутнє [8].

У нашому дослідженні миготлива аритмія, яка носила пароксизмальний характер виявлена лише у одного пацієнта з тривалістю захворювання 7 років, котрий мав ряд супутніх захворювань (ІХС, ожиріння, гіпертонічна хвороба). При гістологічному дослідженні СПВ даного хворого виявлено виражений стромогенний дифузний склероз вузла, зменшення кількості спеціалізованих кардіоміоцитів, анізоцитоз та анізонуклеоз, а також поодинокі вогнища ліпоматозу у стромі вузла. У стромі передсердного

міокарда, в безпосередній близькості до вузла, виявлено виражений ліпоматоз із дисоціацією скоротливих кардіоміоцитів. Морфометричне дослідження компонентів спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ виявило зменшення площі ядер та ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Виявлені патологічні зміни, на нашу думку, більшою мірою обумовлені наявністю супутньої патології, а не лише ЦД.

Таким чином, найчастіші патоморфологічні зміни СПВ та оточуючих його структур, які вдалося діагностувати у 57,7 % хворих на ЦД з передсердними аритміями є неспецифічними і можуть одночасно виявлятися при різних видах передсердних розладів ритму. Морфометричне дослідження кардіоміоцитів СПВ при різних видах передсердних аритмій не виявило статистично достовірної різниці між компонентами спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ у хворих на ЦД 1 типу із наявністю синусових тахікардії, брадикардії та аритмії в порівнянні з контролем. Разом із тим у частині випадків патоморфологічний базис передсердних аритмій не встановлений, так як виражених відмінностей в гістологічній будові СПВ та оточуючих його структур у хворих на ЦД та у осіб контрольної групи не було виявлено.

Порушення проведення імпульсу в нашому дослідженні виявлено у 13 (36,0 %) хворих, з них атріовентрикулярна блокада спостерігалась лише у двох випадках, решта – блокади ніжок пучка Гіса. Атріовентрикулярна блокада – це часткове або повне порушення проведення електричного імпульсу від передсердь до шлуночків. Розрізняють атріовентрикулярну блокаду I ступеня, атріовентрикулярні блокади II ступеня типів I і II та атріовентрикулярну блокаду III ступеня (повну) [73].

Ми спостерігали атріовентрикулярні блокади I ступеня у жінки віком 57 років з тривалістю ЦД 32 роки, яка поступила в стаціонар в стані декомпенсації і померла внаслідок поліорганної недостатності, а також у жінки віком 59 років з тривалістю ЦД лише 18 років та з тривалим анамнезом гіпертонічної хвороби. В обох випадках морфологічне дослідження АВВ



виявило помірний стромогенний склероз вузла, більш виражений у порівнянні з контролем, без значного зменшення кількості вузлових клітин. Морфометричне дослідження компонентів спеціалізованих кардіоміоцитів АВВ не виявило статистично достовірних відмінностей порівняно з групою контролю (табл.3.7).

**Таблиця 3.7**

**Морфометрична характеристика компонентів спеціалізованих кардіоміоцитів атріовентрикулярного вузла хворих на цукровий діабет 1 типу із атріовентрикулярною блокадою I ступеня та у групі контролю**

| Показник   | Контроль     | Хворі з атріовентрикулярною блокадою I ступеня |
|--|--------------|--|
| S цитоплазми, мкм <sup>2</sup>                                       | 283,74±25,65 | 266,82±23,73                                   |
| S ядра, мкм <sup>2</sup>   | 26,42±3,16   | 25,88±2,78                                     |
| Ядерно-цитоплазматичне співвідношення                                | 0,093        | 0,097  |
| Примітка. Достовірної різниці показників між групами немає, (p>0,05) |              |  |

Згідно наших даних, найчастішим (30,5 %) порушенням проведення імпульсу у хворих на ЦД 1 типу є блокада ніжок ПГ. Блокада ніжок пучка Гіса – це сповільнення або повне припинення проведення збудження по одній, двом чи трьом гілкам пучка Гіса [73].

При гістологічному дослідженні виявлено, що у 72,7 % випадків наявності блокади гілок ПГ, хід провідних волокон перегинався, деформувався чи зовсім переривався ділянками склерозу із боку скоротливого міокарда. У 63,6 % випадків відмічено стоншення та зменшення кількості провідних волокон, яке було зумовлене потовщенням ендокарда внаслідок фібро- і гіпереластозу, а фіброзні перетинки з боку склерозованого ендокарда порушували цілісність волокон. У 18,2 % спостережень субендокардіально був відзначений ліпоматоз, який спричинював порушення цілісності гілок ніжок пучка Гіса. Таким чином, у 9

(81,8 %) випадках блокади ніжок ПГ знайдено певні патоморфологічні зміни вздовж волокон ніжок ПГ.

Другим за частотою виникнення видом аритмії при ЦД 1 типу, пов'язаною з периферичними відділами ПСС і шлуночковим міокардом є шлуночкова естрасистолічна аритмія. Шлуночкова екстрасистоля – це передчасне збудження серця, зумовлене імпульсами, які виникають у різних ділянках провідної системи шлуночків [73]. За даними нашого дослідження лівошлуночкова екстрасистоля спостерігається у 7 (19,4 %) хворих на ЦД 1 типу. У всіх померлих, які страждали на цей вид аритмії відзначено помірний або ж значний фіброеластоз ендокарда ЛШ вздовж гілок лівої ніжки пучка Гіса. Клиноподібні випинання з потовщеного ендокарда в бік міокарда деформували та іноді переривали цілісність провідних волокон.

Дистальні відділи обох ніжок пучка Гіса віялоподібно розсипаються на густу сітку клітин Пуркін'є (КП). Ці клітини широко розповсюджені по всьому міокарді шлуночків, але найбільша кількість їх зосереджена у субендокардіальних шарах. КП за розмірами більші від скоротливих кардіоміоцитів, розташовані окремими групами від кількох до 40 – 50 клітин (рис.3.5).

При гістологічному дослідженні окремих груп-острівців КП усіх хворих на ЦД 1 типу, у яких прижиттєво спостерігались вказані вище види шлуночкових аритмій, виявлено зменшення кількості КП у межах однієї групи, анізоцитоз та анізонуклеоз цих клітин, розмежування окремих груп-острівців фіброзними септами, які проникають у міокард зі сторони ендокарда, внаслідок фіброеластозу останнього. (рис.3.6).

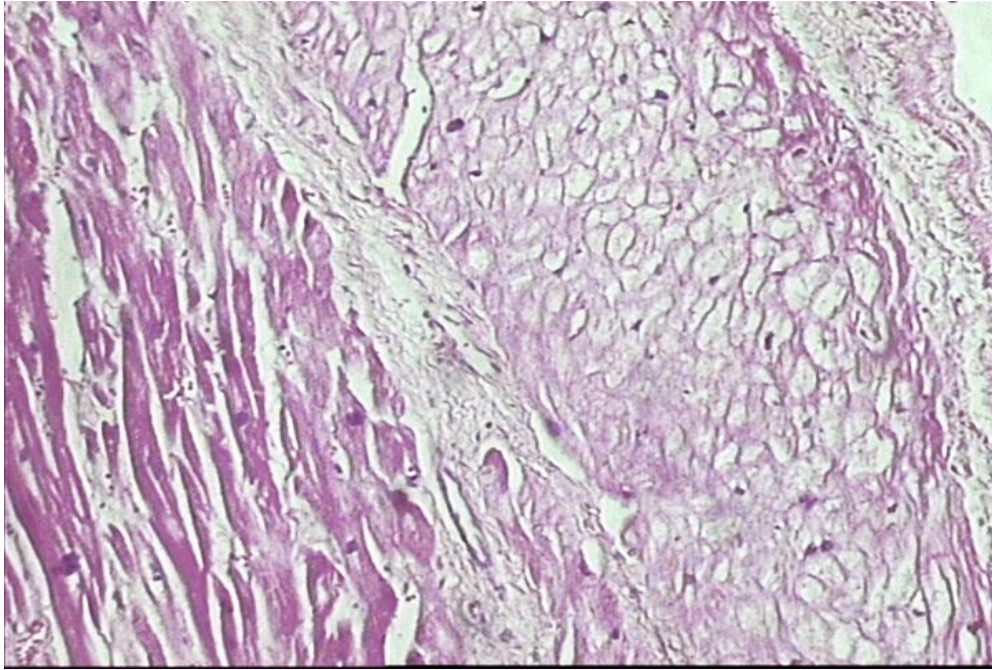


Рис 3.5 Клітини Пуркінє. Гематоксилін і еозин.Х100 Протокол № 258.

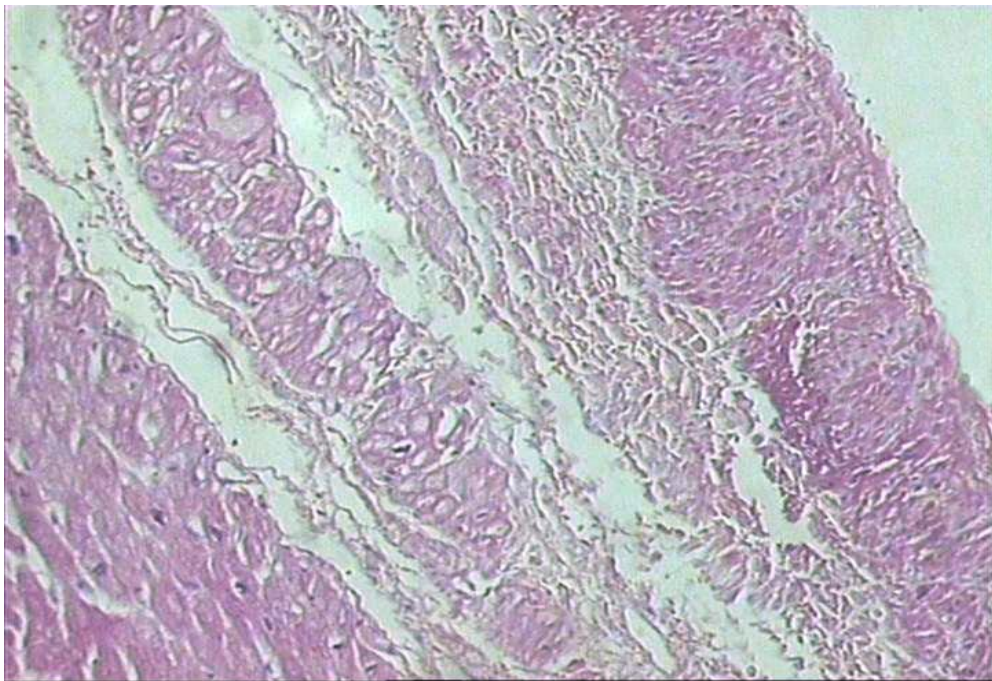


Рис 3.6 Фіброеластоз ендокарду, анізоцитоз та анізонуклеоз клітин Пуркінє. Гематоксилін і еозин.Х100 Протокол № 1025.

Морфометричне дослідження компонентів КП хворих на ЦД 1 типу із шлуночковими аритміями виявило статистично достовірне збільшення площі ядер КП та ядерно-цитоплазматичного співвідношення (табл.3.8).

Таблиця 3.8

**Морфометрична характеристика компонентів клітин Пуркінє хворих на цукровий діабет 1 типу із шлуночковими аритміями та у групі контролю**

| Показник   | Контроль     | Хворі з шлуночковими аритміями |
|--|--------------|--------------------------------|
| S цитоплазми КП, мкм <sup>2</sup>                        | 397,70±32,84 | 477,35±37,42                   |
| S ядра КП, мкм <sup>2</sup>                              | 41,04±3,87   | 55,74±4,69*                    |
| Ядерно-цитоплазматичне співвідношення                    | 0,103        | 0,117*                         |
| Примітка. * – достовірність різниці показників (p<0,05). |              |                                |

Відомо, що більшість шлуночкових аритмій ініціюється хвилею reentry [8]. Виявлені нами у 88,8 % випадків шлуночкових розладів ритму і провідності морфологічні зміни зі сторони шлуночкових компонентів ПСС (порушення цілісності проходження провідних волокон, роз'єднання фіброзними септами груп-острівців КП та зміна морфометричних характеристик цих клітин) можуть спричинити виникнення хвилі reentry, яка проявляється ектопічним вогнищем патологічної імпульсації.

Таким чином, ретроспективний аналіз медичних карт померлих хворих з ЦД 1 типу встановив високу частоту порушень серцевого ритму і провідності (91,0 %), в структурі яких переважали синусова тахікардія (55,5 %), внутрішньошлуночкові блокади (30,5 %) та шлуночкові екstrasистоли (19,4 %) що співпадає із закономірностями, виявленими в попередньому підрозділі.

У 57,7 % померлих з проявами передсердних аритмій встановлені неспецифічні патоморфологічні зміни з боку СПВ та оточуючих його тканин

незалежно від виду аритмії, а у решти – гістологічна картина суттєво не відрізнялася від групи контролю. Це свідчить про відсутність чіткої залежності виникнення передсердних розладів ритму від конкретних патоморфологічних змін.

У 88,8 % померлих хворих на ЦД 1 типу з шлуночковими розладами ритму і провідності нами встановлені чіткі патоморфологічні ознаки з боку периферичних відділів провідної системи серця та оточуючих тканин (порушення цілісності проходження провідних волокон, роз'єднання фіброзними септами груп-острівців КП, які проникають у міокард зі сторони ендокарда внаслідок фіброеластозу останнього; зменшення кількості КП у межах однієї групи, анізоцитоз і анізонуклеоз цих клітин та зміна їх морфометричних характеристик).

#### *Висновки.*

1. Частота порушень серцевого ритму і провідності у хворих на ЦД 1 типу становить 76,0 – 91,0 %, в структурі аритмій переважають синусова тахікардія (33,3 – 55,5 %) та внутрішньошлуночкові блокади (33,3 – 30,5 %).

2. Поглиблення декомпенсації метаболічних процесів, наростання симпатикотонії, наявність погано контрольованого перебігу ЦД та вік хворих понад 50 років є провокуючими факторами виникнення серцевих аритмій у хворих на ЦД 1 типу.

3. У хворих на ЦД без аритмій можливі початкові прояви діастолічної дисфункції ЛШ, тоді як у хворих із порушеннями серцевого ритму і провідності спостерігається наростання тиску наповнення ЛШ та дилатація лівих відділів серця, тобто прогресування діастолічної дисфункції з переходом у рестриктивний тип.

4. У померлих хворих на ЦД 1 типу чіткої залежності виникнення передсердних розладів ритму від конкретних патоморфологічних змін з боку СПВ та оточуючих його тканин не виявлено, тоді як у 88,8 % померлих з шлуночковими розладами ритму і провідності встановлені доволі чіткі

патоморфологічні ознаки з боку периферичних відділів провідної системи серця та оточуючих тканин (порушення цілісності проходження провідних волокон, роз'єднання фіброзними септами груп-острівців КП, які проникають у міокард зі сторони ендокарда внаслідок фіброеластозу останнього; зменшення кількості КП у межах однієї групи, анізоцитоз і анізонуклеоз цих клітин та зміна їх морфометричних характеристик).

Основні положення розділу опубліковані в [21, 111, 112].

## РОЗДІЛ 4

### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ЗА НАЯВНОСТІ СЕРЦЕВИХ АРИТМІЙ

#### 4.1. Електрична нестабільність міокарда при експериментальному цукровому діабеті

У попередньому розділі нашої роботи проаналізовано ЕКГ хворих на ЦД 1 типу. Показано, що порушення серцевого ритму і провідності доволі часто спостерігаються у хворих із ЦД 1 типу, а саме в 76 – 91 % випадків, що підтверджує актуальність нашого дослідження.

У цьому підрозділі роботи наводиться характеристика змін електрокардіограм 130 білих щурів з експериментальним ЦД та 30 тварин групи контролю, а також визначення прихованої електричної нестабільності міокарда.

Усі тварини з експериментальним ЦД у залежності від рівня глікемії розподілені на три групи. Першу групу склали 49 тварин з легким ЦД, рівень глікемії, в яких коливався від 7 до 12 ммоль/л (більше за норму, але менше від подвійної). У другу групу відібрано 36 тварин з рівнем глікемії від 12 до 18 ммоль/л (більше від подвійної, але менше потрійної). У третю групу ввійшло 45 тварин з важким перебігом ЦД та рівнем глікемії більше 18 ммоль/л (більше від потрійної норми) [78]. Окремо виділено четверту групу тварин з наявністю кетоацидозу, в яку відібрано 46 щурів з позитивною реакцією на наявність кетонів у сечі. Контрольну групу склали 30 тварин відповідної маси і статі.

Як показано на рис. 4.1, у тварин усіх досліджуваних груп спостерігається значне підвищення рівня глюкози крові порівняно з контролем, що є об'єктивним показником розвитку експериментального ЦД.

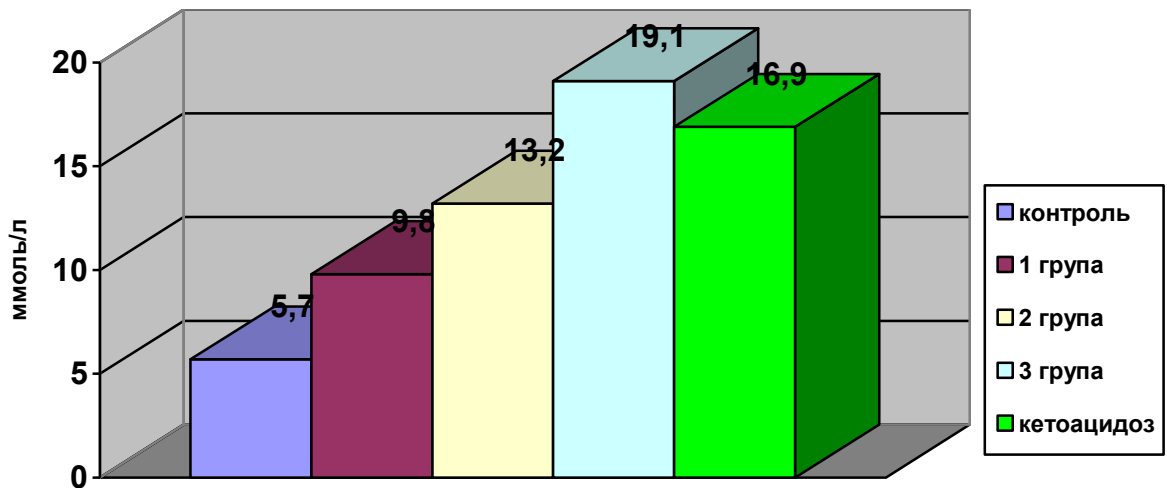


Рис.4.1. Показники глікемії у тварин контрольної та досліджуваних груп

Перед виведенням із експерименту всім тваринам досліджуваних груп, а також у групі контролю, проводили електрокардіографічне дослідження в II-му стандартному відведенні з використанням методу визначення прихованої електричної нестабільності міокарда.

Частота серцевих скорочень тварин контрольної групи склала  $(427,7 \pm 2,4)$  1/хв. Аналіз даного показника групи тварин із легким ЦД показав, що ЧСС становить  $(450,7 \pm 2,9)$  1/хв. ( $p < 0,05$  порівняно з контролем), в групі тварин із середнім ступенем важкості алоксанового ЦД –  $(465,9 \pm 3,5)$  1/хв. ( $p < 0,05$  порівняно з контролем та першою групою), у групі тварин з важким ЦД –  $(473,5 \pm 3,9)$  1/хв. ( $p < 0,05$  порівняно з контролем та першою групою), а у щурів з кетацидозом –  $(474,4 \pm 3,7)$  1/хв. ( $p < 0,05$  порівняно з контролем та першою групою). Тобто, спостерігається достовірне збільшення ЧСС у щурів з експериментальним ЦД. Найбільш вираженою є тахікардія у групі тварин із важким ЦД та у групі із кетацидозом. Кореляційним аналізом встановлено наростання ЧСС в залежності від ступеня метаболічних порушень, обумовлених ЦД ( $r = +0,46$ ,  $p < 0,001$ ).

У таблиці 4.1 представлені зведені дані аналізу електрокардіограм тварин контрольної та дослідних груп.



**Показники електрокардіограми тварин контрольної та досліджуваних груп, (M±m)**

| Група тварин   | P, мс       | P-Q, мс    | QRS, мс                    | QRST, мс    | T-P, мс    | R, мВ                       | T, мВ                       |
|--|-------------|------------|----------------------------|-------------|------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Контрольна (n=30)  | 17,1 ± 0,5  | 46,3 ± 0,7 | 18,8 ± 0,6                 | 71,1 ± 0,6  | 22,9 ± 0,8 | 0,63 ± 0,02                 | 0,31 ± 0,02                 |
| Перша (n=49)   | 19,6 ± 0,6* | 48,5 ± 0,9 | 16,9 ± 0,4*                | 75,9 ± 0,4* | 8,9 ± 0,7* | 0,41 ± 0,03*                | 0,18 ± 0,02*                |
| Друга (n=36)   | 18,3 ± 0,5  | 46,3 ± 0,5 | 15,3 ± 0,3*                | 74,9 ± 0,4* | 7,6 ± 0,5* | 0,33 ± 0,03*                | 0,15 ± 0,02*                |
| Третя (n=45)   | 16,5 ± 0,6  | 44,4 ± 0,7 | 14,5 ± 0,3 <sup>*,**</sup> | 73,6 ± 0,3* | 8,8 ± 0,5* | 0,27 ± 0,02 <sup>*,**</sup> | 0,11 ± 0,01 <sup>*,**</sup> |
| Четверта (n=46)  | 16,7 ± 0,5  | 44,6 ± 0,6 | 14,4 ± 0,3 <sup>*,**</sup> | 73,7 ± 0,4* | 8,3 ± 0,5* | 0,29 ± 0,03 <sup>*,**</sup> | 0,13 ± 0,02*                |
| Примітки: 1. * – достовірність різниці (p<0,05) показників з групою контролю; 2. ** – достовірність різниці (p<0,05) показників з першою групою. |             |            |                            |             |            |                             |                             |

Проводячи аналіз даних таблиці 4.1, звертає увагу на себе факт достовірного зменшення амплітуди зубців R та T в усіх групах порівняно з контролем. Спостерігається прогресивне зменшення амплітуди зубців R та T із наростанням декомпенсації метаболічних порушень, що вказує на ураження міокарда гіпоксично-метаболічного генезу і може вважатися опосередкованим критерієм наявності ДКМП. Достовірне зменшення тривалості інтервалу T-P виникає внаслідок розвитку синусової тахікардії. Тобто збільшення ЧСС відбувається за рахунок вкорочення інтервалу T-P, який відповідає діастолічній паузі.

Разом із тим, спостерігається достовірне вкорочення тривалості комплексу QRS та подовження інтервалу QRST за рахунок подовження

сегменту S-T. Як відомо, сегмент S-T відображає період повного охоплення збудженням міокарда шлуночків, що відповідає фазі плато серцевого потенціалу дії, яка в свою чергу є результатом переміщення в клітину іонів  $\text{Ca}^{2+}$  [72]. Тому подовження сегменту S-T обумовлено порушенням функціонування потенціал-залежних кальцієвих каналів та зниженням концентрації позаклітинного кальцію, що має місце у хворих на ЦД [7]. Слід також зазначити, що статистично достовірних відмінностей у тривалості зубця P та інтервалу P-Q у тварин з різними ступенями важкості алоксанового ЦД порівняно з контролем і між собою не виявлено.

При індивідуальному аналізі електрокардіограм тварин контрольної групи розладів серцевого ритму і провідності зареєстровано не було. При виконанні проби з АТФ у жодної тварини з контрольної групи прихована електрична нестабільність міокарда не визначалась. Зміни ЕКГ після проби мали однотипний характер, а саме: розвиток повної атріовентрикулярної блокади, що тривала в середньому ( $10,8 \pm 3,4$ ) с, на фоні якої реєструвався вузловий та ідіовентрикулярний ритм із поступовим відновленням синусового ритму.

Індивідуальний аналіз ЕКГ тварин першої групи показав, що окрім вихідної тахікардії виявленої у чотирьох щурів (8,2 %), у п'яти тварин (10,2 %) відмічалася атріовентрикулярна блокада I ступеню. Ніяких інших серцевих аритмій, як до так і після введення АТФ, зареєстровано не було. Реакція на введення АТФ була ідентична із групою контролю.

У другій групі тварин з експериментальним ЦД вихідну тахікардію було зафіксовано у чотирьох (11,1 %) щурів, у однієї (2,7 %) тварини – атріовентрикулярну блокаду I ступеню, а ще в одному (2,7 %) випадку – парасистолічну аритмію. Проведення проби з АТФ виявило шлуночкову екстрасистолію лише у одного (2,7 %) щура.

Індивідуальний аналіз ЕКГ тварин третьої групи з важким ЦД показав наявність синусової тахікардії у 15 (33,3 %) щурів, шлуночкової екстрасистолії у 10 (22,2 %) тварин та парасистолії у однієї тварини (2,2 %).

Після введення АТФ шлуночкові екстрасистоли спостерігались у 17 (37,7 %) тварин, а у 2 (4,4 %) тварин мали місце суправентрикулярні екстрасистоли.

У групі тварин з кетоацидозом зафіксовано вихідну синусову тахікардію у 14 (30,4 %) щурів, шлуночкову екстрасистолю у п'яти (10,9 %) тварин та парасистолічну аритмію у двох (4,3 %) щурів. Визначення прихованої електричної нестабільності виявило вентрикулярні екстрасистоли у 11 (23,9 %) тварин та суправентрикулярні екстрасистоли у двох (4,3 %) тварин.

Таким чином, у тварин з експериментальним ЦД має місце порушення автоматизму, яке проявляється синусовою тахікардією, екстрасистолією, парасистолією. Виявлено також порушення провідності у вигляді атріовентрикулярної блокади I ступеню в поєднанні з синусовою тахікардією, наявність якої виключає механізм виникнення атріовентрикулярної блокади внаслідок стимуляції холінергічних рецепторів та свідчить скоріше на користь метаболічних та дистрофічних змін у міокарді під впливом хронічної гіперглікемії, підтвердженням чого може бути достовірне зниження зубців R та T. Структура порушень серцевого ритму і провідності при експериментальному ЦД представлено на рис.4.2.

Як показано на рис. 4.2, найчастішими серцевими аритміями при експериментальному ЦД є передсердні (синусова тахікардія, суправентрикулярна екстрасистолія) та шлуночкові (екстрасистолія) порушення діяльності серця, що обумовило наші подальші морфологічні дослідження певних елементів ПСС.

Індивідуальний аналіз ЕКГ усіх тварин з експериментальним ЦД дав нам змогу визначити частоту виникнення розладів серцевого ритму і провідності в групах з різними ступенями важкості діабету (табл.4.2).

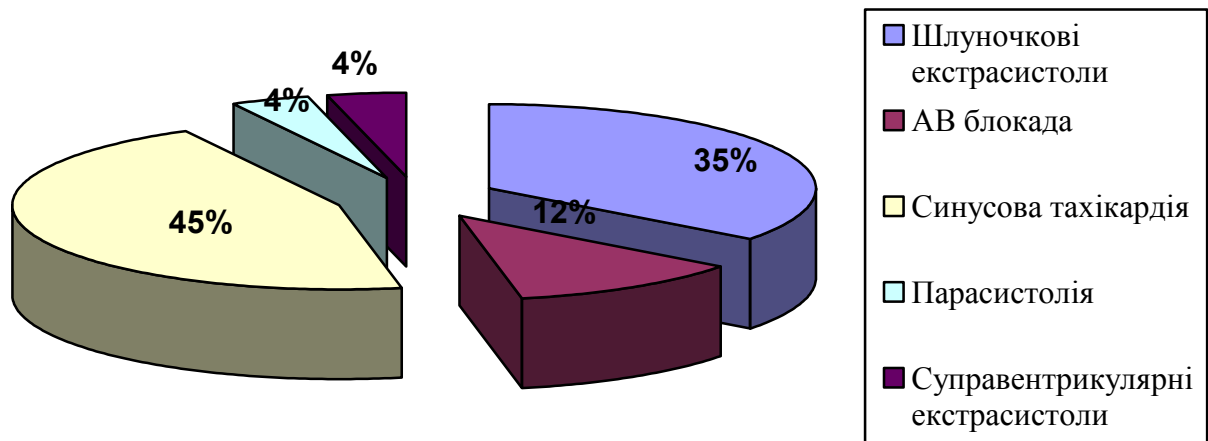


Рис.4.2. Структура порушень серцевого ритму і провідності при експериментальному ЦД

Таблиця 4.2

**Загальна частота розладів серцевого ритму і провідності у тварин з різними ступенями важкості експериментального цукрового діабету**

| Група тварин   | Кількість тварин з аритмією |                    |
|----------------|-----------------------------|--------------------|
|                | до введення АТФ             | після введення АТФ |
| Перша (n=49)   | 9 (18,4 %)                  | 9 (18,4 %)         |
| Друга (n=36)   | 6 (16,6 %)                  | 7 (19,4 %)         |
| Третя (n=45)   | 25 (55,5 %)                 | 33 (73,3 %)        |
| Всього (n=130) | 40 (30,7 %)                 | 49 (37,7 %)        |

Як випливає із даних таблиці, у тварин з важким алоксановим ЦД введення АТФ зумовило зростання частоти розладів ритму та провідності на 17,8 % за рахунок частішого виникнення шлуночкових екстрасистол, на відміну від першої та другої груп.

Нами також проведено кореляційний аналіз із метою з'ясування зв'язків між наявністю порушень серцевого ритму та провідності і

вираженістю гіперглікемії та кетоацидотичним станом. Виявлено пряму кореляційну залежність наявності серцевих аритмій від величини гіперглікемії ( $r=+0,53$ ,  $p<0,001$ ), а також від кетоацидозу ( $r=+0,35$ ,  $p<0,001$ ).

Таким чином, при ЦД з наростанням гіперглікемії, особливо при кетоацидозі, спостерігається збільшення ЧСС та, як наслідок, вкорочення тривалості інтервалу Т-Р і комплексу QRS, що слід вважати закономірною компенсаторною реакцією організму на гіпоксію та енергодефіцит у тканинах, тоді як достовірне ( $p<0,05$ ) зниження амплітуди зубців R та T і збільшення тривалості інтервалу QRST за рахунок подовження сегменту S-T є свідченням наростання метаболічних розладів у міокарді.

При проведенні ЕКГ дослідження у 40 (30,7 %) тварин з експериментальним ЦД зафіксовані різноманітні порушення серцевого ритму і провідності, перше місце серед яких належить синусовій тахікардії (45 %). У групі тварин з важким алоксановим ЦД введення АТФ зумовило зростання частоти розладів ритму та провідності на 17,8 % за рахунок частішого виникнення шлуночкових екстрасистол, що опосередковано свідчить про наявність дисметаболічних та дистрофічних змін у міокарді діабетичного генезу. Це підтверджується прямою кореляційною залежністю між наявністю порушень серцевого ритму та провідності і вираженістю гіперглікемії.

#### 4.2. Стан вегетативної регуляції серцевого ритму при алоксановому цукровому діабеті та за наявності серцевих аритмій

Згідно з сучасними уявленнями, одним із патогенетичних механізмів ураження серця при ЦД є розвиток діабетичної автономної нейропатії серця (ДАНС), яка клінічно проявляється постуральною гіпотензією, тахікардією, безбольовим інфарктом міокарда [46]. Діабетична автономна нейропатія серця є одним з клінічних проявів діабетичної вегетонейропатії, яка включає також синдром гастропатії, ентеропатії, атонію сечового міхура, імпотенцію та порушення потовиділення [105, 168]. В свою чергу діабетична

вегетонейропатія виникає внаслідок порушення симпатичної та парасимпатичної інервації органів. Серце дуже багате симпатичною та парасимпатичною інервацією, тому її порушення вже на ранніх стадіях впливає на серцеву діяльність [26, 27].

Для виявлення загальних закономірностей порушень адренергічно-холінергічних взаємовідношень у регуляції серцевого ритму, а також з метою з'ясування ролі дисфункції автономної нервової системи в розвитку порушень серцевого ритму і провідності при експериментальному ЦД ми використали простий і інформативний метод кардіоінтервалометрії.

Як видно з таблиці 4.3, в умовах експериментального ЦД у тварин дослідної групи має місце достовірне зменшення інтервалу R-R порівняно з групою контролю та між групами зокрема, тобто із збільшенням рівня глікемії достовірно зменшується тривалість R-R, що є відображенням розвитку синусової тахікардії. Між третьою і четвертою групами немає достовірної різниці у тривалості інтервалів R-R так, як ці групи практично однакові за ступенем гіперглікемії.

Наступним нашим завданням було з'ясування загальних закономірностей порушень інтенсивності адренергічно-холінергічних регуляторних впливів на СПВ. Показник варіаційного розмаху ( $\Delta X$ ) характеризує надійність та адаптаційні можливості функціонування системи “синаотріальний вузол – блукаючий нерв”, тобто за показником  $\Delta X$  можна оцінити ефективність холінергічних впливів на серцевий ритм. Прийнято вважати, що адаптаційні можливості системи “синаотріальний вузол – блукаючий нерв” (тобто автономного контура регуляції серцевого ритму за Р.М. Баєвським) тим потужніші, чим більший показник  $\Delta X$ . І навпаки, звуження діапазону коливань інтервалів R-R розглядають як обмеження пристосувальних резервів серця [10].

**Результати математичного аналізу серцевого ритму при експериментальному цукровому діабеті у порівнянні з контролем, (M±m)**

| Група тварин  | Показник  |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
|   | R-R, мс   | $\Delta X$ , мс   | Mo, мс  | AMo, мс   |
| Контрольна (n=30)   | 136,48±1,08   | 11,20±0,08  | 135,03±1,08   | 42,83±0,24  |
| Перша n=49  | 132,90±0,68<br>$p_k < 0,05$<br>$p_2 < 0,05$<br>$p_3 < 0,05$<br>$p_4 < 0,05$   | 8,91±0,08<br>$p_k < 0,001$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 < 0,05$<br>$p_4 < 0,05$  | 130,38±0,68<br>$p_k < 0,05$<br>$p_2 < 0,05$<br>$p_3 < 0,05$<br>$p_4 < 0,05$   | 53,63±0,36<br>$p_k < 0,001$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 < 0,05$<br>$p_4 < 0,05$ |
| Друга n=36  | 129,90±0,71<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 < 0,05$<br>$p_3 < 0,05$<br>$p_4 < 0,05$  | 8,68±0,10<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$<br>$p_4 > 0,05$  | 127,48±0,70<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 < 0,05$<br>$p_3 < 0,05$<br>$p_4 < 0,05$  | 52,84±0,37<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$<br>$p_4 > 0,05$ |
| Третя n=45  | 127,69±0,67<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,05$<br>$p_4 > 0,05$ | 8,38±0,07<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 < 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_4 > 0,05$  | 125,20±0,68<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,05$<br>$p_4 > 0,05$ | 51,81±0,35<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 < 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_4 > 0,05$ |
| Четверта n=46   | 127,64±0,68<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,05$<br>$p_3 > 0,05$ | 8,46±0,07<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$ | 125,13±0,66<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,05$<br>$p_3 > 0,05$ | 52,11±0,33<br>$p_k < 0,001$<br>$p_1 < 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$ |
| Примітки: 1. $p_k$ – достовірність між показниками порівняно з контролем;<br>1. $p_1$ – достовірність між показниками порівняно з першою групою;<br>2. $p_2$ – достовірність між показниками порівняно з другою групою;<br>3. $p_3$ – достовірність між показниками порівняно з третьою групою;<br>4. $p_4$ – достовірність між показниками порівняно з четвертою групою. |   |   |   |   |

У тварин з експериментальним ЦД в усіх групах спостереження відмічено зменшення показника  $\Delta X$  порівняно з контролем, що свідчить про ослаблення вагусних впливів на серцеву діяльність. У третій та четвертій групах тварин також має місце достовірна різниця досліджуваного показника порівняно з першою групою тварин. У другій групі щурів різниця між показником  $\Delta X$  першої, третьої та четвертої груп відсутня. Тобто має місце зменшення діапазону коливань інтервалів R-R із збільшенням ступеня

важкості експериментального ЦД, що можна розглядати як зменшення пристосувальних резервів серця.

Показник  $M_0$  – це значення інтервалу R-R, що найчастіше зустрічається та характеризує гуморальний канал регуляції ритму серця за рахунок адренергічних впливів на СПВ [55]. Аналіз показника  $M_0$  показав його прогресивне зменшення із наростанням гіперглікемії. Відмічено достовірну різницю даного показника в усіх групах порівняно з контролем. Також має місце достовірна різниця між показником  $M_0$  в усіх досліджуваних групах, окрім третьої і четвертої груп між собою, котрі, практично не різняться між собою за рівнем гіперглікемії. Це відображає посилення адренергічних впливів на активність СПВ із поглибленням ступеня декомпенсації метаболічних порушень.

Показник  $AM_0$  відображає відносну кількість інтервалів R-R, які визначають  $M_0$  та вказує на активність центрального контуру регуляції ритму серця, який здійснює свої впливи через симпатичні нерви, тобто характеризує активність симпатичного відділу АНС [9, 10, 55]. Як видно з таблиці 4.3, в усіх досліджуваних групах має місце достовірне збільшення  $AM_0$  порівняно з контролем. Разом із тим, аналіз  $AM_0$  у досліджуваних групах виявив тенденцію до поступового зменшення показника із поглибленням ступеня важкості експериментального ЦД.

Нами також проаналізовано комплексні показники: показник вегетативного балансу (ПВБ), вегетативний показник ритму (ВПР), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) та індекс напруження (ІН), які всебічно характеризують вегетативну регуляцію серця в нормі і патології та дозволяють кількісно співставити напруженість холінергічних і адренергічних регуляторних процесів [9]. Дані представлені в таблиці 4.4.

Нами відмічено достовірне збільшення показника ВПР у досліджуваних групах порівняно з контролем, а також достовірні відмінності цього показника між групами із різними ступенями важкості експериментального ЦД, що свідчить про ослаблення вагусних впливів на



серцеву діяльність [10] при наростанні гіперглікемії і підтверджує виявлену вище закономірність.

Таблиця 4.4

**Показники вегетативної регуляції синусового ритму у щурів з експериментальним цукровим діабетом порівняно з контролем, (M±m)**

| Група тварин   | Показник  |  |   |   |
|--|---|--|---|---|
|  | ПВБ   | ВІР  | ПАІР  | ІН  |
| Контрольна (n=30)  | 3,82 ± 0,02   | 0,66 ± 0,01  | 0,311 ± 0,002   | 0,0148 ± 0,0002   |
| Перша n=49   | 6,04 ± 0,06<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> > 0,05<br>p <sub>3</sub> > 0,05<br>p <sub>4</sub> > 0,05 | 0,86 ± 0,01<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> < 0,05<br>p <sub>3</sub> < 0,05<br>p <sub>4</sub> < 0,001 | 0,412 ± 0,001<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> > 0,05<br>p <sub>3</sub> > 0,05<br>p <sub>4</sub> < 0,05 | 0,0234 ± 0,0002<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> > 0,05<br>p <sub>3</sub> < 0,05<br>p <sub>4</sub> < 0,05 |
| Друга n=36   | 6,09 ± 0,06<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> > 0,05<br>p <sub>3</sub> > 0,05<br>p <sub>4</sub> > 0,05 | 0,91 ± 0,01<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>3</sub> <0,05<br>p <sub>4</sub> < 0,05    | 0,414 ± 0,001<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> > 0,05<br>p <sub>3</sub> > 0,05<br>p <sub>4</sub> > 0,05 | 0,0242 ± 0,0003<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> > 0,05<br>p <sub>3</sub> > 0,05<br>p <sub>4</sub> > 0,05 |
| Третя n=45   | 6,14 ± 0,06<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> > 0,05<br>p <sub>2</sub> > 0,05<br>p <sub>4</sub> > 0,05 | 0,95 ± 0,01<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,05<br>p <sub>4</sub> > 0,05    | 0,414 ± 0,002<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> > 0,05<br>p <sub>2</sub> > 0,05<br>p <sub>4</sub> > 0,05 | 0,0257 ± 0,0002<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> > 0,05<br>p <sub>4</sub> > 0,05  |
| Четверта n=46  | 6,18 ± 0,06<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> > 0,05<br>p <sub>2</sub> > 0,05<br>p <sub>3</sub> > 0,05 | 0,95 ± 0,01<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,05<br>p <sub>3</sub> > 0,05    | 0,417 ± 0,001<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> > 0,05<br>p <sub>3</sub> > 0,05  | 0,0258 ± 0,0002<br>p <sub>к</sub> <0,001<br>p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> > 0,05<br>p <sub>3</sub> > 0,05  |
| Примітки: 1. p <sub>к</sub> – достовірність між показниками порівняно з контролем;<br>2. p <sub>1</sub> – достовірність між показниками порівняно з першою групою;<br>3. p <sub>2</sub> – достовірність між показниками порівняно з другою групою;<br>4. p <sub>3</sub> – достовірність між показниками порівняно з третьою групою;<br>5. p <sub>4</sub> – достовірність між показниками порівняно з четвертою групою. |   |  |   |   |

Показник вегетативного балансу вказує на співвідношення між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів: при переважанні

парасимпатичних впливів зменшується, а при переважанні симпатичного відділу – збільшується [10]. У нашому дослідженні ПВБ достовірно збільшився в усіх досліджуваних групах порівняно з контролем, що також свідчить про переважання адренергічного компонента регуляції АНС над холінергічним. Статистичний аналіз ПВБ груп із різними ступенями важкості ЦД між собою показав лише тенденцію до його збільшення із поглибленням ступеню важкості експериментального ЦД.

Інформативним показником, що характеризує роль симпатичних впливів на функціонування СПВ, вважається ПАПР, зміна якого вказує на шлях реалізації центрального стимулювання серцевого ритму – нервовий чи гуморальний [9]. У нашому дослідженні має місце достовірне збільшення ПАПР у досліджуваних групах порівняно з контролем, що відображає збільшення ролі симпатичних впливів на функціонування СПВ. Аналіз ПАПР в досліджуваних групах показав лише достовірне збільшення даного показника у групі з кетоацидозом порівняно з першою групою, хоча відмічено тенденцію до наростання показника ПАПР у тварин з діабетом із збільшенням рівня гіперглікемії. Відсутність достовірної різниці між групами тварин з різними ступенями важкості ЦД, обумовлено деяким зменшенням АМо із поглибленням важкості експериментального ЦД і свідчить про переважання гуморального шляху реалізації центрального стимулювання серцевого ритму.

Ще одним розрахунковим показником вегетативної регуляції синусового ритму є ІН, котрий характеризує ступінь напруження регуляторних механізмів організму [10]. Як видно з таблиці 4.4, має місце достовірне збільшення ІН в усіх групах тварин з експериментальним ЦД порівняно з контролем. Аналіз ІН по групах тварин із різними ступенями важкості ЦД показав достовірне його збільшення в третій і четвертій групах порівняно з першою групою. Зростання ІН свідчить про напруження регуляторних механізмів організму із збільшенням важкості експериментального ЦД.

Отже, на підставі комплексного аналізу показників КІМ встановлено, що у щурів з алоксановим ЦД порівняно з інтактними виникає вегетативний дисбаланс у бік симпатикотонії. З поглибленням ступеня важкості експериментального ЦД прогресивно слабнуть вагусні впливи на серце (про що свідчить достовірне зменшення  $\Delta X$  та збільшення ВПР) та наростають симпатoadреналові впливи (поступово збільшуються АМо, ПАПР, ПВБ та зменшується Мо) і посилюється напруження регуляторних механізмів (достовірно прогресивно збільшується ІН).

Наступним нашим завданням було встановити закономірності змін вегетативної регуляції серцевого ритму у групах тварин з наявністю порушень серцевого ритму і провідності, без розладів ритму та провідності та у групі контролю (табл.4.5).

Таблиця 4.5

**Результати математичного аналізу серцевого ритму при наявності серцевих аритмій, без них та у групі контролю, ( $M \pm m$ )**

| Група тварин   | Показник   |   |  |  |
|--|--|---|--|--|
|  | R-R, мс  | $\Delta X$ , мс                                 | Мо, мс   | АМо, мс  |
| Контрольна<br>(n=30)   | 136,48 ± 1,08                                    | 11,20 ± 0,08                                    | 135,03 ± 1,08                                    | 42,83 ± 0,24                                     |
| Без серцевих<br>аритмій<br>(n=82)  | 131,90 ± 0,46<br>$p_k < 0,05$<br>$p_a < 0,05$    | 8,85 ± 0,06<br>$p_k < 0,001$<br>$p_a < 0,05$    | 129,30 ± 0,45<br>$p_k < 0,05$<br>$p_a < 0,05$    | 53,42 ± 0,25<br>$p_k < 0,001$<br>$p_a < 0,05$    |
| З серцевими<br>аритміями<br>(n=48)   | 127,81 ± 0,82<br>$p_k < 0,05$<br>$p_{ба} < 0,05$ | 8,49 ± 0,08<br>$p_k < 0,001$<br>$p_{ба} < 0,05$ | 125,31 ± 0,80<br>$p_k < 0,05$<br>$p_{ба} < 0,05$ | 51,74 ± 0,38<br>$p_k < 0,001$<br>$p_{ба} < 0,05$ |
| Примітки: 1. $p_k$ – достовірність різниці ( $p < 0,05$ ) показників з контролем;<br>2. $p_a$ – достовірність різниці ( $p < 0,05$ ) показників із групою з аритміями;<br>3. $p_{ба}$ – достовірність різниці ( $p < 0,05$ ) показників із групою без аритмій. |  |   |  |  |

При аналізі даних, представлених в таблиці 4.5, спостерігаємо достовірне зменшення тривалості інтервалу R-R в дослідних групах тварин порівняно з контролем, а також між собою, що зумовлено збільшенням ЧСС. Показник варіаційного розмаху  $\Delta X$  також достовірно знизився, що свідчить про ослаблення вагусних впливів на серцеву діяльність при ЦД, і це

ослаблення ще більшою мірою виражене у групі з наявністю розладів ритму та провідності.

Аналіз показника  $M_o$  показав його достовірне зменшення в дослідних групах порівняно з контролем. Також спостерігається достовірна різниця показника  $M_o$  між досліджуваними групами. Отже, має місце посилення адренергічних впливів на СПВ через гуморальний канал регуляції найбільш виражене у групі тварин з серцевими аритміями.

Зміна показника  $AMo$  носить двоякий характер. Відмічено достовірне збільшення  $AMo$  в обох групах тварин порівняно з контролем, що свідчить про збільшення активності центрального контура регуляції серцевого ритму через симпатичні нерви при експериментальному ЦД. Однак у групі з наявністю аритмій  $AMo$  незначно, але достовірно менша, що, на нашу думку, зумовлено більш вираженими метаболічними розладами та важчим перебігом ЦД в даній групі, що веде до поступової симпатичної денервації серця.

Виявлено обернену кореляційну залежність між наявністю розладів серцевого ритму та провідності і такими показниками, як  $\Delta X$  ( $r=-0,28$ ,  $p<0,001$ ),  $M_o$  ( $r=-0,37$ ,  $p<0,001$ ) і  $AMo$  ( $r=-0,32$ ,  $p<0,001$ ), що підтверджує виявлені закономірності.

Комплексні розрахункові показники вегетативної регуляції синусового ритму у тварин з експериментальним ЦД при наявності серцевих аритмій, без них та у групі контролю представлені в таблиці 4.6.

Аналіз ПВБ, тобто відношення  $AMo/\Delta X$ , показав відсутність достовірної різниці ПВБ між дослідними групами. Достовірне збільшення ВПР у досліджуваних групах порівняно з контролем, а також між собою, дає можливість стверджувати про зменшення парасимпатичних впливів на серцеву діяльність найбільшою мірою виражену в групі тварин з наявністю розладів ритму і провідності.

Показник адекватності процесів регуляції, тобто відношення  $AMo/M_o$ , достовірно зріс в обох групах з експериментальним ЦД порівняно з

контролем. Однак, достовірної відмінності ПАПР між групами з аритміями та без них виявлено не було. Відсутність достовірної різниці ПАПР між дослідними групами вказує на переважання гуморального шляху реалізації центрального стимулювання серцевого ритму.

Таблиця 4.6

**Показники вегетативної регуляції синусового ритму у щурів з експериментальним цукровим діабетом за наявності серцевих аритмій, без них та у групі контролю, (M±m)**

| Група тварин  | Показник  |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
|   | ПВБ   | ВІР   | ПАПР  | ІН  |
| Контрольна (n=30)   | 3,82 ± 0,02   | 0,66 ± 0,01   | 0,311 ± 0,002   | 0,0148 ± 0,0002   |
| Без серцевих аритмій (n=82)   | 6,06 ± 0,05<br>p <sub>к</sub> < 0,001<br>p <sub>а</sub> > 0,05  | 0,87 ± 0,01<br>p <sub>к</sub> < 0,001<br>p <sub>а</sub> < 0,05  | 0,413 ± 0,001<br>p <sub>к</sub> < 0,001<br>p <sub>а</sub> > 0,05  | 0,0234 ± 0,0001<br>p <sub>к</sub> < 0,001<br>p <sub>а</sub> < 0,05  |
| З серцевими аритміями (n=48)  | 6,12 ± 0,06<br>p <sub>к</sub> < 0,001<br>p <sub>ба</sub> > 0,05 | 0,95 ± 0,01<br>p <sub>к</sub> < 0,001<br>p <sub>ба</sub> < 0,05 | 0,413 ± 0,001<br>p <sub>к</sub> < 0,001<br>p <sub>ба</sub> > 0,05 | 0,0245 ± 0,0002<br>p <sub>к</sub> < 0,001<br>p <sub>ба</sub> < 0,05 |
| Примітки: 1. p <sub>к</sub> – достовірність різниці (p<0,05) показників з контролем;<br>2. p <sub>а</sub> – достовірність різниці (p<0,05) показників із групою з аритміями;<br>3. p <sub>ба</sub> – достовірність різниці (p<0,05) показників із групою без аритмій. |   |   |   |   |

Аналіз величин ІН, котрий характеризує ступінь напруження регуляторних механізмів організму, показав його достовірне збільшення в обох групах тварин з експериментальним ЦД порівняно з контролем та між собою. Це є свідченням вираженого напруження регуляторних механізмів організму в групі з серцевими аритміями, що в подальшому може зумовити зрив адаптаційних процесів.

Проведено також кореляційний аналіз між наявністю порушень серцевого ритму та провідності і показниками КІМ. Виявлено пряму кореляційну залежність серцевих аритмій від величини ВІР (r=+0,37, p<0,001), а також від показника ІН (r=+0,25, p<0,001).

Таким чином, на підставі комплексного аналізу показників КІМ встановлено, що у щурів з наявністю аритмій при експериментальному ЦД достовірно ( $p < 0,05$ ) сильніше слабнуть парасимпатичні та посилюються симпатичні впливи на серцеву діяльність порівняно з групою тварин без порушень ритму і провідності, а також спостерігається значне напруження регуляторних механізмів.

4.3 Масометрична та планіметрична характеристики серця білих щурів з алоксановим цукровим діабетом та за наявності порушень серцевого ритму і провідності

У цьому розділі представлено результати масометричних, планіметричних та стереометричних досліджень частин серця експериментальних тварин з різними ступенями важкості алоксанового ЦД та за умов кетоацидозу. Досліджено серця 80 білих щурів-самців: 65 тварин дослідної групи і 15 тварин групи контролю. Залежно від рівня глікемії та наявності кетоацидозу, усі серця тварин з експериментальним ЦД розділено на чотири групи: першу групу склали 23 серця тварин з легким ЦД, другу – 18 сердець тварин з експериментальним ЦД середнього ступеню важкості, третю – серця 24 тварин з важким алоксановим ЦД. Окремо виділено четверту групу, у яку ввійшли 24 серця щурів з кетонурією. Розподіл тварин на групи відображено на рис.4.3.

Аналіз даних окремого зважування частин серця експериментальних тварин (табл. 4.7) показав, що найбільша чиста маса серця (ЧМС) виявлена у тварин з важким алоксановим ЦД та у стані кетоацидозу і становить відповідно  $(679,0 \pm 2,7)$  мг та  $(672,0 \pm 2,4)$  мг.

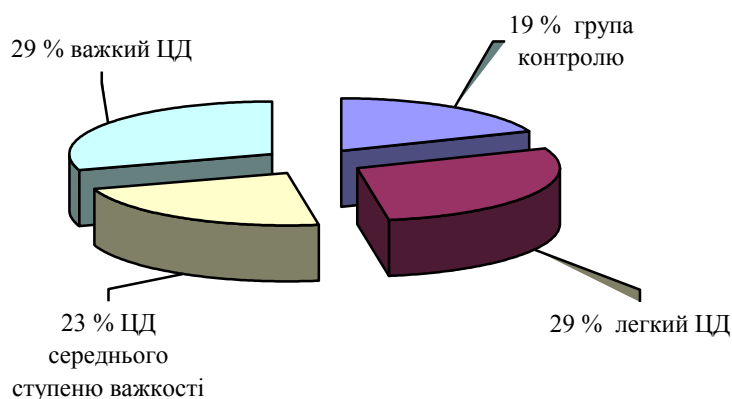


Рис. 4.3 Розподіл тварин за ступенем важкості експериментального цукрового діабету

Слід відмітити, що при наростанні ступеня важкості експериментального ЦД простежується поступове збільшення ЧМС, і у другій, третій та четвертій групах виявлено достовірну різницю даного показника порівняно з відповідними величинами контрольної групи. Також має місце достовірна різниця між цифровими величинами ЧМС тварин першої групи та інших дослідних груп, а між показником ЧМС тварин четвертої групи відсутня достовірна різниця порівняно з аналогічним показником другої і третьої груп.

Такі ж закономірності виявлені при аналізі маси лівого шлуночка (МЛШ) у групах експериментальних тварин. Цей показник виявився найбільшим у групі тварин із важким алоксановим ЦД, і склав  $(414,0 \pm 2,5)$  мг. Простежено динаміку збільшення МЛШ по мірі наростання ступеню важкості експериментального ЦД та виявлено достовірну різницю між цифровими величинами МЛШ другої, третьої та четвертої груп у порівнянні з контрольною групою. Також достовірною виявилася різниця між МЛШ тварин з легким ЦД та МЛШ щурів третьої та четвертої груп. Аналіз значень абсолютної маси правого шлуночка виявив ті ж самі закономірності, що і у динаміці змін МЛШ.

Таблиця 4.7

## Масометрична характеристика частин серця тварин дослідних груп, (M±m)

| Показник    | Група спостережень |              |                |                |                |              |                |                |              |                |              |
|-------------|--------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
|             | контрольна         | перша        | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> | p <sub>4</sub> | друга        | p <sub>3</sub> | p <sub>4</sub> | третья       | p <sub>4</sub> | четверта     |
| ЧМС, мг     | 657,7 ± 2,9        | 658,7 ± 2,2  | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 667,4 ± 3,5* | <0,05          | >0,05          | 679,0 ± 2,7* | >0,05          | 672,0 ± 2,4* |
| МЛШ, мг     | 401,3 ± 2,3        | 402,0 ± 2,0  | >0,05          | <0,05          | <0,05          | 408,0 ± 2,0* | <0,05          | >0,05          | 414,0 ± 2,2* | >0,05          | 409,0 ± 2,4* |
| МПШ, мг     | 176,3 ± 0,7        | 178,0 ± 0,8  | >0,05          | <0,05          | <0,05          | 180,0 ± 1,1* | <0,05          | >0,05          | 183,0 ± 0,9* | >0,05          | 181,0 ± 0,9* |
| Ш, ум. од.  | 0,439±0,002        | 0,441±0,002  | >0,05          | >0,05          | >0,05          | 0,440±0,001  | >0,05          | >0,05          | 0,442±0,001  | >0,05          | 0,441±0,002  |
| МЛП, мг     | 33,6 ± 0,4         | 33,6 ± 0,2   | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 34,0 ± 0,1   | <0,05          | <0,05          | 34,8 ± 0,1*  | >0,05          | 34,6 ± 0,1*  |
| МПП, мг     | 46,5 ± 2,0         | 46,7 ± 1,2   | >0,05          | >0,05          | >0,05          | 47,1 ± 1,5   | >0,05          | >0,05          | 47,8 ± 0,6   | >0,05          | 47,6 ± 0,9   |
| ІФ, ум. од. | 3,11 ± 0,01        | 3,09 ± 0,02  | >0,05          | >0,05          | >0,05          | 3,09 ± 0,01  | >0,05          | >0,05          | 3,10 ± 0,01  | >0,05          | 3,10 ± 0,01  |
| СІ, ум.од.  | 3,41 ± 0,03        | 3,74 ± 0,03* | >0,05          | <0,05          | <0,05          | 3,79 ± 0,05* | >0,05          | >0,05          | 3,89 ± 0,03* | >0,05          | 3,88 ± 0,04* |
| МЛШ, %      | 61,02 ± 0,22       | 61,08±0,18   | >0,05          | >0,05          | >0,05          | 61,10 ± 0,13 | >0,05          | >0,05          | 60,92 ± 0,10 | >0,05          | 60,91 ± 0,12 |
| МПШ, %      | 26,80 ± 0,08       | 26,95 ± 0,10 | >0,05          | >0,05          | >0,05          | 26,90 ± 0,10 | >0,05          | >0,05          | 26,90 ± 0,11 | >0,05          | 26,86 ± 0,08 |
| МЛП, %      | 5,10 ± 0,07        | 5,09 ± 0,11  | >0,05          | >0,05          | >0,05          | 5,10 ± 0,14  | >0,05          | >0,05          | 5,13 ± 0,10  | >0,05          | 5,15 ± 0,02  |
| МПП, %      | 7,07 ± 0,30        | 7,09 ± 0,18  | >0,05          | >0,05          | >0,05          | 7,06 ± 0,22  | >0,05          | >0,05          | 7,05 ± 0,10  | >0,05          | 7,10 ± 0,14  |

Примітки: 1. \* – достовірність різниці показників (p<0,05) порівняно з групою контролю;

2. p<sub>2</sub> – достовірність різниці показників (p<0,05) порівняно з другою групою;

3. p<sub>3</sub> – достовірність різниці показників (p<0,05) порівняно з третьою групою;

4. p<sub>4</sub> – достовірність різниці показників (p<0,05) порівняно з четвертою групою.



Звертає на себе увагу факт відсутності динаміки показника шлуночкового індексу (ШІ) в усіх досліджуваних групах, що свідчить про рівномірне збільшення абсолютних мас лівого та правого шлуночків. Цей факт підтверджується відсутністю достовірної різниці між значеннями індексу Фултона (ІФ) в досліджуваних групах і практично однаковими показниками відсоткового вмісту маси лівого та правого шлуночків від чистої маси серця.

Суттєву різницю було виявлено нами при аналізі серцевого індексу, який достовірно збільшився у всіх групах з експериментальним ЦД порівняно з контролем, що обумовлено, як збільшенням ЧМС, так і зниженням маси тіла тварин внаслідок захворювання.

При масометричному дослідженні лівого передсердя виявлено достовірне збільшення його маси у третій та четвертій дослідних групах порівняно з контролем. Також достовірною виявилася різниця між показниками МЛП щурів з легким ступенем алоксанового ЦД та відповідними величинами тварин другої, третьої і четвертої дослідних груп. Достовірно різнилися між собою значення МЛП щурів із середнім ступенем важкості та відповідні показники тварин третьої і четвертої дослідних груп. Аналогічну тенденцію виявлено при аналізі змін абсолютної маси правого передсердя, тобто спостерігається поступове збільшення МПП із поглибленням ступеню важкості експериментального ЦД, хоча статистично достовірної різниці між цифровими величинами МПП у тварин дослідних та контрольної груп виявлено не було. Практична відсутність змін відсоткового вмісту маси лівого та правого передсердь від чистої маси серця у дослідних групах порівняно з контролем вказує на рівномірне збільшення, як МЛП так і МПП.

Отже, за умов експериментального ЦД із наростанням ступеня декомпенсації метаболічних процесів спостерігається прогресуюче збільшення ЧМС за рахунок практично рівномірного та пропорційного збільшення мас окремих камер, що підтверджується відсутністю будь-яких відмінностей між відсотковим вмістом маси окремих частин серцевого м'язу від ЧМС у дослідних групах порівняно з контролем.

У таблиці 4.8 представлено результати планіметричних вимірів, а також об'ємні показники частин серця експериментальних тварин з алоксановим ЦД і тварин групи контролю.

Площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка (ППЛШ) тварин контрольної групи становила  $(149,8 \pm 1,0)$  мм<sup>2</sup>, а за умов експериментального ЦД спостерігається прогресивне збільшення цього показника. Цей морфометричний параметр виявився достовірно більшим у другій, третій та четвертій групах порівняно з контролем, причому достовірну різницю також виявлено між показниками у групах із різним ступенем важкості алоксанового ЦД, і лише між величинами ППЛШ третьої та четвертої дослідних груп статистично достовірної різниці не було знайдено.

Практично аналогічні зміни відзначено нами при вимірюванні площі ендокардіальної поверхні правого шлуночка (ПППШ). У інтактних дослідних тварин ПППШ становила  $(180,7 \pm 0,7)$  мм<sup>2</sup>, а за умов модельованої патології спостерігається прогресивне збільшення цього показника по мірі наростання ступеня важкості ЦД. У щурів другої, третьої та четвертої груп має місце достовірне збільшення даного морфометричного параметру порівняно з контрольною групою. Нами також виявлена статистично достовірна різниця між цифровими величинами ПППШ першої, другої та третьої дослідних груп. Разом із тим, слід зазначити відсутність достовірної відмінності ПППШ тварин четвертої групи порівняно з цим морфометричним параметром серця щурів другої та третьої експериментальних груп. Найвищими виявилися значення ППЛШ та ПППШ у тварин третьої дослідної групи, встановлено їх збільшення на 7,7 % та 4,7 % відповідно, порівняно з контрольною групою. Це вказує на деяке переважання вираженості дилатації ЛШ над ступенем розширення ПШ.

Таблиця 4.8

## Планіметричні та об'ємні показники частин серця тварин дослідних груп, (M±m)

| Показник                 | Група спостережень |              |                |                |                |              |                |                |              |                |              |
|--------------------------|--------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
|                          | контрольна         | перша        | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> | p <sub>4</sub> | Друга        | p <sub>3</sub> | p <sub>4</sub> | третя        | p <sub>4</sub> | четверта     |
| ППЛШ,<br>мм <sup>2</sup> | 149,8 ± 1,0        | 151,2 ± 1,2  | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 155,4 ± 1,0* | <0,05          | <0,05          | 162,4±1,6*   | >0,05          | 159,2±1,5*   |
| ПППШ,<br>мм <sup>2</sup> | 180,7 ± 0,7        | 181,4 ± 1,1  | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 185,7 ± 1,1* | <0,05          | >0,05          | 189,6±1,4*   | >0,05          | 188,5±1,6*   |
| ПШ, ум.<br>од.           | 0,829±0,006        | 0,834±0,006  | >0,05          | >0,05          | >0,05          | 0,837±0,002  | <0,05          | >0,05          | 0,858±0,001* | >0,05          | 0,852±0,009* |
| ППЛП,<br>мм <sup>2</sup> | 44,5 ± 0,3         | 44,6 ± 0,4   | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 48,4 ± 1,0*  | <0,05          | <0,05          | 51,4±1,1*    | >0,05          | 52,5±0,9*    |
| ПППП,<br>мм <sup>2</sup> | 52,5 ± 0,3         | 52,5 ± 0,5   | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 54,5 ± 0,8*  | <0,05          | <0,05          | 58,4±1,5*    | >0,05          | 60,6±1,1*    |
| ОПЛШ,<br>мм <sup>3</sup> | 17,07 ± 0,09       | 17,19 ± 0,17 | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 17,89±0,18*  | <0,05          | <0,05          | 18,52±0,24*  | >0,05          | 18,49±0,24*  |
| ОВЛШ,<br>мм <sup>3</sup> | 8,57 ± 0,04        | 8,75 ± 0,09  | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 9,96±0,10*   | <0,05          | <0,05          | 10,87±0,19*  | >0,05          | 10,40±0,19*  |

| Показник                 | Група спостережень |              |                |                |                |             |                |                |             |                |             |
|--------------------------|--------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|-------------|----------------|-------------|
|                          | Контрольна         | перша        | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> | p <sub>4</sub> | Друга       | p <sub>3</sub> | p <sub>4</sub> | третья      | P <sub>4</sub> | четверта    |
| РОЛШ,<br>мм <sup>3</sup> | 8,50 ± 0,07        | 8,44 ± 0,10  | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 7,92±0,11*  | <0,05          | <0,05          | 7,64±0,08*  | >0,05          | 7,62±0,11*  |
| ОППШ,<br>мм <sup>3</sup> | 26,08 ± 0,08       | 26,30 ± 0,18 | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 27,01±0,30* | <0,05          | >0,05          | 27,95±0,34* | >0,05          | 27,15±0,33* |
| ОВПШ,<br>мм <sup>3</sup> | 8,71 ± 0,09        | 9,01 ± 0,13  | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 9,82±0,25*  | <0,05          | <0,05          | 10,48±0,15* | >0,05          | 10,46±0,20* |
| РОПШ,<br>мм <sup>3</sup> | 17,37 ± 0,09       | 17,29 ± 0,09 | <0,05          | <0,05          | <0,05          | 16,98±0,12* | <0,05          | <0,05          | 16,46±0,22* | >0,05          | 16,40±0,22* |

Примітки: 1. \* – достовірність різниці показників ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою контролю;

2. p<sub>2</sub> – достовірність різниці показників ( $p < 0,05$ ) порівняно з другою групою;

3. p<sub>3</sub> – достовірність різниці показників ( $p < 0,05$ ) порівняно з третьою групою;

4. p<sub>4</sub> – достовірність різниці показників ( $p < 0,05$ ) порівняно з четвертою групою.

Планіметричний індекс (ПІ), який визначається, як відношення ППЛШ до ПППШ, мав тенденцію до збільшення, однак достовірну різницю нами виявлено лише між ПІ тварин контрольної групи і третьою та четвертою дослідними групами. Це свідчить про суттєве порушення співвідношень між просторовими характеристиками ЛШ і ПШ за умов важкого експериментального ЦД та при кетоацидозі. Відсутність достовірної різниці між ПІ у щурів першої та другої дослідних груп порівняно з інтактними тваринами, свідчить про практично рівномірне збільшення ППЛШ і ПППШ при ЦД легкого та середнього ступеня важкості і лише за умов важкого перебігу ЦД та при кетоацидозі збільшення ППЛШ переважає над збільшенням ПППШ.

У інтактних щурів площа ендокардіальної поверхні лівого передсердя (ППЛП) становила  $(44,5 \pm 0,3)$  мм<sup>2</sup>, а правого (ПППП) –  $(52,5 \pm 0,3)$  мм<sup>2</sup>. За умов модельованої патології нами виявлено дилатацію, як лівого так і правого передсердь, про що свідчить зростання ППЛП та ПППП. Знайдено достовірну різницю між цими показниками другої, третьої та четвертої груп порівняно з групою контролю, також достовірно різнилися між собою цифрові величини ППЛП та ПППП груп тварин з алоксановим ЦД, і лише ППЛП та ПППП третьої групи суттєво не відрізнялись від аналогічних морфометричних параметрів четвертої дослідної групи. Слід зазначити, що ППЛП і ПППП виявилися найвищими в четвертій дослідній групі і збільшилися на 15,2 % та на 13,4 % відповідно, порівняно з контролем, що свідчить про незначне переважання дилатації ЛП над розширенням ПП.

Аналіз об'ємних показників ЛШ представлених в таблиці 4.8 виявив прогресивне збільшення об'єму притоку (ОПЛШ) та об'єму відтоку лівого шлуночка (ОВЛШ) по мірі наростання ступеня важкості експериментального ЦД. Спостерігається достовірна різниця між цифровими величинами обох показників другої, третьої та четвертої дослідних груп порівняно з контролем. Також достовірно різнилися між собою ОПЛШ та ОВЛШ першої, другої, третьої дослідних груп, і лише ОПЛШ та ОВЛШ третьої групи

суттєво не відрізнялись від аналогічних показників групи тварин з кетоацидозом.

Найвищими приносний та виносний об'єми лівого шлуночка виявилися у групі щурів із важким алоксановим ЦД і збільшилися відповідно на 7,7 % та на 17,6 % порівняно з контролем. Аналіз резервного об'єму лівого шлуночка (РОЛШ) засвідчив його поступове зменшення із наростанням ступеня важкості експериментального ЦД. Виявлено достовірні відмінності РОЛШ тварин другої, третьої та четвертої груп порівняно з інтактними. Статистично достовірно різнилися між собою цифрові величини РОЛШ щурів першої, другої та третьої дослідних груп, а між РОЛШ тварин третьої та четвертої груп суттєвої різниці знайдено не було.

За умов модельованої патології змінювалися і об'ємні показники правого шлуночка. Аналіз приносного (ОППШ) та виносного об'ємів правого шлуночка (ОВПШ) виявив їх прогресивне збільшення із наростанням ступеню важкості експериментального ЦД. Знайдено статистично достовірні відмінності цифрових величин ОППШ та ОВПШ другої, третьої та четвертої дослідних груп порівняно з аналогічними показниками інтактної групи тварин. Також суттєво відрізнялися між собою ОППШ та ОВПШ першої, другої та третьої груп ( $p < 0,05$ ). Не знайдено статистично достовірної різниці між даними морфометричними параметрами третьої і четвертої дослідних груп. Не зафіксовано і достовірної відмінності між ОППШ тварин з середнім ступенем важкості алоксанового ЦД і аналогічним параметром групи щурів з кетоацидозом. Найвищими приносний та виносний об'єми правого шлуночка виявилися у групі тварин із важким алоксановим ЦД і збільшилися відповідно на 6,7 % та на 16,8 % порівняно з відповідними величинами інтактної групи.

При аналізі РОПШ виявлено його поступове зменшення із наростанням ступеню важкості експериментального ЦД. Зазначено достовірні відмінності цифрових величин РОПШ тварин другої, третьої та четвертої груп порівняно з групою контролю. Статистично достовірно

різнилися між собою значення РОПШ щурів першої, другої та третьої дослідних груп, а між РОПШ тварин третьої та четвертої груп суттєвої різниці знайдено не було.

Отже, комплексний аналіз масометричних, планіметричних та об'ємних показників частин серця виявив, що при експериментальному ЦД розвивається гіпертрофія серця (достовірне збільшення чистої маси серця за рахунок практично рівномірного та пропорційного збільшення мас окремих камер), розширення усіх його камер (збільшення ППЛШ, ПППШ, ППЛП, ПППП) та зниження адаптаційних можливостей серцевого м'яза (суттєве зменшення РОЛШ та РОПШ), при чому дилатація у лівих відділах серця дещо переважає над розширенням правих камер. Ці процеси достовірно прогресують при наростанні ступеня важкості захворювання.

З метою виявлення взаємозв'язків між змінами морфометричних характеристик камер серця та наявністю розладів ритму і провідності при експериментальному ЦД нами проаналізовано масометричні, планіметричні та об'ємні показники відділів серця тварин з серцевими аритміями, без них, а також аналогічні показники групи інтактних тварин. Виділено три групи сердець: перша – серця 15 тварин, які становили групу контролю; друга – серця 41 тварини з алоксановим ЦД без розладів серцевого ритму і провідності; третя – серця 24 щурів з експериментальним ЦД та наявністю серцевих аритмій.

У таблиці 4.9 представлені результати окремого зважування частин серця експериментальних тварин даних дослідних груп.

Аналіз даних, представлених в таблиці 4.9, засвідчив достовірно більшу ЧМС у щурів з серцевими аритміями порівняно з інтактними тваринами та групою без серцевих аритмій. Також достовірно більшими є показники МЛШ та МПШ у тварин з наявністю серцевих аритмій порівняно з контрольною групою. Відсутність достовірної різниці між ШШ, ІФ свідчить про пропорційне збільшення мас шлуночків. Прослідковано також зростання маси передсердь, однак статистично достовірних відмінностей між МЛП та

МПП дослідних груп виявлено не було. Незмінними залишились також показники відсоткового вмісту мас камер серця від ЧМС.

Таблиця 4.9

**Масометрична характеристика частин серця тварин дослідних груп,  
(M±m)**

| Показник    | Група спостереження  |                       |                       | p      |
|-------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
|             | Контрольна<br>(n=15) | Без аритмій<br>(n=41) | З аритміями<br>(n=24) |        |
| ЧМС, мг     | 657,7 ± 2,9          | 665,7 ± 2,4*          | 674,0 ± 2,9*          | p<0,05 |
| МЛШ, мг     | 401,3 ± 2,3          | 406,7 ± 1,7           | 410,5 ± 2,2*          | p>0,05 |
| МПШ, мг     | 176,3 ± 0,7          | 179,4 ± 0,7*          | 181,1 ± 1,1*          | p>0,05 |
| Ш, ум. од.  | 0,439 ± 0,002        | 0,441 ± 0,001         | 0,441 ± 0,002         | p>0,05 |
| МЛП, мг     | 33,6 ± 0,4           | 34,0 ± 0,1            | 34,4 ± 0,2            | p>0,05 |
| МПП, мг     | 46,5 ± 2,0           | 47,0 ± 0,8            | 48,0 ± 0,6            | p>0,05 |
| ІФ, ум. од. | 3,11 ± 0,01          | 3,09 ± 0,01           | 3,11 ± 0,01           | p>0,05 |
| СІ, ум. од. | 3,41 ± 0,03          | 3,78 ± 0,03*          | 3,86 ± 0,04*          | p>0,05 |
| МЛШ, %      | 61,02 ± 0,22         | 61,09 ± 0,11          | 60,91 ± 0,11          | p>0,05 |
| МПШ, %      | 26,80 ± 0,08         | 26,95 ± 0,06          | 26,86 ± 0,07          | p>0,05 |
| МЛП, %      | 5,10 ± 0,07          | 5,11 ± 0,02           | 5,11 ± 0,03           | p>0,05 |
| МПП, %      | 7,07 ± 0,30          | 6,84 ± 0,13           | 7,12 ± 0,10           | p>0,05 |

Примітки: 1.\* – достовірність різниці показників порівняно з групою контролю (p<0,05);  
2. p – достовірність різниці показників між групами з експериментальним ЦД.

У таблиці 4.10 представлено планіметричні та об'ємні показники частин серця тварин без серцевих аритмій, з розладами ритму і провідності, а також інтактних тварин.



**Планіметричні та об'ємні показники частин серця тварин дослідних груп, (M±m)**

| Показник              | Група спостереження |                    |                    | р      |
|-----------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------|
|                       | Контрольна (n-15)   | Без аритмій (n-41) | З аритміями (n-24) |        |
| ППЛШ, мм <sup>2</sup> | 149,8 ± 1,0         | 155,0 ± 1,0*       | 159,2 ± 1,8*       | p<0,05 |
| ПППШ, мм <sup>2</sup> | 180,7 ± 0,7         | 184,8 ± 1,0*       | 187,2 ± 1,5*       | p>0,05 |
| ПШ, ум. од.           | 0,829 ± 0,006       | 0,839 ± 0,005      | 0,851 ± 0,009      | p>0,05 |
| ППЛП, мм <sup>2</sup> | 44,5 ± 0,3          | 46,8 ± 0,7*        | 50,5 ± 1,0*        | p<0,05 |
| ПППП, мм <sup>2</sup> | 52,5 ± 0,3          | 53,7 ± 0,8         | 57,9 ± 1,2*        | p<0,05 |
| ОПЛШ, мм <sup>3</sup> | 17,07 ± 0,09        | 17,77 ± 0,14*      | 18,07 ± 0,28*      | p>0,05 |
| ОВЛШ, мм <sup>3</sup> | 8,57 ± 0,04         | 9,61 ± 0,15*       | 10,35 ± 0,24*      | p<0,05 |
| РОЛШ, мм <sup>3</sup> | 8,50 ± 0,07         | 8,16 ± 0,08*       | 7,72 ± 0,11*       | p<0,05 |
| ОППШ, мм <sup>3</sup> | 26,08 ± 0,08        | 26,96 ± 0,19*      | 27,39 ± 0,37*      | p>0,05 |
| ОВПШ, мм <sup>3</sup> | 8,71 ± 0,09         | 9,91 ± 0,18*       | 10,76 ± 0,29*      | p<0,05 |
| РОПШ, мм <sup>3</sup> | 17,37 ± 0,09        | 17,04 ± 0,10*      | 16,42 ± 0,20*      | p<0,05 |

Примітки: 1.\* – достовірність різниці показників порівняно з групою контролю (p<0,05);  
2. р – достовірність різниці показників між групами з експериментальним ЦД.

Площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка виявилася найменшою у контрольній групі тварин, встановлено достовірну різницю між відповідними показниками усіх трьох груп. Достовірно більшими були і ПППШ тварин з експериментальним ЦД порівняно з контрольною групою, однак між собою показники ПППШ тварин без аритмій та з аритміями суттєво не відрізнялися. Відзначено також тенденцію до зростання планіметричного індексу, що обумовлено незначним переважанням дилатації ЛШ над правим у групах тварин з експериментальним ЦД, однак достовірної різниці між ПШ виявлено не було.

Суттєві відмінності виявлено нами при аналізі планіметричних показників передсердь. Спостерігається достовірна різниця між значеннями ППЛП та ПППП усіх груп тварин. Найбільш вираженою є дилатація передсердь у групі тварин з експериментальним ЦД та наявністю розладів серцевого ритму і провідності.

Аналіз об'ємних показників ЛШ показав суттєве збільшення ОПЛШ та ОВЛШ у групах тварин з алоксановим ЦД порівняно з контролем. Більш вираженим було зростання ОВЛШ, так як даний показник у групі тварин з серцевими аритміями був більшим від аналогічного контрольного значення на 17,2 %, тоді як ОПЛШ зріс лише на 5,5 %. Достовірно різнилися між собою значення ОВЛШ і у групах тварин з експериментальним ЦД, а між цифровими значеннями ОПЛШ груп без аритмій та із серцевими аритміями достовірної відмінності виявлено не було. Аналогічні зміни відзначено при аналізі ОППШ та ОВПШ. Найвищими виявилися значення ОППШ та ОВПШ в групі тварин з алоксановим ЦД та наявністю серцевих розладів ритму і провідності, причому значення ОППШ було більшим лише на 4,8 %, ОВПШ на 19,1 % від аналогічних величин контрольної групи.

Резервні об'єми лівого та правого шлуночків у групах тварин з експериментальним ЦД були достовірно меншими значень контрольної групи. Також достовірно різнилися між собою РОЛШ та РОПШ у групах тварин без серцевих аритмій та з наявністю порушень ритму і провідності.

Таким чином, на підставі морфометричного дослідження частин серця експериментальних тварин з алоксановим ЦД встановлено, що ексцентрична гіпертрофія міокарда (достовірне збільшення ЧМС, ППЛШ, ППЛП, ПППП, ОВЛШ та ОВПШ) та зниження адаптаційних резервів гемодинаміки (суттєве зменшення РОЛШ та РОПШ) є важчою (більш вираженою) саме у групі тварин з наявністю порушень серцевого ритму і провідності.

#### 4.4 Адренергічна інервація міокарда при експериментальному цукровому діабеті та за наявності порушень ритму і серцевої діяльності

Для оцінки стану симпатичної ланки вегетативної інервації серця нами використано параформальдегід-флюоресцентний метод виявлення біогенних амінів. Проведено гістохімічне дослідження міокарда правого передсердя, в зоні локалізації СПВ, та субендокардіальних відділів ЛШ тварин із легким, середнього ступеня та важким експериментальним ЦД, а також за умов кетоацидозу через один місяць з моменту індукції захворювання.

У тварин контрольної групи специфічні адренергічні волокна дають доволі яскраву люмінісценцію зеленуватого кольору, галузяться на численні претерміналі та терміналі, які розміщуються вздовж м'язевих волокон, щільно прилягаючи до судин та кардіоміоцитів (рис. 4.4 – 4.5).

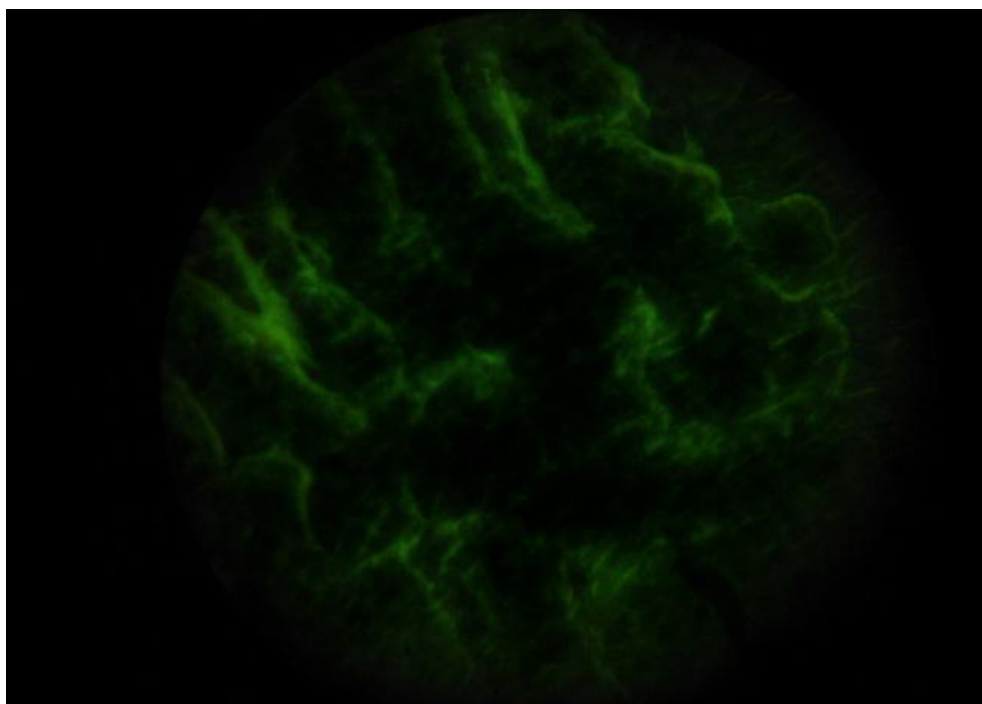


Рис.4.4 Адренергічні структури правого передсердя щура контрольної групи. Люмінісцентна мікроскопія  $\times 200$ .

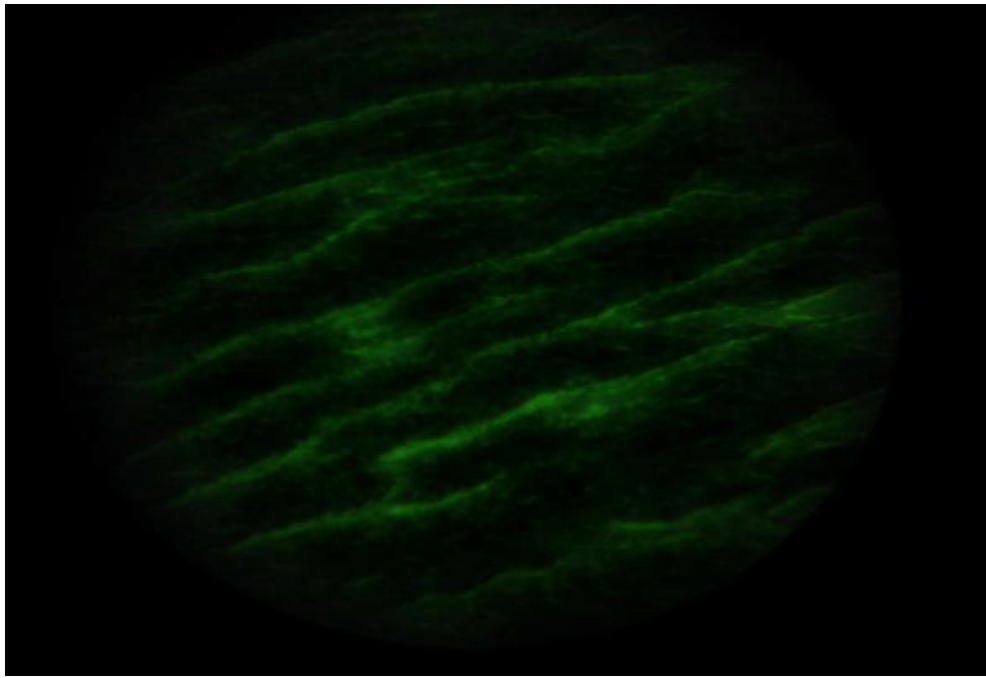


Рис.4.5 Адренергічні структури лівого шлуночка щура контрольної групи. Люмінісцентна мікроскопія  $\times 200$ .

У результаті гістохімічного дослідження адренергічної інервації серця інтактних тварин виявлено, що в передсерді нервових волокон більше, ніж у шлуночках. При експериментальному ЦД спостерігається прогресивне зменшення щільності розміщення адренергічних волокон з наростанням ступеня важкості захворювання, як у зоні локалізації СПВ, так і в субендокардіальних відділах ЛШ (рис. 4.6 – 4.7).

Результати планіметричного визначення щільності адренергічних нервових волокон у зоні локалізації СПВ та в субендокардіальних відділах ЛШ тварин з різними ступенями важкості експериментального ЦД та за умов кетоацидозу порівняно з показниками тварин контрольної групи представлені в таблиці 4.11.

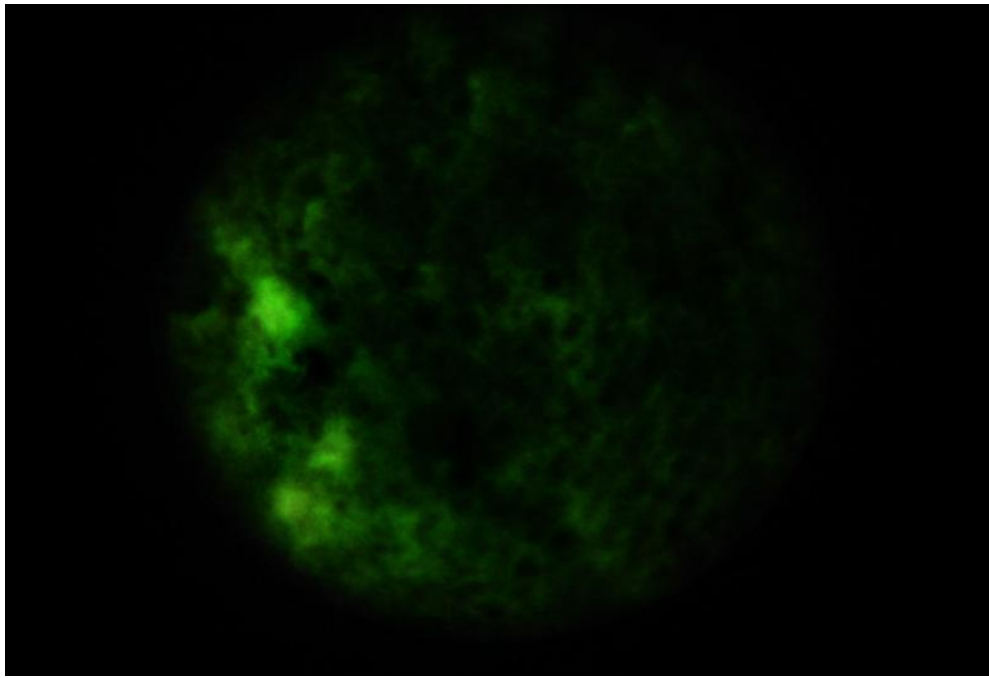


Рис.4.6 Адренергічні структури в зоні локалізації СПВ щура із важким експериментальним ЦД та кетоацидозом. Люмінісцентна мікроскопія  $\times 200$ .

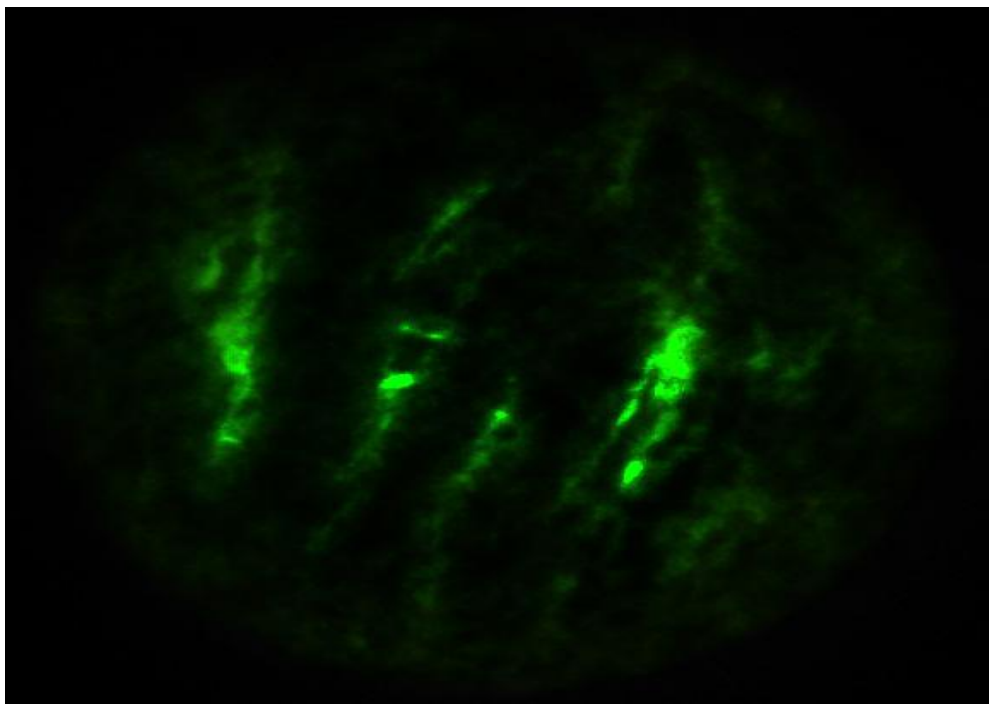


Рис.4.7. Адренергічні структури в субендокардіальних відділах ЛШ щура із важким експериментальним ЦД та кетоацидозом. Люмінісцентна мікроскопія  $\times 200$ .

Аналіз даних, представлених в таблиці 4.11, показав достовірне зменшення щільності розміщення адренергічних нервових волокон у зоні локалізації СПВ та в субендокардіальних відділах ЛШ тварин з різними ступенями важкості експериментального ЦД та за умов кетоацидозу порівняно з показниками щурів контрольної групи. Також виявлено достовірну різницю між показниками щільності міокардіальних адренергічних нервових волокон правого передсердя та ЛШ у тварин з різними ступенями важкості алоксанового діабету.

Таблиця 4.11

**Щільність адренергічних нервових волокон у серці залежно від ступеню важкості ЦД, (M±m)**

| Група тварин  | Щільність адренергічних волокон, % |                                  |
|---|------------------------------------|----------------------------------|
|   | у зоні локалізації СПВ             | у субендокардіальних відділах ЛШ |
| Контрольна (n=15)   | 7,73 ± 0,46                        | 6,27 ± 0,32                      |
| Перша (n=26)  | 6,65 ± 0,22***                     | 5,42 ± 0,20***                   |
| Друга (n=19)  | 5,84 ± 0,24***                     | 4,68 ± 0,28***                   |
| Третя (n=20)  | 4,90 ± 0,29***                     | 3,80 ± 0,28***                   |
| Четверта (n=21)   | 4,57 ± 0,22*                       | 3,33 ± 0,19*                     |
| Примітки: 1. * – достовірність різниці порівняно з групою контролю (p<0,05);<br>2. ** – достовірність різниці показників порівняно з попередньою групою (p<0,05). |                                    |                                  |

Спостерігається відсутність статистично достовірної різниці між показниками щільності адренергічних нервових сплеть у тварин із важким ЦД порівняно з аналогічними значеннями щурів з ЦД в стані кетоацидозу, як у правому передсерді, так і в ЛШ. На нашу думку, це обумовлено тим, що у переважної більшості тварин у стані кетоацидозу був важкий перебіг ЦД.

Нами також проведено аналіз стану адренергічної інервації в зоні локалізації синусового вузла та в субендокардіальних відділах ЛШ серця у інтактних тварин (контрольна група), тварин з ЦД без розладів серцевого

ритму і провідності (перша група) та з серцевими аритміями (друга група) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

**Щільність розміщення адренергічних нервових волокон у серці тварин дослідних груп, (M±m)**

| Щільність адренергічних волокон, % | Група тварин      |              |              |
|------------------------------------|-------------------|--------------|--------------|
|                                    | контрольна (n=15) | перша (n=41) | друга (n=24) |
| у зоні локалізації СПВ             | 7,73±0,46         | 6,54±0,16*   | 4,75±0,22*** |
| у субендокардіальних відділах ЛШ   | 6,27±0,32         | 5,32±0,17*   | 3,67±0,21*** |

Примітки: 1. \* – достовірність різниці показників порівняно з групою контролю (p<0,05);  
2. \*\* – достовірність різниці показників порівняно з групою без аритмій (p<0,05).

Як видно із даних таблиці, найменш густа сітка адренергічних волокон спостерігається у групі тварин з експериментальним ЦД за наявності розладів серцевого ритму і провідності. Також зберігається закономірність у щільності розміщення адренергічних нервових структур у різних відділах серця, у передсерді вона є густішою порівняно з ЛШ. Нами також відмічено, що у групі тварин з експериментальним ЦД та наявністю порушень серцевого ритму і провідності у правому передсерді та у ЛШ спостерігаються окремі ділянки інтенсивнішої специфічної люмінісценції катехоламінів. Тобто, зниження щільності розміщення адренергічних структур у міокарді поєднується з вогнищевим збільшенням кількості катехоламінів, що свідчить про неоднорідність адренергічної іннервації міокарда (рис.4.8).

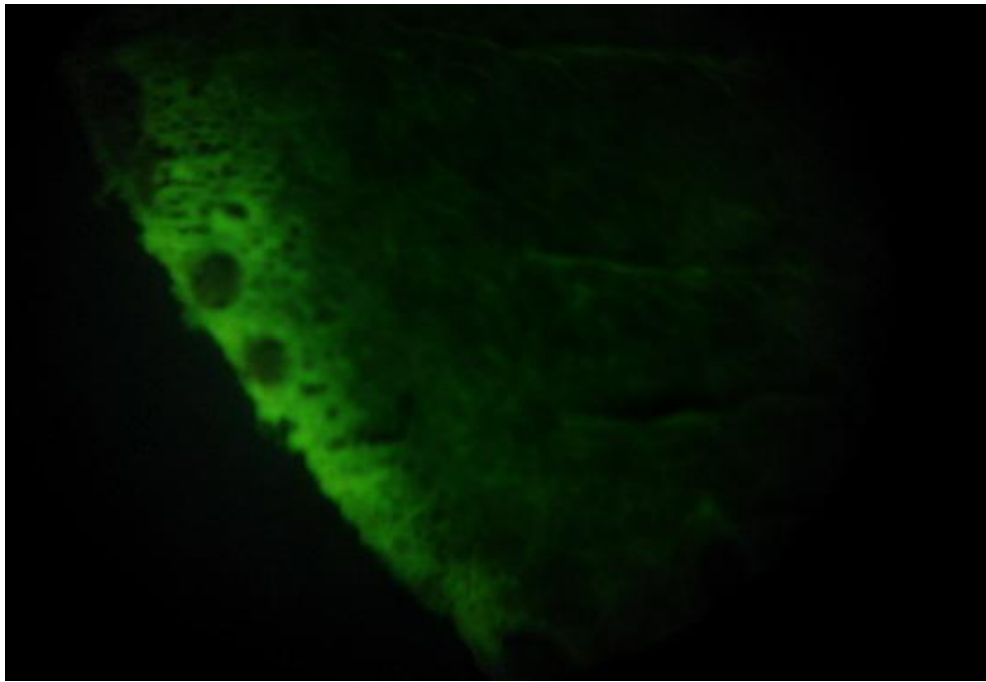


Рис.4.8. Вогнищеве посилення специфічної люмінісценції катехоламінів у субендокардіальних відділах ЛШ щура із ЦД та наявністю шлуночкової екстрасистолії. Люмінісцентна мікроскопія  $\times 200$ .

Таким чином, нами встановлено, що при експериментальному ЦД спостерігається прогресивне зменшення щільності розміщення адренергічних волокон з наростанням ступеня важкості захворювання, як у зоні локалізації СПВ, так і в субендокардіальних відділах ЛШ, що може бути обумовлено втратою нервових волокон внаслідок діабетичного ураження серця. Також відмічено, що у групі тварин з експериментальним ЦД та порушеннями серцевого ритму і провідності спостерігається найменш густа сітка адренергічних волокон з наявністю окремих ділянок інтенсивнішої специфічної люмінісценції катехоламінів у правому передсерді та ЛШ, що свідчить про неоднорідність адренергічної іннервації міокарда і є сприятливим фактором виникнення серцевих аритмій.



#### 4.5. Активність сукцинатдегідрогенази та вміст глікогену в структурах провідної системи серця при експериментальному цукровому діабеті

У даному підрозділі роботи наведено дані гістохімічного дослідження пейсмейкерних клітин СПВ та спеціалізованих кардіоміоцитів ЛШ при експериментальному ЦД порівняно з контролем.

Дослідження активності ключового ферменту циклу трикарбонових кислот – сукцинатдегідрогенази проведено через місяць після введення діабетогенної дози алоксану у 65 тварин із легким, середнього ступеня та важким експериментальним ЦД, а також за умов кетоацидозу.

У нормі, активність СДГ в пейсмейкерних клітинах СПВ та в спеціалізованих кардіоміоцитах ЛШ проявляється значною кількістю лінійного та крупно-дрібнозернистого диформаза, котрий розташовується вздовж довгої вісі пейсмейкерних клітин (рис. 4.9 – 4.10). Також встановлено, що у тварин контрольної групи активність СДГ у спеціалізованих клітинах СПВ була більшою порівняно з клітинами Пуркінє ЛШ.

Результати дослідження показали, що через місяць після введення алоксану у експериментальних тварин пригнічується активність СДГ, як у пейсмейкерних клітинах СПВ, так і в спеціалізованих кардіоміоцитах ЛШ. Найсуттєвіше зниження активності СДГ виявлено при важкому експериментальному ЦД та за умов кетоацидозу, що проявляється зменшенням кількості темно-синіх зерен диформаза, нерівномірним розподілом його зерен у різних ділянках, вогнищевою відсутністю активності СДГ і супроводжується вираженою фоновою реакцією, яка відображає порушення проникності мембран мітохондрій та вказує на неоднорідність енергетичного забезпечення функціональної активності пейсмейкерних клітин (рис. 4.11 – 4.12).

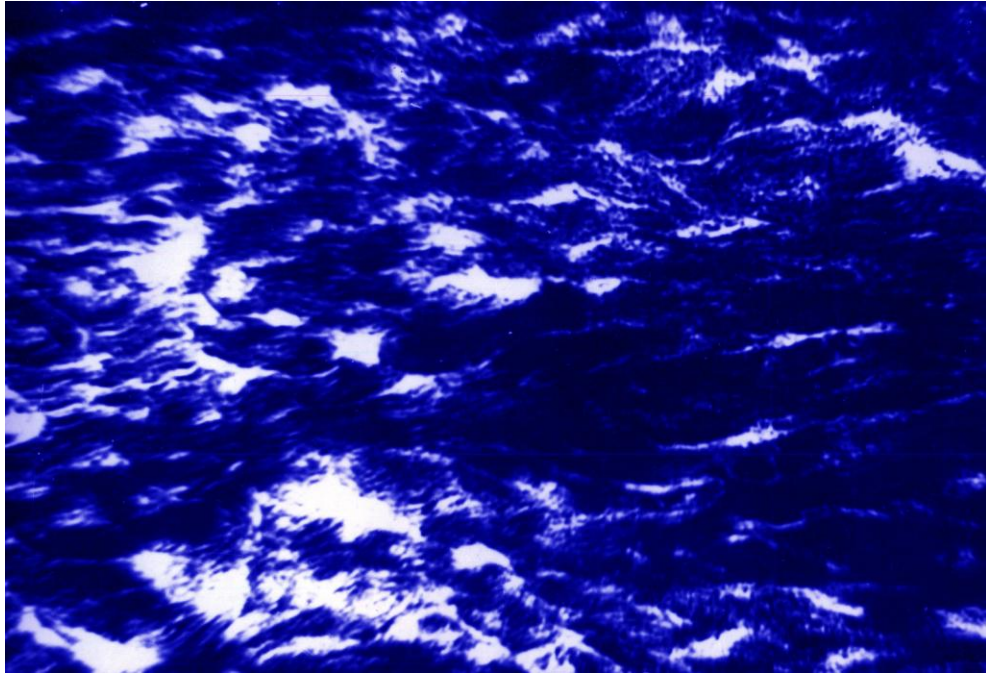


Рис.4.9. Фрагмент міокарда щура контрольної групи. Висока активність СДГ в клітинах СПВ. Фарбування за методом Нахласа і співавт.  $\times 200$ .

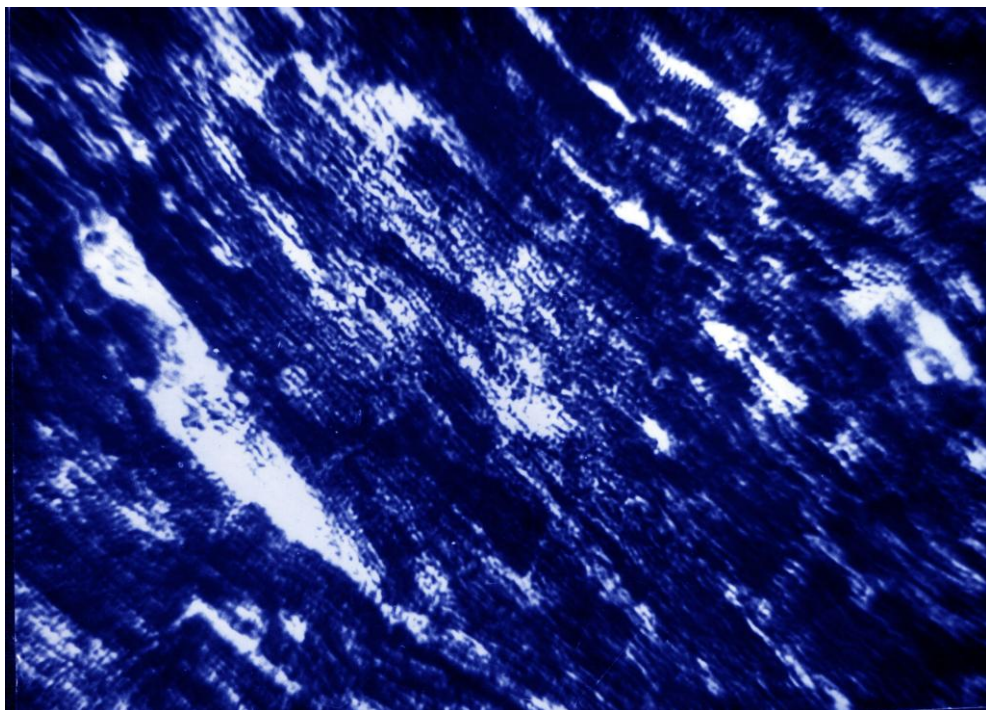


Рис.4.10. Фрагмент міокарда щура контрольної групи. Висока активність СДГ в спеціалізованих кардіоцитах ЛШ. Фарбування за методом Нахласа і співавт.  $\times 200$ .

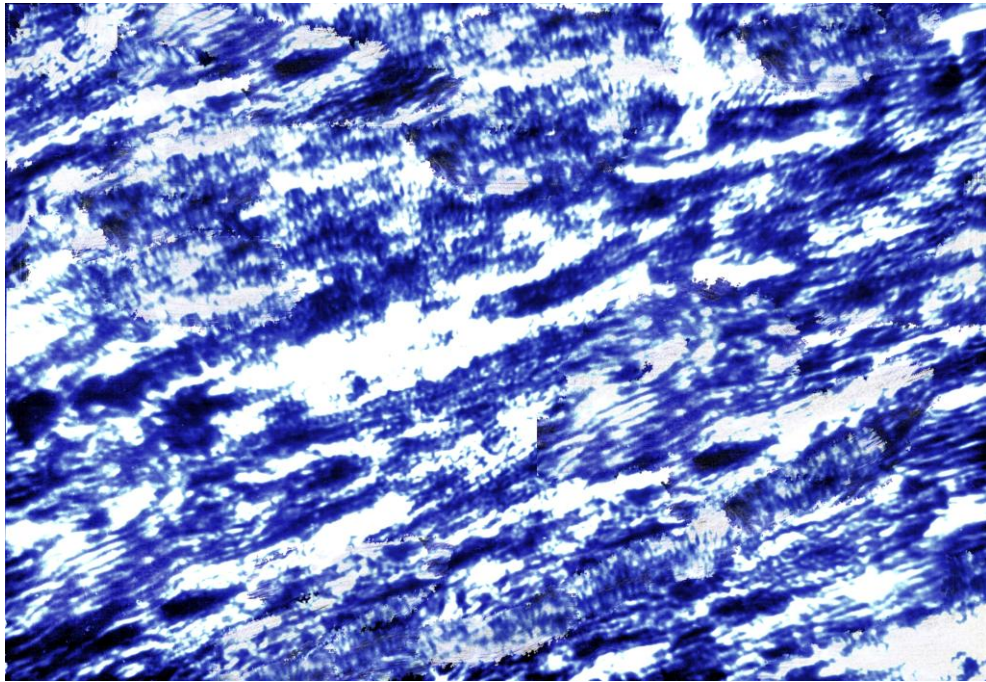


Рис.4.11. Фрагмент міокарда щура із важким експериментальним ЦД та кетоацидозом. Зниження активності СДГ в пейсмейкерних клітинах СПВ. Фарбування за методом Нахласа і співавт.  $\times 200$ .

Слід відмітити, що зміна активності СДГ в клітинах СПВ та в спеціалізованих клітинах ЛШ носить однотипний характер у бік зниження. Зберігається закономірність, виявлена нами у тварин контрольної групи, щодо більшої активності СДГ у спеціалізованих кардіоміоцитах СПВ.

Результати напівкількісного аналізу активності СДГ у клітинах СПВ та в спеціалізованих клітинах ЛШ у тварин із різними ступенями важкості експериментального ЦД та за умов кетоацидозу представлені в таблиці 4.13.

При аналізі даних, представлених в таблиці 4.13, виявлено достовірну різницю між показниками активності СДГ всіх груп із експериментальним ЦД порівняно з інтактними тваринами. Спостерігається також достовірна різниця між показниками активності СДГ тварин з легким, середнього ступеню важкості та важким ЦД. Найнижчим є гістохімічний показник активності СДГ у тварин з експериментальним ЦД у стані кетоацидозу.

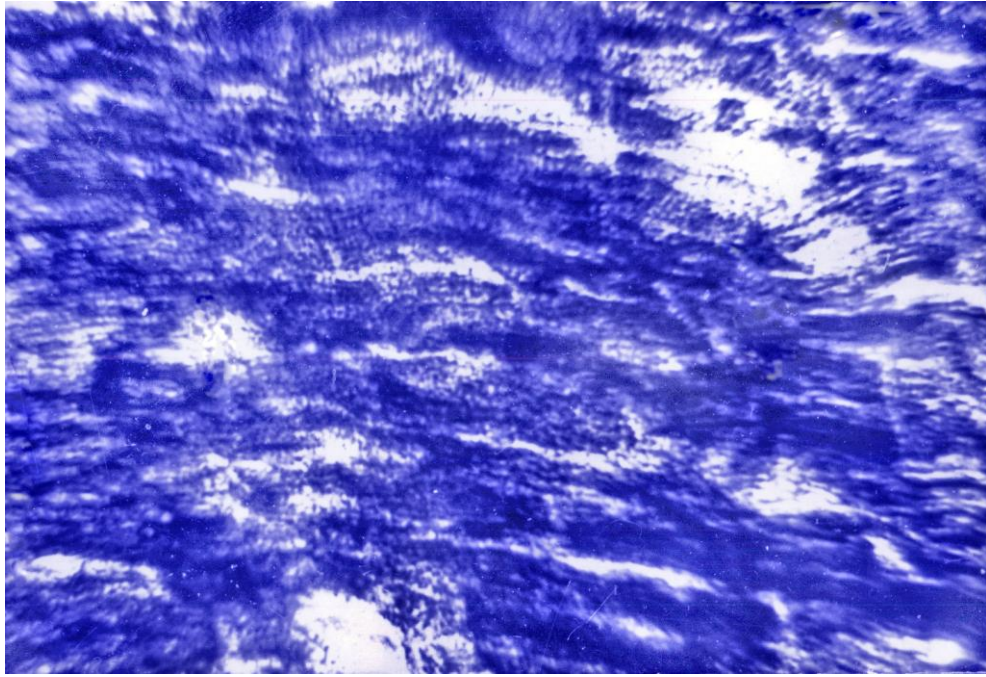


Рис.4.12. Фрагмент міокарда щура із важким експериментальним ЦД та кетоацидозом. Зниження активності СДГ в спеціалізованих кардіоцитах ЛШ. Фарбування за методом Нахласа і співавт.  $\times 200$ .

Таблиця 4.13

**Гістохімічний показник активності сукцинатдегірогенази у клітинах провідної системи серця залежно від ступеня важкості експериментального цукрового діабету, (M $\pm$ m)**

| Група тварин      | Активність СДГ, ум. од. |                           |
|-------------------|-------------------------|---------------------------|
|                   | клітин СПВ              | спеціалізованих клітин ЛШ |
| Контрольна (n=15) | 2,22 $\pm$ 0,02         | 2,07 $\pm$ 0,02           |
| Перша (n=26)      | 2,06 $\pm$ 0,02*        | 1,95 $\pm$ 0,02*          |
| Друга (n=19)      | 1,77 $\pm$ 0,04***      | 1,65 $\pm$ 0,04***        |
| Третя (n=20)      | 1,66 $\pm$ 0,03***      | 1,54 $\pm$ 0,03***        |
| Четверта (n=21)   | 1,58 $\pm$ 0,01***      | 1,47 $\pm$ 0,01***        |

Примітки: 1.\* – достовірність різниці показників порівняно з групою контролю (p<0,05);  
2. \*\* – достовірність різниці показників з попередньою групою (p<0,05).

За результатами ЕКГ дослідження усіх тварин з експериментальним ЦД, яким було проведено визначення активності СДГ, ми розділили на дві групи: у першу групу ввійшла 41 тварина без розладів серцевого ритму і провідності, другу групу склали 24 тварини з порушеннями серцевого ритму і провідності. Результати напівкількісного аналізу активності СДГ у пейсмейкерних клітинах СПВ та у спеціалізованих клітинах ЛШ вище вказаних груп тварин представлені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

**Гістохімічний показник активності сукцинатдегідрогенази в клітинах провідної системи серця у тварин дослідних груп, (M±m)**

| Група тварин  | Активність СДГ, ум. од. |                           |
|---|-------------------------|---------------------------|
|   | клітин СПВ              | спеціалізованих клітин ЛШ |
| Контроль (n=15)   | 2,22 ± 0,02             | 2,07 ± 0,02               |
| Перша (n=41)  | 1,92 ± 0,03*            | 1,81 ± 0,03*              |
| Друга (n=24)  | 1,74 ± 0,04***          | 1,60 ± 0,04***            |
| Примітки: 1.* – достовірність різниці показників порівняно з групою контролю (p<0,05);<br>2. ** – достовірність різниці показників з попередньою групою (p<0,05). |                         |                           |

Аналіз даних таблиці показав, що найнижчою є активність СДГ у клітинах ПСС тварин з експериментальним ЦД та наявністю розладів серцевого ритму і провідності. Гістохімічний показник активності СДГ у тварин другої групи був достовірно меншим порівняно з відповідним значенням у тварин контрольної та першої дослідних груп.

Відомо, що СДГ є індикатором циклу Кребса, міцно зв'язана з мітохондріями і слугує так званим мітохондріальним “маркером” [4, 6]. Зниження її активності свідчить про зменшення вироблення енергії в циклі трикарбонних кислот, що веде до виникнення енергодефіциту в клітині, і може проявлятися порушенням функціональної активності спеціалізованих клітин ПСС.

Отже, на підставі гістохімічного дослідження встановлено прогресивне зниження активності СДГ у клітинах СПВ та спеціалізованих кардіоміоцитах ЛШ при експериментальному ЦД із наростанням гіперглікемії та появою порушень серцевого ритму і провідності, що свідчить про виникнення енергодефіциту у цих клітинах і може бути одним із факторів розвитку аритмій.

З метою оцінки вуглеводного метаболізму у спеціалізованих клітинах ПСС проводили гістохімічне виявлення глікогену, котрий є однією із ключових сполук на шляху метаболізму глюкози в міокарді. Відомо, що більша частина поглинутої серцем глюкози спочатку потрапляє в пул глікогену. І саме із глікогену походить 68 % глюкози, котра потрапляє в гліколіз – перший етап свого окислення [39]. Дослідження проведено через один місяць з моменту індукції захворювання у тварин із легким, середнього ступеню та важким експериментальним ЦД, а також за умов кетоацидозу.

У інтактних тварин наявність глікогену в пейсмейкерних клітинах СПВ та в спеціалізованих кардіоцитах ЛШ проявляється нагромадженням у них грудок темно-червоного кольору, що лежать на периферії волокон (рис. 4.13 – 4.14).

Встановлено, що у тварин контрольної групи кількість глікогену в цитоплазмі спеціалізованих клітин СПВ була дещо меншою порівняно з клітинами Пуркінє ЛШ. Гістохімічне дослідження, проведене у тварин з експериментальним ЦД, показало збільшення вмісту цієї трофічної сполуки, як в пейсмейкерних клітинах СПВ, так і в спеціалізованих кардіоцитах ЛШ. Найбільша кількість глікогену виявлена у тварин із важким експериментальним ЦД та за умов кетоацидозу.

Визначаються клітини, що містять багато інтенсивно зафарбованих грудок темно-червоного кольору, які в окремих клітинах займають практично всю цитоплазму (рис.4.15 – 4.16).

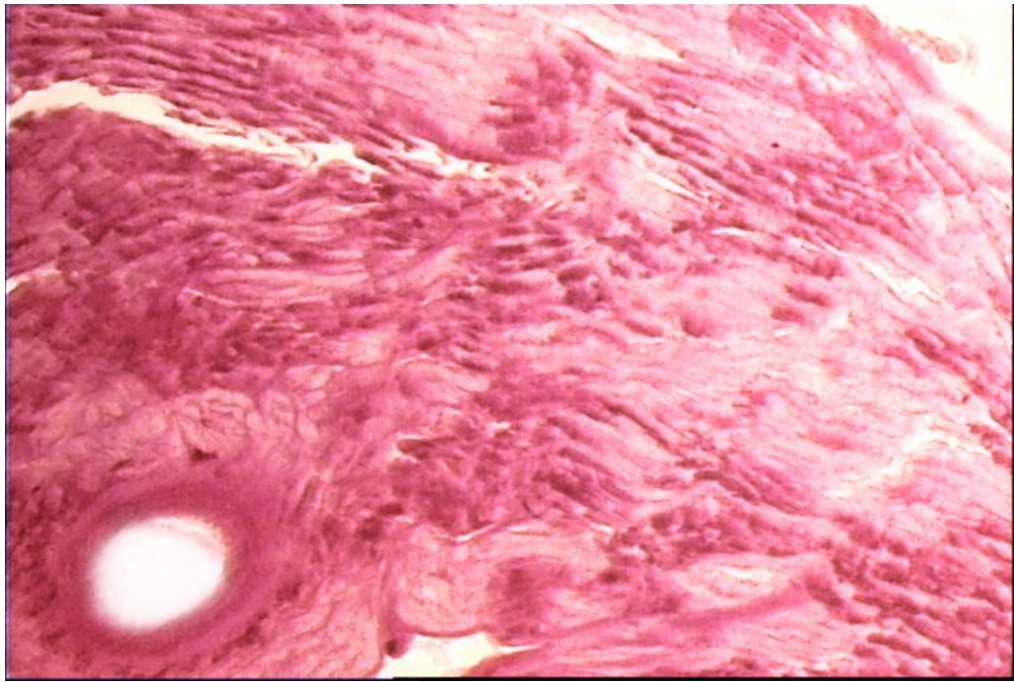


Рис.4.13. Фрагмент міокарда щура контрольної групи. Наявність глікогену в клітинах СПВ. ШИК-реакція  $\times 200$ .

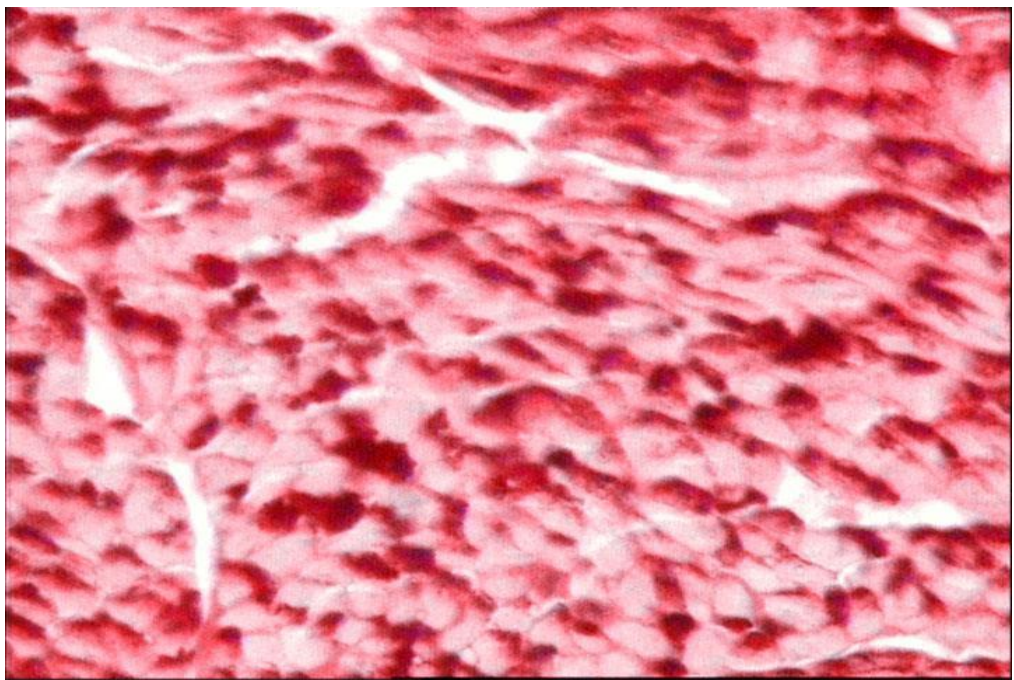


Рис.4.14. Фрагмент міокарда щура контрольної групи. Наявність глікогену в спеціалізованих клітинах ЛШ. ШИК-реакція  $\times 400$ .

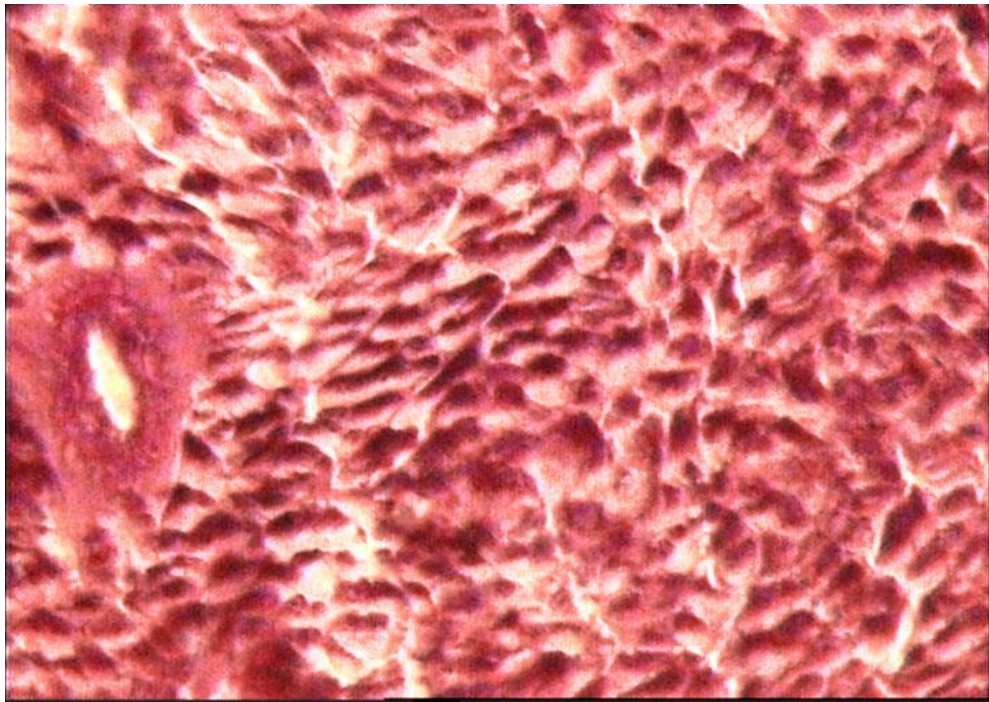


Рис.4.15. Фрагмент міокарда щура із важким експериментальним ЦД та кетоацидозом. Збільшення кількості глікогену в клітинах СПВ. ШИК-реакція  $\times 200$ .

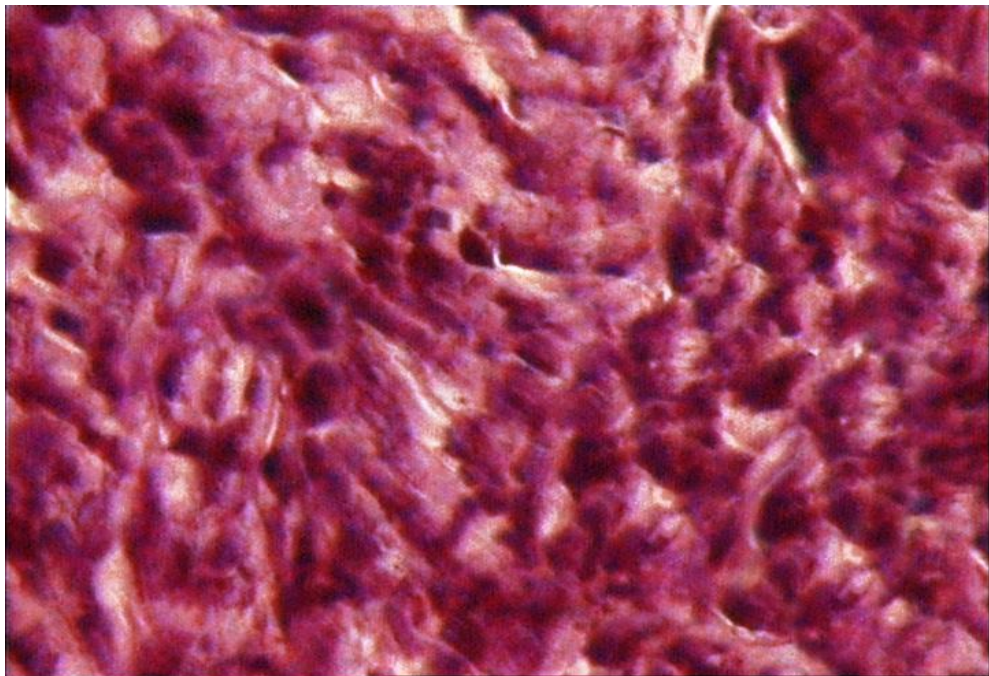


Рис.4.16. Фрагмент міокарда щура із важким експериментальним ЦД та кетоацидозом. Збільшення кількості глікогену в спеціалізованих клітинах ЛШ. ШИК-реакція  $\times 200$ .



Також встановлено, що за цих патологічних умов зберігається закономірність нагромадження глікогену в спеціалізованих клітинах провідної системи, виявлена нами у тварин контрольної групи. Вміст глікогену в цитоплазмі спеціалізованих клітин СПВ був дещо меншим порівняно з клітинами Пуркінє ЛШ.

Результати напівкількісного аналізу вмісту глікогену в клітинах СПВ та в спеціалізованих клітинах ЛШ у тварин з різними ступенями важкості експериментального ЦД і за умов кетоацидозу порівняно з показниками тварин контрольної групи представлені в таблиці 4.15.

*Таблиця 4.15*

**Вміст глікогену в клітинах провідної системи серця залежно від ступеня важкості експериментального цукрового діабету, (M±m)**

| Група тварин   | Кількість глікогену, ум. од. |                           |
|--|------------------------------|---------------------------|
|  | клітини СПВ                  | спеціалізовані клітини ЛШ |
| Контрольна (n=15)  | 2,27 ± 0,03                  | 2,37 ± 0,03               |
| Перша (n=26)   | 2,42 ± 0,02*                 | 2,50 ± 0,02*              |
| Друга (n=19)   | 2,56 ± 0,03***               | 2,62 ± 0,03***            |
| Третя (n=20)   | 2,68 ± 0,03***               | 2,79 ± 0,03***            |
| Четверта (n=21)  | 2,69 ± 0,01*                 | 2,80 ± 0,02*              |
| Примітки: 1.* – достовірність різниці показників порівняно з групою контролю, (p<0,05);<br>2.** – достовірність різниці показників з попередньою групою, (p<0,05). |                              |                           |

Аналіз даних показав достовірне збільшення показника вмісту глікогену в клітинах ПСС у тварин з експериментальним ЦД порівняно з аналогічними значеннями щурів контрольної групи. Також виявлено достовірну різницю між показниками вмісту глікогену в спеціалізованих клітинах СПВ та пейсмейкерних клітинах ЛШ у тварин з різними ступенями важкості алоксанового діабету. Встановлено відсутність достовірної різниці між показниками напівкількісного аналізу вмісту цієї трофічної сполуки в клітинах ПСС тварин з важким ЦД та у тварин у стані кетоацидозу.

Нами проведено аналіз напівкількісних показників вмісту глікогену в спеціалізованих клітинах СПВ та пейсмейкерних клітинах ЛШ у інтактних тварин (контрольна група), тварин з ЦД без розладів серцевого ритму і провідності (перша група) та з серцевими аритміями (друга група) (табл.4.16).

Таблиця 4.16

**Вміст глікогену в клітинах провідної системи серця у тварин дослідних груп, (M±m)**

| Кількість глікогену, ум. од.  | Група тварин      |              |                |
|-------------------------------|-------------------|--------------|----------------|
|                               | контрольна (n=15) | перша (n=41) | друга (n=24)   |
| у клітинах СПВ                | 2,27 ± 0,03       | 2,46 ± 0,02* | 2,67 ± 0,03*** |
| у спеціалізованих клітинах ЛШ | 2,35 ± 0,03       | 2,54 ± 0,02* | 2,78 ± 0,02*** |

Примітки: 1. \* – достовірність різниці порівняно з групою контролю (p<0,05)  
2. \*\* – достовірність різниці показників порівняно з групою без аритмій (p<0,05)

Аналіз поданих у таблиці даних показав, що найбільшу кількість глікогену містять спеціалізовані клітини ПСС тварин з експериментальним ЦД та наявністю розладів серцевого ритму і провідності. Виявлено статистично достовірну різницю між напівкількісними показниками вмісту глікогену в спеціалізованих клітинах СПВ та клітинах Пуркінє ЛШ тварин із алоксановим ЦД та порушеннями серцевого ритму і провідності порівняно з аналогічними значеннями щурів з ЦД, але без розладів серцевого ритму і провідності.

Нагромадження глікогену в клітинах ПСС при експериментальному ЦД свідчить про зниження його використання в процесах глікогенолізу і подальшого включення в гліколіз. Відомо, що енергетична ефективність гліколізу у вісімнадцять разів менша, ніж ефективність окислювального фосфорилування [4]. Але АТФ, котра виробляється в процесі гліколізу є незамінним джерелом енергії для мембранного транспорту кальцію [4].

Відмічено, що зниження гліколізу веде до постійного вираженого надлишку кальцію всередині клітини [4]. У свою чергу надлишок кальцію в клітині сприяє виникненню аритмій, а безпосереднє нагромадження глікогену може бути однією із причин порушення провідності [39].

Отже, на підставі гістохімічного виявлення глікогену в спеціалізованих клітинах СПВ та пейсмейкерних клітинах ЛШ у тварин з алоксановим ЦД встановлено збільшення вмісту цієї трофічної сполуки. Найбільша кількість глікогену виявлена у тварин із важким експериментальним ЦД та за умов кетоацидозу, а також у групі тварин з порушеннями серцевого ритму і провідності, що може бути однією із причин виникнення аритмій.

#### 4.6. Ультраструктурні зміни в пейсмейкерних клітинах при експериментальному цукровому діабеті

У цьому підрозділі роботи наводяться дані про ультраструктурну організацію пейсмейкерних кардіоміоцитів СПВ та волокон Пуркінє в умовах експериментального ЦД.

У результаті досліджень напівтонких зрізів СПВ інтактних тварин встановлено, що його структуру складають скупчення спеціалізованих міоцитів округлої, витягнутої, веретеноподібної форми, які тісно прилягають один до одного, формуючи групи, котрі покриті загальною базальною мембраною, і розміщені в оточенні сполучної тканини та розгалуженої сітки кровоносних капілярів.

На ультраструктурному рівні атипові міоцити СПВ також мають видовжену або веретеноподібну форму, містять крупне, округле або овальне ядро. У просвітленій саркоплазмі визначається незначна кількість вільних рибосом, різноманітного розміру мітохондрії. У навколоядерній зоні розміщені диктіосоми пластинчастого комплексу Гольджі, поблизу яких виявляються поодинокі ендокринні секреторні гранули. На периферії клітини

добре виражена піноцитозна активність, а також розміщуються каналці ендоплазматичної сітки, які своїми термінальними відділами утворюють контакти із сарколемою. Плазмолема клітин СПВ у деяких ділянках утворює широкі та глибокі тунелеподібні інвагінації, але не формує Т-трубочок. Наявність вищевказаних інвагінацій збільшує поверхню саркоплазми. Міоцити СПВ характеризуються малою кількістю неупорядковано розміщених, переплетених між собою міофібрил, а в цитоплазмі виявляються поодинокі гранули глікогену (рис. 4.17).

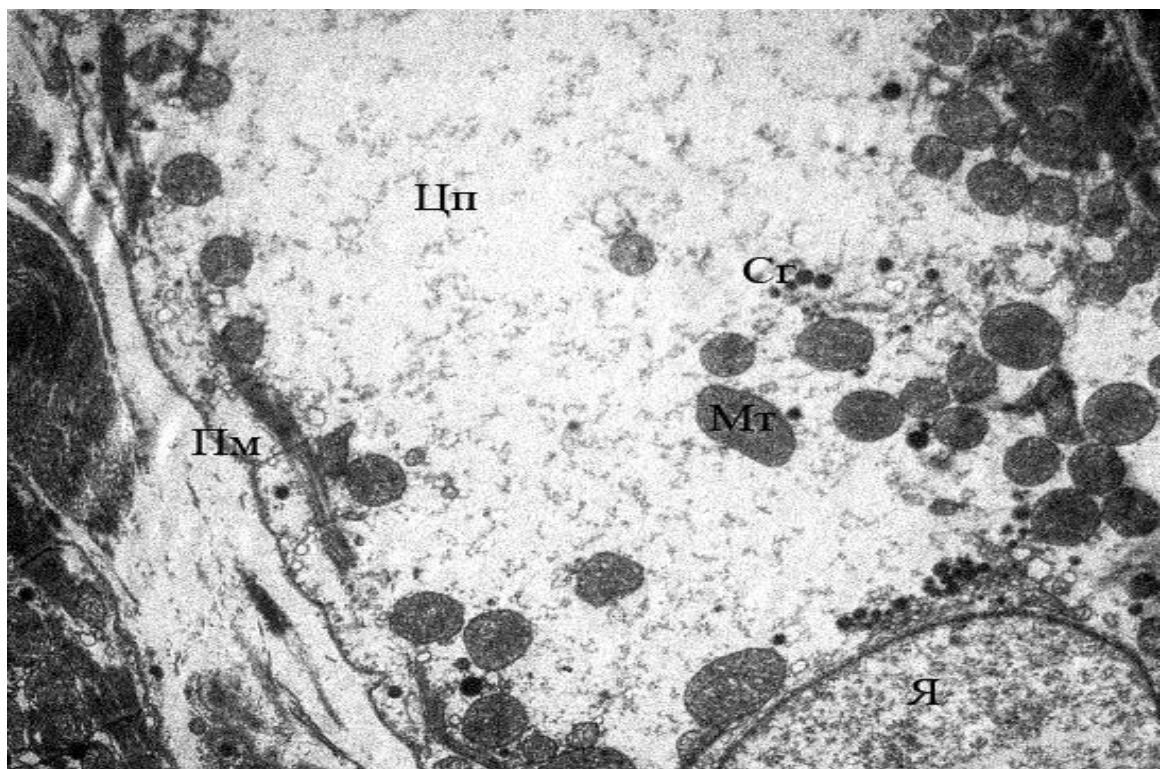


Рис.4.17. Фрагмент спеціалізованого кардіоміоцита СПВ щура контрольної групи. Ядро (Я), мітохондрії (Мт), плазматична мембрана (Пм), цитоплазма (Цп), специфічні гранули (Сг). Електронограма  $\times 12000$ .

Периферичні відділи ПСС щурів контрольної групи на напівтонких зрізах представлені групами клітин, які на поперечному зрізі мають значно більший діаметр, порівняно з скоротливими кардіоміоцитами, та розміщені в оточенні прошарків сполучної тканини переважно субендокардіально. При ультраструктурному дослідженні встановлено, що волокна Пуркінє містять

крупніші, порівняно з оточуючим скоротливим міокардом, шлуночків ядра, в цитоплазмі спостерігається добре розвинута сітка цистерн і каналів ендоплазматичної сітки. На периферії саркоплазми розміщені поодинокі групи міофібрил, які мають неправильний гвинтоподібний хід та часто перехрещуються між собою. Між хаотично розміщеними пучками міофібрил спостерігається невелика кількість мітохондрій різного розміру, а в цитоплазмі дифузно розміщені невеликі скупчення гранул глікогену (рис. 4.18).

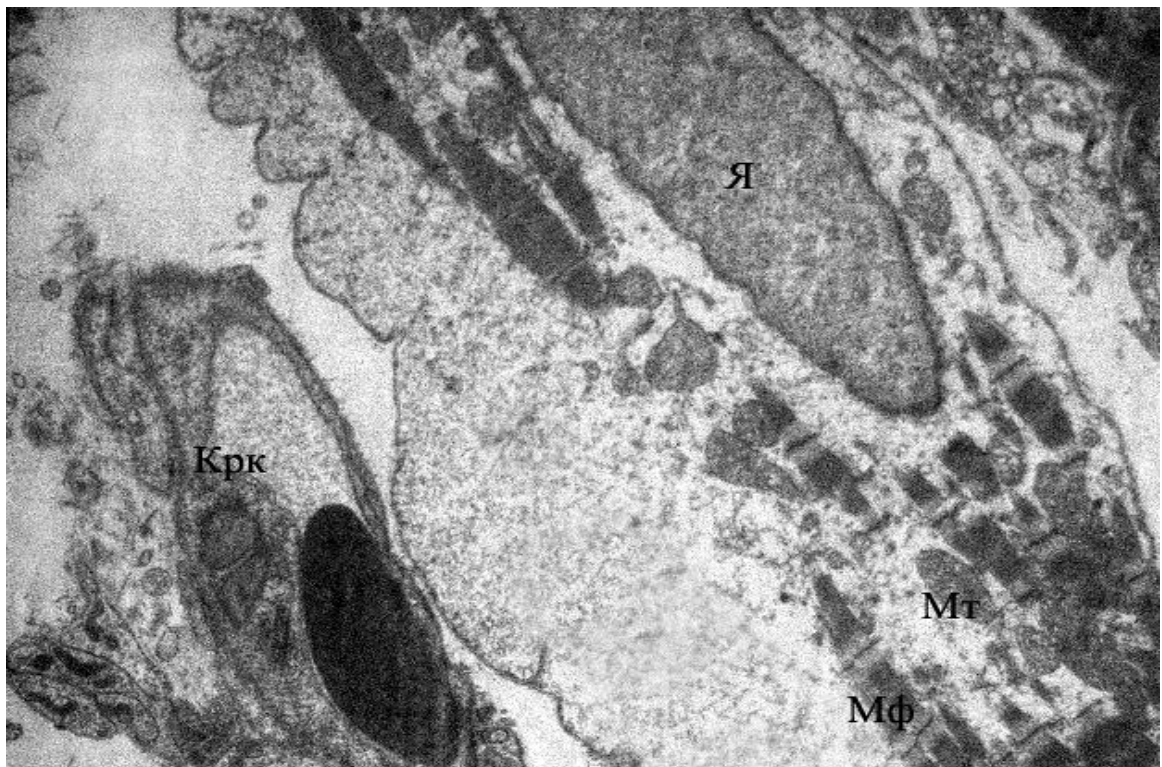


Рис. 4.18. Фрагмент волокна Пуркінє ЛШ серця щура контрольної групи. Ядро (Я), мітохондрії (Мт), міофібрили (Мф), кровоносний капіляр (Крк). Електронограма  $\times 12000$ .

За умов експериментального ЦД легкого ступеню ультраструктура пейсмейкерних клітин СПВ суттєво не змінювалася. При дослідженні напівтонких зрізів вони мали вигляд овальних, веретеноподібних клітин розталованих групами в оточенні сполучнотканинних елементів. При електронно-мікроскопічному дослідженні контури плазмолемі мають хвилястий вигляд завдяки утворенню різної глибини інвагінацій, що може бути проявом

підвищення функціональної активності клітини. Міофібрили розташовані ексцентрично на периферії клітини, мітохондрії поліморфні, різноманітної форми та розмірів. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розвинуті помірно, розташовані між міофібрилами та мітохондріями. Поблизу цистерн комплексу Гольджі виявляється незначна кількість секреторних гранул. Слід підкреслити наявність рибосом та полісом, а також незначне збільшення кількості гранул глікогену. Ядро переважно округлої форми, без виражених інвагінацій каріолеми та рівномірним розташуванням еухроматину.

У клітинах Пуркінє щурів дослідної групи за умов експериментального ЦД легкого ступеня також не виявлено значних відмінностей від контрольних тварин. Однак звертає увагу на себе факт збільшення кількості гранул глікогену, а також виражений поліморфізм мітохондрій, у деяких із них мають місце ознаки набряку і просвітлення мітохондріального матриксу.

У тварин з експериментальним ЦД середнього ступеня важкості відмічається зростання гетерогенності змін ультраструктур пейсмейкерних клітин СПВ. Визначаються клітини із значними змінами з боку мітохондрій, що проявляється їх набуханням, просвітленням мітохондріального матриксу та пошкодженням зовнішньої мембрани мітохондрій. Кількість лізосом у саркоплазмі зменшена, порівняно з контролем, що свідчить про пригнічення аутолітичних процесів у клітині, також має місце зростання кількості глікогену та специфічних секреторних гранул.

У волокнах Пуркінє за умов експериментального ЦД середнього ступеня важкості прогресують деструктивні зміни, що проявляється різноспрямованими порушеннями структури мітохондрій у вигляді набряку з наявністю поодиноких крист, а також осміофілією та зморшкуватістю. У перинуклеарній зоні саркоплазми спостерігається вакуолізація елементів саркоплазматичної сітки, комплексу Гольджі, по всій цитоплазмі визначаються доволі значні скупчення гранул глікогену.

При важкому експериментальному ЦД в спеціалізованих клітинах СПВ виявлено прогресування пошкоджень ультраструктур, значні зміни з

боку міофібрилярного апарату у вигляді розімкненості та лізису міофібрил. Також має місце виражений внутрішньоклітинний набряк, поява вільних рибосом, доволі значне розширення та вакуолізація цистерн ендоплазматичної сітки. Мітохондрії поліморфні за розмірами, формою та електронною щільністю матрикса та із звивистою конфігурацією зовнішньої мітохондріальної мембрани. У великих кількостях виявляються скупчення гранул глікогену, особливо поблизу мітохондрій. Значно зростає кількість секреторних гранул, більша частина яких локалізується навколо ядра. Відмічаються ознаки як каріопікнозу, так і набряку нуклеоплазми. Нуклеолема потоншена з невеликою кількістю дрібних дефектів (рис.4.19).

У волокнах Пуркінє при важкому експериментальному ЦД також спостерігаються значні зміни деструктивного характеру: значна вакуолізація елементів саркоплазматичної сітки, руйнування мітохондрій, різке стоншення і розшарування міофібрил, ознаки внутрішньоклітинного набряку та набряку нуклеоплазми. По всій цитоплазмі у великих кількостях виявляються скупчення гранул глікогену (рис. 4.20).

За умов кетоацидозу спостерігається крайній ступінь вираженості дистрофічних та деструктивних змін з боку ультраструктур, як спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ, так і волокон Пуркінє. В ядрах обох типів клітин має місце маргінація хроматину, що є морфологічним проявом порушення кислотно-лужної рівноваги [19, 31]. Нуклеолема потоншена, місцями з дрібними дефектами. Навколо ядра розміщені невеликі агрегати секреторних гранул. Визначається виражений поліморфізм мітохондрій. Переважають мітохондрії великих розмірів з локальними деструктивними змінами як зовнішньої, так і внутрішньої мембрани та дисконкомплексацією крист. На периферії саркоплазми спостерігається розімкненість та лізис міофібрил. Місцями у саркоплазмі виявляються скупчення аморфних шарів кальцію, що свідчить про значні зміни в кальцієвому гомеостазі. У спеціалізованих кардіоміоцитах – виражений внутрішньоклітинний набряк. Скрізь у доволі великих кількостях виявляються гранули глікогену.

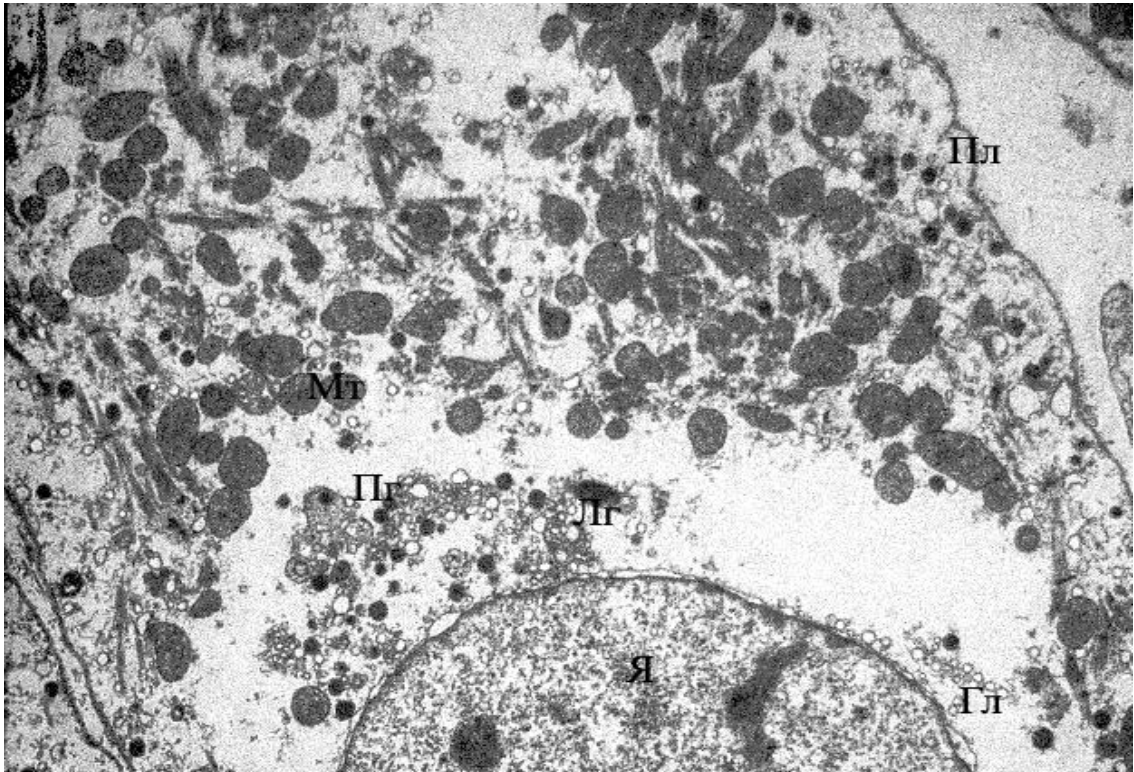


Рис. 4.19. Спеціалізований кардіоміоцит СПВ серця щура за умов важкого експериментального ЦД. Ядро (Я), передсерді гранули (Пг), мітохондрії (Мт), плазматична мембрана (Пл), глікоген (Гл), ліпофусцинові гранули (Лг). Електронограма×12000.

Нами також проведений аналіз ультраструктурних змін в спеціалізованих кардіоміоцитах СПВ тварин з експериментальним ЦД, у яких виявляли передсердні аритмії. Найпомітніші зміни ультраструктурних компонентів пейсмейкерних клітин СПВ при ЦД спостерігались з боку апарату енергетичного забезпечення діяльності клітини. Основна маса мітохондрій знаходиться в стані вираженого набряку, кількість крист у них зменшена, матрикс, як правило, вимитий, також спостерігається руйнування зовнішньої мембрани органел. Відзначено значне розширення цистерн ендоплазматичної сітки, що зумовлює порушення функціонування іонних насосів та нагромадження в цитозолі надлишку кальцію. В оточенні мітохондрій спостерігаються значні скупчення гранул глікогену та ліпідних включень, що є відображенням порушення вуглеводного та ліпідного обміну.



Ядра пейсмейкерних клітин мали неправильну форму із звивистою нуклеоломою та маргінацією хроматину. Містили доволі крупні ядерця, що свідчить про їх активне функціонування. З боку міофібрилярного апарату поблизу сарколеми відмічався вогнищевий лізис. Мали місце ознаки внутрішньоклітинного набряку, збільшення кількості секреторних гранул, а в частині спеціалізованих кардіоміоцитів виявлялись ліпофусцинові гранули.

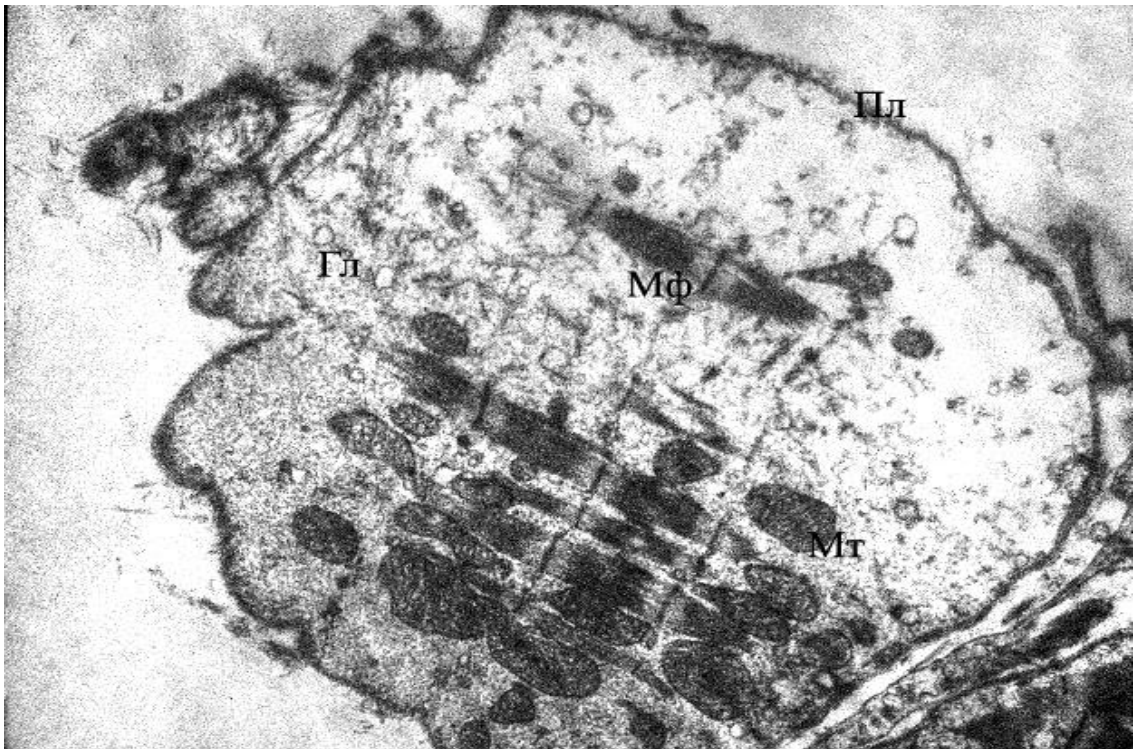


Рис. 4.20. Фрагмент волокна Пуркінє ЛШ серця щура із важким експериментальним ЦД. Міофібрили (Мф), мітохондрії (Мт), плазматична мембрана (Пл), глікоген (Гл). Електронограма  $\times 12000$ .

Ультраструктурне дослідження волокон Пуркінє у тварин з експериментальним ЦД за наявності шлуночкових розладів ритму та провідності також виявило значні зміни з боку мітохондрій, що проявлялось мікромітохондріозом з вираженим поліморфізмом, набряком та руйнуванням їхніх крист. Метаболічні порушення проявлялися значним нагромадженням глікогену та ліпідних включень. На периферії клітини спостерігалось різке стоншення та розшарування міофібрил.

Однак слід зазначити мозаїчність змін в окремих волокнах. Частина волокон залишалася практично не зміненими, містили мітохондрії, котрі мали електронно-щільний матрикс, добре виражені кристи, збережену зовнішню та внутрішню мембрану, що свідчить про їх активне функціонування для забезпечення енергетичних потреб іонних насосів. У цитоплазмі таких волокон також спостерігали значне нагромадження гранул глікогену.

Таким чином, аналіз ультраструктурної організації клітин СПВ та спеціалізованих кардіоміоцитів ЛШ при експериментальному ЦД виявив прогресуюче пошкодження мітохондрій, міофібрилярного апарату, ендоплазматичної сітки, а також нагромадження глікогену і ліпідних включень по мірі наростання ступеня важкості захворювання та появи порушень серцевого ритму і провідності. Відмічено мозаїчність змін в окремих волокнах, а саме: чергування інтактних та деструктивно змінених волокон, що може бути однією з причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

#### *Висновки.*

1. З наростанням гіперглікемії при ЦД спостерігається прогресивне збільшення ЧСС та, як наслідок, вкорочення тривалості інтервалу Т-Р і комплексу QRS, що слід вважати закономірною компенсаторною реакцією організму на гіпоксію та енергодефіцит у тканинах, тоді як достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження амплітуди зубців R та T і збільшення тривалості інтервалу QRST за рахунок подовження сегменту S-T свідчить про поглиблення метаболічних розладів у міокарді.

2. За даними ЕКГ дослідження у 40 (30,7 %) тварин з експериментальним ЦД зафіксовані різноманітні порушення серцевого ритму і провідності, перше місце серед яких належить синусовій тахікардії (45 %).

3. У групі тварин з важким алоксановим ЦД введення АТФ зумовило зростання частоти розладів ритму та провідності на 17,8 % за рахунок частішого виникнення шлуночкових екстрасистол, що опосередковано

свідчить про наявність дисметаболических і дистрофічних змін у міокарді діабетичного генезу та підтверджується прямою кореляційною залежністю ( $p < 0,001$ ) між наявністю порушень серцевого ритму та провідності і вираженістю гіперглікемії.

4. Аналіз показників КІМ у щурів з експериментальним ЦД показав наявність вегетативного дисбалансу з переважанням симпатикотонічних впливів на регуляцію серцевої діяльності.

5. З поглибленням декомпенсації вуглеводного обміну у щурів з алоксановим ЦД спостерігається поступове ослаблення активності парасимпатичної ланки та посилення симпатичної ланки АНС.

6. У щурів з наявністю серцевих аритмій при експериментальному ЦД достовірно сильніше слабнуть парасимпатичні та посилюються симпатичні впливи на серцеву діяльність порівняно з групою тварин без порушень ритму і провідності, а також спостерігається значне напруження регуляторних механізмів.

7. На підставі морфометричного дослідження встановлено, що при алоксановому ЦД спостерігається ремоделювання серця експериментальних тварин, яке проявляється достовірним збільшенням ЧМС, ППЛШ, ППЛП, ПППП, ОВЛШ, ОВПШ та зниженням адаптаційних резервів гемодинаміки (суттєве зменшення РОЛШ та РОПШ); вказані зміни поглиблюються з наростанням гіперглікемії та більш виражені у групі тварин з наявністю серцевих аритмій.

8. Встановлено, що при експериментальному ЦД спостерігається прогресивне зменшення щільності розміщення адренергічних волокон з наростанням ступеня важкості захворювання, як у зоні локалізації СПВ, так і в субендокардіальних відділах ЛШ, що може бути обумовлено втратою нервових волокон внаслідок діабетичного ураження серця.

9. У групі тварин з експериментальним ЦД та порушеннями серцевого ритму і провідності спостерігається найменш густа сітка адренергічних волокон з наявністю окремих ділянок інтенсивнішої специфічної

люмінісценції катехоламінів у правому передсерді та ЛШ, що свідчить про неоднорідність адренергічної іннервації міокарда і є сприятливим фактором виникнення серцевих аритмій.

10. За даними гістохімічного дослідження встановлено прогресивне зниження активності СДГ у клітинах СПВ та спеціалізованих кардіоміоцитах ЛШ при експериментальному ЦД із наростанням гіперглікемії та появою порушень серцевого ритму і провідності, що свідчить про виникнення енергодефіциту у цих клітинах і може бути одним із факторів розвитку аритмій.

11. На підставі гістохімічного виявлення глікогену в спеціалізованих клітинах СПВ та пейсмейкерних клітинах ЛШ у тварин з алоксановим ЦД встановлено збільшення вмісту цієї трофічної сполуки. Найбільша кількість глікогену виявлена у тварин із важким експериментальним ЦД і в умовах кетоацидозу, а також у групі тварин з порушеннями серцевого ритму і провідності, що може бути однією із причин виникнення аритмій.

12. Електронномікроскопічне дослідження клітин СПВ та спеціалізованих кардіоміоцитів ЛШ при експериментальному ЦД виявило прогресуюче пошкодження мітохондрій, міофібрилярного апарату, ендоплазматичної сітки, а також нагромадження глікогену і ліпідних включень по мірі наростання ступеня важкості захворювання та появи порушень серцевого ритму і провідності. Відмічено мозаїчність змін в окремих волокнах, а саме: чергування інтактних та деструктивно змінених волокон, що може бути однією з причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

Основні положення цього розділу опубліковані в [109, 110, 113, 114, 115, 116].

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет – одне з найпоширеніших метаболічних захворювань, яке за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я набирає характеру епідемії [107, 108]. На сьогоднішній день кожна десята людина на Землі страждає від явної або прихованої форми цукрового діабету [124, 125]. Останнє десятиріччя характеризується драматично прогресуючим ростом числа хворих на ЦД 1 типу у всьому світі, та й в Україні зокрема. Передбачається, що до 2010 року частота захворюваності на ЦД 1 типу в Європі перевищить 30 – 50 чоловік на 100 тис. населення, а загальна кількість хворих на цю недугу на планеті сягне 200 млн. [86].

Актуальність проблеми ЦД зумовлена не лише поширеністю, але й тим, що він є базою для виникнення складних супутніх захворювань та ускладнень, ранньої інвалідності та смертності [20, 124, 125]. Рання інвалідність та смертність хворих на ЦД обумовлена розвитком різноманітних серцево-судинних та неврологічних ускладнень [107].

Безумовно, що провідне місце серед змін з боку серцево-судинної системи у хворих на ЦД займає патологія серця. Зниження метаболізму глюкози в міокарді, активація обміну вільних жирних кислот та накопичення токсичних проміжних продуктів їх окислення, зростання потреби міокарда в кисні, активація процесів неферментативного глікозилування білків, поліолового шляху метаболізму глюкози та перекисного окислення ліпідів призводять до специфічного ураження серця при ЦД – діабетичної кардіоміопатії (міокардіодострофії) [94, 183, 196]. Характер кардіальної патології при ЦД різноманітний, нерідко вона проявляється у вигляді аритмічного синдрому. Разом із тим, порушення серцевого ритму і провідності являють собою найбільш складний та важкий розділ кардіології, що зумовлено розмаїттям форм аритмій, труднощами діагностики, відсутністю ефективного лікування, несподіваними пароксизмами, які

можуть привести до раптової смерті [38]. Давно відомі випадки раптової смерті осіб з ЦД, при відсутності будь-яких даних, котрі б свідчили про наявність ішемічної хвороби серця, часто асоційованих з розвитком ургентних аритмій, обумовлених дисбалансом вегетативної нервової системи [81, 99, 144].

У науковій літературі є велика кількість праць присвячених дослідженню морфофункціонального стану ПСС при раптовій серцевій смерті, атеросклерозі, алкогольній кардіоміопатії, інфаркті міокарда, дифтерії, аденокарциномі підшлункової залози [40, 56, 80, 82, 177, 181, 204]. Також зустрічаються дослідження присвячені проблемі порушень серцевого ритму і провідності при ЦД [59, 60, 81, 87, 103]. Однак більшість із цих досліджень стосуються ЦД 2 типу, присвячені питанням клінічної діагностики серцевих аритмій та значимості діабетичних факторів у їх виникненні. Щодо проблеми розладів серцевого ритму і провідності при ЦД 1 типу в доступній науковій літературі зустрічаються лише поодинокі публікації, котрі є демонстрацією клінічних спостережень різних видів серцевих аритмій при даній патології.

За результатами проведеного нами аналізу 126 медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів з ЦД 1 типу було встановлено, що при стандартному ЕКГ дослідженні різноманітні порушення серцевого ритму і провідності спостерігались у 96 хворих, що становить 76 %. Найчастішими розладами ритму і провідності, які зустрічались у обстежуваних хворих були синусова тахікардія та блокади ніжок пучка Гіса і становили відповідно по 33,3 % від загального числа серцевих аритмій.

Отримані нами результати стосовно даних видів порушень серцевого ритму і провідності практично підтверджують спостереження інших дослідників [60]. Однак, слід зазначити, що нами виявлено доволі низький відсоток шлуночкової екстрасистолії (лише 6,9 %). Цей показник суттєво відрізняється від результатів отриманих іншими науковцями при проведенні холтеровського моніторингу ЕКГ хворих з ЦД 1 типу, згідно з якими

частота екстрасистолії становить 95 %. Це, перш за все, свідчить про доволі низьку інформативність стандартної ЕКГ у спокої порівняно з холтерівським монітуванням.

Проведений нами кореляційний аналіз виявив пряму залежність частоти порушень серцевого ритму і провідності у хворих на ЦД 1 типу від ступеню декомпенсації метаболічних порушень, неадекватності контролю за перебігом ЦД, віку хворих. Статистично достовірної залежності частоти виникнення розладів серцевого ритму і провідності у хворих на ЦД 1 типу від тривалості захворювання не встановлено. На нашу думку, це пояснюється етапністю у розвитку тих чи інших видів серцевих аритмій із зростанням тривалості захворювання, що і зумовило відсутність чіткої залежності між частотою порушень ритму і провідності загалом та тривалістю захворювання. Отримані нами дані співзвучні із результатами інших дослідників, в яких показано, що число і тяжкість аритмій у хворих на ЦД мали чітку залежність від важкості діабету, ступеня компенсації захворювання та проявів атеросклеротичних порушень [87].

Аналіз даних ехокардіографії з доплерографією трансмітрального потоку крові хворих на ЦД 1 типу з серцевими аритміями показав, що середні значення розмірів відділів серця та фракція викиду статистично не відрізнялись від аналогічних показників хворих на ЦД без розладів ритму і провідності. Однак, у 4 осіб з ЦД та наявністю порушень серцевого ритму і провідності виявлено зниження ФВ менше 45 % та дилатація ЛШ, що свідчить про порушення скоротливої здатності міокарда у цих пацієнтів. Думка про те, що аритмії у діабетиків можуть бути пов'язані зі зміною геометрії лівого шлуночка, зокрема з його ексцентричною гіпертрофією, висловлена й іншими дослідниками [81].

За результатами доплерографії трансмітрального потоку крові хворих на ЦД 1 типу з серцевими аритміями нами було виявлено достовірне збільшення співвідношення швидкості потоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка до швидкості потоку пізнього діастолічного

лівого шлуночка, а також вкорочення часу ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка. Ці зміни трактуються як рестриктивний варіант діастолічної дисфункції лівого шлуночка. У доступній науковій літературі нами не знайдено аналогічних робіт щодо зв'язку між діастолічною дисфункцією лівого шлуночка та серцевими аритміями при ЦД.

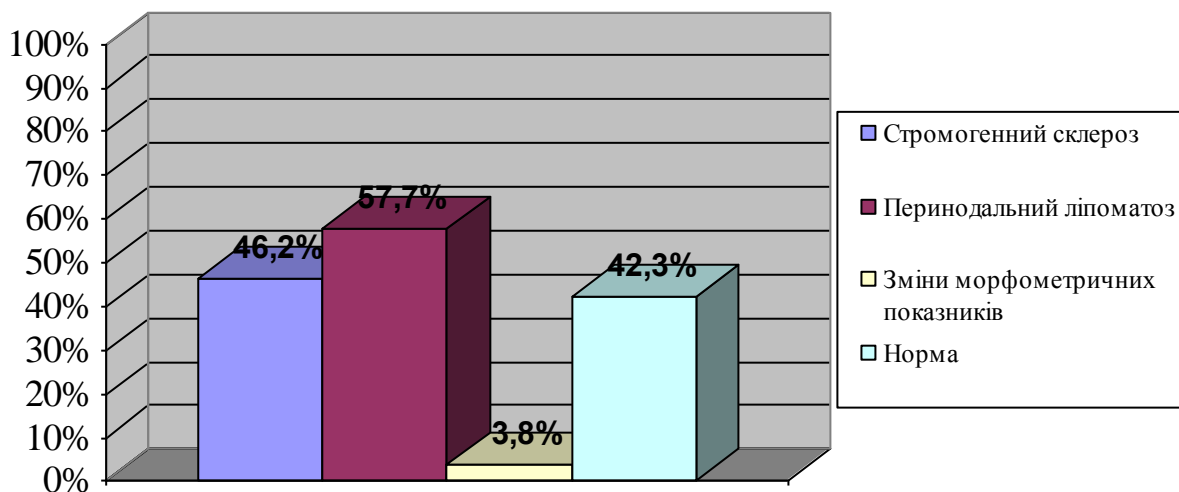
З метою з'ясування морфологічних еквівалентів порушень серцевого ритму і провідності нами проведене гістоморфометричне дослідження елементів ПСС 36 померлих, які страждали на ЦД 1 типу. Аналіз медичних карт стаціонарного хворого даних осіб показав, що частота різних видів прижиттєво діагностованих серцевих аритмій становить 91 %. Доволі висока частота розладів ритму і провідності, котрі виявлялись при стандартному ЕКГ дослідженні, порівняно з нашими попередніми даними, обумовлена важкістю ЦД, наявністю ускладнень та нашаруванням супутніх захворювань. Найчастішими видами порушень серцевого ритму і провідності, які були діагностовані у цих хворих були – синусова тахікардія (55,5 %), блокади ніжок пучка Гіса (30,5 %) та шлуночкова екстрасистолія (19,4 %). Тобто, структура прижиттєво діагностованих серцевих аритмій у померлих осіб практично не відрізняється від наших попередніх даних та даних літератури [49, 60, 87, 120].

Гістологічне дослідження СПВ та перинодальної ділянки 26 померлих з ЦД 1 типу, у яких прижиттєво мали місце аритмії спричинені порушенням функції автоматизму СПВ, показало, що найчастішими патоморфологічними змінами були: дифузний стромогенний склероз СПВ, пери- та інтранодальний ліпоматоз – виявлені у 57,7 % випадків. Морфометричне дослідження компонентів спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ виявило достовірне зменшення площі ядер та ядерно-цитоплазматичного співвідношення порівняно з контролем лише за наявності миготливої аритмії у пацієнта, котрий мав ряд супутніх захворювань (ІХС, надлишкова вага, підвищення АТ). При інших видах передсердних розладів



ритму і провідності морфометричні показники спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ достовірно не відрізнялись від контрольної групи.

На рис. 5.1 представлена частота появи морфологічних змін у СПВ та перинодальній ділянці у 26 померлих осіб з ЦД 1 типу, у яких прижиттєво спостерігались передсердні аритмії.



**Рис.5.1. Частота поширеності морфологічних змін СПВ та перинодальної ділянки при передсердних аритміях**

Як видно з рис.5.1, у 42,3 % випадків патоморфологічний базис аритмії не виявлений, так як виражених відмінностей у гістологічній будові СПВ та оточуючих його структур хворих на ЦД від осіб контрольної групи не було виявлено. Разом із тим, в науковій літературі є дані про те, що ліпоматоз і фіброз у СПВ може бути проявом вікової інволюції ПСС та з'являються після 44 років життя, збільшуючись вдвічі кожні 20 років [190].

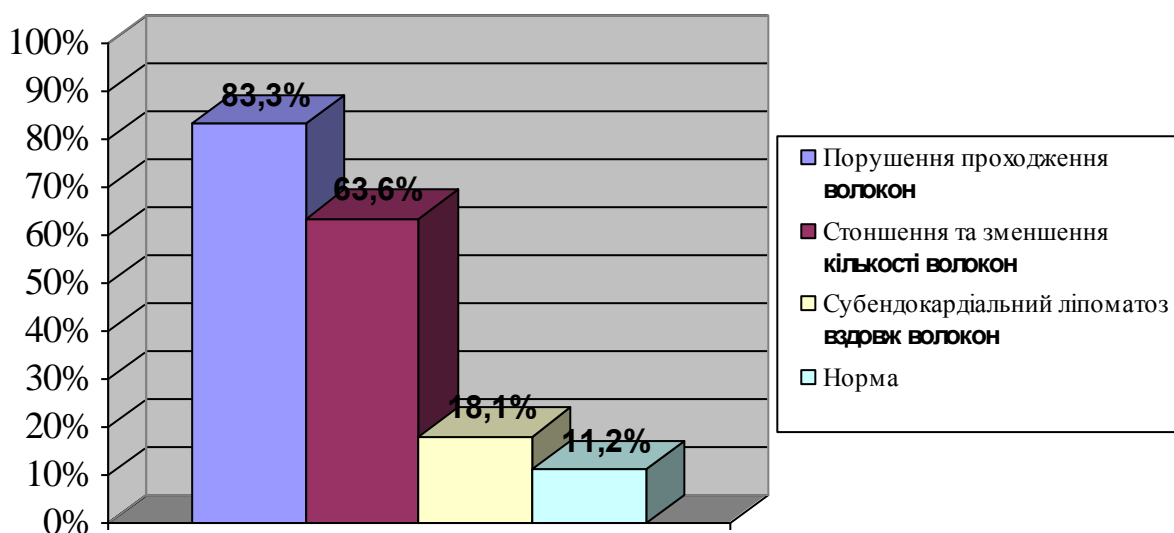
На нашу думку, вказане вище свідчить про існування інших додаткових чинників, не пов'язаних з особливостями гістологічної будови СПВ та оточуючих його структур, котрі зумовлюють розвиток передсердних аритмій у хворих на ЦД 1 типу.

Основою для передчасного, по відношенню до основного ритму, збудження міокарда з ектопічного вогнища розташованого в шлуночках є місцева одностороння транзиторна блокада з розвитком reentry [73]. В усіх семи спостереженнях прижиттєво діагностованої шлуночкової екстрасистоїї нами виявлено зменшення кількості КП у межах однієї групи та розмежування окремих груп-острівців фіброзними септами, які проникають у сторону міокарда зі сторони ендокарда, внаслідок фіброеластозу останнього, анізоцитоз та анізонуклеоз.

При морфометричному дослідженні компонентів КП померлих із прижиттєво діагностованими шлуночковими порушеннями ритму і провідності знайдено статистично достовірне збільшення площі їх ядер та ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

За літературними свідченнями усі вищеперераховані зміни можуть бути морфологічним субстратом виникнення шлуночкових аритмій [18, 128].

На рисунку 5.2 представлена частота діагностики морфологічних змін з боку волокон ніжок ПГ та КП 18 хворих на ЦД 1 типу з прижиттєво діагностованими шлуночковими аритміями.



**Рис.5.2. Частота поширеності морфологічних змін вздовж волокон ніжок ПГ при блокаді проведення імпульсу**

Як видно з рис. 5.2, лише у 11,2 % спостережень не було знайдено певних морфологічних відмінностей, котрі б могли зумовити порушення проведення збудження. Однак, слід зазначити, що за даними літератури фіброз, який зумовлює порушення проходження волокон, їх стоншення та зменшення кількості, а також ліпоматоз ніжок пучка Гіса можуть бути проявом вікових змін у ПСС і не завжди результуються блокадою проведення збудження [190].

Не всі діагностовані серцеві аритмії при ЦД 1 типу знайшли своє патогістологічне підтвердження. Це спонукало нас до пошуку інших можливих змін з боку скоротливого міокарда та структур ПСС при ЦД, котрі могли б бути причиною виникнення порушень серцевого ритму та провідності. Відтворення експериментальної моделі ЦД 1 типу у білих лабораторних щурів та використання комплексу електрофізіологічних, біохімічних, органометричних, гістохімічних та електронномікроскопічних досліджень дозволило нам отримати нові дані щодо можливого морфологічного субстрату серцевих аритмій при ЦД.

Всі тварини з експериментальним ЦД залежно від рівня глікемії та наявності кетоацидозу розділені на чотири групи. : 1-ша – 49 тварин з легким ЦД; 2-га – 36 щурів з ЦД середнього ступеню важкості; 3-тя – 45 тварин з важким ЦД. Окремо виділено 4-ту групу тварин з позитивною реакцією на наявність кетонів у сечі, в яку відібрано 46 щурів.

Реєстрація ЕКГ з використанням методу визначення прихованої електричної нестабільності міокарда усім тваринам з експериментальним ЦД дала нам змогу встановити частоту виникнення розладів серцевого ритму і провідності. Виявлено, що у 49 (37,7 %) тварин з діабетом мають місце розлади серцевого ритму і провідності. Цей, встановлений нами, факт знайшов своє підтвердження у роботі G.Nekimian із співавторами, де частота порушень серцевого ритму і провідності у щурів з експериментальним ЦД склала 37,2 % [152].

Структура серцевих аритмій при експериментальному ЦД в основному представлена передсердними (синусова тахікардія, суправентрикулярна екстрасистолія) та шлуночковими (екстрасистолія) порушеннями серцевої діяльності, що співвідноситься із структурою розладів ритму та провідності при ЦД 1 типу у людей. Існування прямих кореляційних зв'язків між наявністю серцевих аритмій та ступенем важкості експериментального ЦД, а також станом кетоацидозу знайшло своє підтвердження у роботах інших науковців [81, 87].

Проведення ЕКГ-дослідження тваринам з експериментальним ЦД виявило достовірне зниження амплітуди зубців R та T, що свідчить про ураження міокарда гіпоксично-метаболічного генезу [8]. Зменшення амплітуди зубців R можна розцінювати як зниження скоротливої здатності міокарда, а зниження амплітуди зубця T свідчить про порушення процесів реполяризації [8].

Нами також виявлено достовірне вкорочення тривалості комплексу QRS та подовження інтервалу Q-T за рахунок подовження сегменту S-T. Подовження інтервалу Q-T виявлено у 62 % хворих на ЦД з діабетичною нейропатією [99]. Цей синдром вказує на нерівномірний розподіл вегетативної інервації в серці та може передумовлювати порушення серцевого ритму і раптову смерть [69]. Подовження інтервалу Q-T за рахунок збільшення тривалості сегменту S-T є проявом порушення  $Ca^{2+}$ -току в пейсмейкерних клітинах обумовленого метаболічними змінами в діабетичному серці [7, 100].

Як відомо, серце дуже багате симпатичною та парасимпатичною інервацією, тому її порушення вже на ранніх стадіях впливає на серцеву діяльність [26, 27]. Застосування методу варіаційної кардіоінтервалометрії дозволило нам дослідити зміни функціонального стану парасимпатичного і симпатичного відділів автономної нервової системи при експериментальному ЦД залежно від ступеня важкості останнього, а також оцінити вклад виявлених змін у розвиток серцевих аритмій. Достовірне зменшення  $\Delta X$  та

збільшення ВПР по мірі поглиблення ступеня важкості експериментального ЦД свідчить про прогресивне зменшення вагусних впливів на серце, що співпадає з даними інших дослідників [51, 75]. У свою чергу, парасимпатична денервація серця та наростання метаболічних розладів, зумовлених вираженою гіперглікемією, призводять до переваги симпатичної ланки АНС. Це підтверджується достовірним збільшенням АМо, ПАПР, ПВБ та зменшенням Мо.

Великою кількістю функціональних та морфологічних досліджень підтверджено тісний взаємозв'язок симпатичної нервової системи з функціональною стійкістю різних органів та систем. Разом із тим, існують незаперечні докази ролі симпатичної нервової системи у дестабілізації регуляторних процесів, патогенезі ряду патологічних симптомів та синдромів [17]. Посилення тонузу симпатичної ланки автономної нервової системи на певному етапі розвитку ЦД є компенсаторною реакцією організму, спрямованою на мобілізацію внутрішніх резервів органів і тканин, що проявляється синусовою тахікардією. Однак, в подальшому наростання активності симпатичної нервової системи стає одним із елементів патогенезу ускладнень ЦД. Виявлене нами зменшення АМо по мірі наростання ступеня важкості ЦД вказує на поступове зменшення ролі нервового шляху реалізації центрального стимулювання серцевого ритму, який здійснює свої впливи через симпатичні нерви. Можна припустити, що в основі цього явища лежить зменшення кількості адренергічних нервових структур у міокарді, зумовлене розвитком дистрофічних та склеротичних процесів у діабетичному серці. Це знайшло своє морфологічне підтвердження у наших подальших дослідженнях.

Аналіз змін вегетативної регуляції серцевого ритму у групі контролю та у групах тварин без розладів ритму та провідності і з їх наявністю показав, що серцеві аритмії при алоксановому ЦД у щурів супроводжуються порушенням співвідношення між тонузом симпатичного та парасимпатичного відділів АНС з ослабленням парасимпатичних та

посиленням симпатичних впливів на серце. Спостерігається кореляційна залежність наявності серцевих аритмій від ВПР та показника  $\Delta X$ , зміна яких відображає ослаблення вагусних впливів на серце. Виявлено також достовірний кореляційний зв'язок між наявністю серцевих аритмій та показниками  $M_0$ ,  $AM_0$  та  $IN$ , динаміка яких свідчить про посилення симпатичних впливів на серце.

Відомо, що одним із патофізіологічних механізмів розвитку порушень серцевого ритму може бути дисбаланс АНС. Посилення впливів симпатичної нервової системи на серце внаслідок активації повільних кальцієвих каналів веде до збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, в результаті чого можуть виникати розлади серцевого ритму через механізми тригерної активності. Встановленим є факт переважання впливів симпатичного відділу АНС на серцеву діяльність у хворих з ідіопатичними шлуночковими розладами серцевого ритму [64]. На нашу думку, розвиток синусової тахікардії, яка склала 45 % усіх виявлених порушень серцевого ритму, слід розцінювати як компенсаторну реакцію, обумовлену впливом симпатичної ланки АНС. Розвиток же шлуночкових аритмій пов'язаний з перетворенням компенсаторного впливу симпатичного відділу АНС у деструктивний. Наявність АВ блокади у 12 % випадків серцевих аритмій у тварин з експериментальним ЦД на тлі зростання ЧСС є свідченням метаболічних порушень у серці, а не реалізацією рецепторних ефектів холінергічних структур. Це твердження опосередковано підтверджується значним ослабленням вагусних впливів на серце у тварин з серцевими аритміями.

Нами проведено оцінку масометричних, планіметричних та об'ємних характеристик частин серця білих щурів з різними ступенями важкості експериментального ЦД та за умов діабетичного кетоацидозу. Отримані результати свідчать, що за умов експериментального ЦД масометричні показники частин серця мали тенденцію до зростання по мірі поглиблення ступеня важкості захворювання. Звертає увагу на себе факт відсутності змін

відсоткового вмісту маси окремих відділів серця від ЧМС, що свідчить про їх рівномірну гіпертрофію. Гіпертрофія міокарда при ЦД носить компенсаторно-приспосувальний характер і обумовлена перш за все превалюванням гіперкінетичного типу центральної гемодинаміки спрямованої на покращання кровопостачання життєво важливих органів в умовах гіпоксії та метаболічних порушень [96, 203].

За результатами визначення площ ендокардіальних поверхонь окремих камер серця щурів з різними ступенями важкості експериментального ЦД виявлено їх збільшення по мірі поглиблення метаболічних порушень. Значення ППЛШ та ПППШ у тварин із важким алоксановим ЦД зросли на 7,7 % та 4,7 % відповідно, порівняно з контрольною групою. Це вказує на деяке переважання вираженості дилатації ЛШ над ступенем розширення правого шлуночка. За умов модельованої патології нами виявлено дилатацію лівого і правого передсердь, про що свідчить зростання ППЛП та ПППП. ППЛП і ПППП виявилися найбільшими в щурів у стані діабетичного кетоацидозу і збільшилися на 15,2 % та на 13,4 % відповідно, порівняно з контролем, що свідчить про незначне переважання дилатації ЛП над розширенням правого передсердя. Як бачимо, має місце домінування збільшення вказаних вище просторових характеристик лівих відділів серця, що, вірогідно, обумовлено їх більшим гемодинамічним навантаженням. Також виявлено достовірне збільшення ПШ шлуночків у тварин з важким ЦД та в стані кетоацидозу порівняно з аналогічним параметром контрольної групи. Це свідчить про суттєве порушення основ структурного гомеостазу на органному рівні, що негативно відображається на функції серця [90].

Аналіз об'ємних показників ЛШ виявив прогресивне збільшення ОПЛШ та ОВЛШ по мірі наростання ступеня важкості експериментального ЦД. Найвищими приносний та виносний об'єми лівого шлуночка виявилися у групі щурів із важким алоксановим ЦД і збільшилися відповідно на 7,7 % та на 17,6 % порівняно з контролем. Аналіз ОППШ, ОВПШ також виявив їх

прогресивне збільшення із наростанням ступеня важкості експериментального ЦД. Найвищими приносний та виносний об'єми правого шлуночка виявилися у групі тварин із важким алоксановим ЦД і збільшилися відповідно на 6,7 % та на 16,8 % порівняно з відповідними величинами у тварин інтактної групи.

Аналіз резервних об'ємів лівого та правого шлуночків засвідчив їх поступове зменшення із наростанням ступеня важкості експериментального ЦД. Більшість дослідників вважають, що саме резервний об'єм шлуночків є найбільш цінним інформативним, діагностичним та прогностичним критерієм при визначенні об'ємних характеристик камер серця. Цей морфометричний параметр є характеристикою залишкового об'єму камери, за рахунок якого шлуночки серця у момент функціонального напруження можуть викинути підвищену кількість крові до початку наступної діастолі. Саме залишковому об'єму шлуночків належить основна роль у забезпеченні оптимального кровообігу, і він є важливим показником резерву гемодинаміки [1, 35, 139]. Зменшення резервних об'ємів лівого та правого шлуночків серця при експериментальному ЦД значно знижує адаптаційні резерви гемодинаміки [35, 36, 37].

Однією з причин виникнення порушень серцевого ритму та провідності, незалежно від основного захворювання, є зміна просторових характеристик камер серця [11, 70, 120]. Проведення ехокардіографічного дослідження у хворих на ЦД виявило, що виникнення аритмії може бути пов'язане зі зміною геометрії лівого шлуночка, зокрема з його ексцентричною гіпертрофією [81].

Із метою виявлення взаємозв'язків між змінами морфометричних характеристик камер серця та наявністю розладів ритму і провідності при експериментальному ЦД проаналізовано масометричні, планіметричні та об'ємні показники відділів серця тварин з серцевими аритміями, без них, а також аналогічні показники групи інтактних тварин. Встановлено достовірно більшу ЧМС у щурів з серцевими аритміями порівняно з інтактними



тваринами та групою без серцевих аритмій. Незмінність показників відсоткового вмісту мас камер серця від ЧМС свідчить про рівномірну та пропорційну гіпертрофію окремих відділів. При аналізі планіметричних характеристик камер серця відзначено суттєве збільшення ППЛШ, ППЛП та ПППП, що розцінено як дилатацію відповідних відділів серця у тварин з експериментальним ЦД за наявності порушень ритму та провідності.

За результатами аналізу об'ємних характеристик порожнин серця встановлено достовірне збільшення ОВЛШ та ОВПШ, а також зменшення РОЛШ та РОПШ у тварин з експериментальним ЦД за наявності серцевих аритмій. Отримані дані вказують на істотне зниження адаптаційних резервів гемодинаміки при ЦД за наявності порушень ритму та провідності. На нашу думку, гіпертрофія міокарда із супутньою дилатацією передсердь та лівого шлуночка можуть відігравати певну роль у виникненні серцевих аритмій при ЦД. Це підтверджується низкою досліджень, у яких встановлено взаємозв'язок між розширенням камер серця, гіпертрофією міокарда та виникненням розладів ритму і провідності [81, 120, 166]. Зменшення резервних об'ємів шлуночків серця слід розцінювати, як прояв прихованої серцевої недостатності, яка спостерігається при ЦД. Це підтверджено неінвазивним ехокардіографічним дослідженням щурів із стрептозотоциновим ЦД, де було виявлено порушення систолічної та діастолічної функції серця [169, 203].

Нами проведено гістохімічне дослідження активності СДГ пейсмейкерних клітин СПВ та спеціалізованих кардіоміоцитів ЛШ при експериментальному ЦД порівняно з контролем. Встановлено, що у тварин контрольної групи активність СДГ у спеціалізованих клітинах СПВ була більшою порівняно з клітинами Пуркін'є лівого шлуночка. Це пояснюється переважанням у них анаеробного типу метаболізму, а також їх субендокардіальним розміщенням, що дозволяє їм отримувати всі необхідні речовини безпосередньо з крові ЛШ [77].

За умов алоксанового ЦД, по мірі наростання ступеня важкості останнього, спостерігається прогресуюче пригнічення активності СДГ, як у пейсмейкерних клітинах СПВ, так і в спеціалізованих кардіоцитах лівого шлуночка. Зниження активності СДГ при ЦД 1 типу відмічено також і в інших дослідженнях [6]. Напівкількісний аналіз активності СДГ у клітинах СПВ та в спеціалізованих клітинах ЛШ показав, що найнижчим є гістохімічний показник активності СДГ у тварин з експериментальним ЦД в стані кетоацидозу. Різке пригнічення активності СДГ відображає крайній ступінь метаболічних порушень та вказує на неоднорідність енергетичного забезпечення функціональної активності пейсмейкерних клітин.

Гістохімічний показник активності СДГ у клітинах СПВ та в спеціалізованих клітинах ЛШ тварин з експериментальним ЦД та розладами серцевого ритму і провідності був достовірно нижчим порівняно із аналогічними показниками групи тварин з ЦД без серцевих аритмій. Зниження процесів енергоутворення, відображенням чого є пригнічення активності СДГ, в свою чергу зумовлює порушення електролітного балансу в специфічних кардіоміоцитах та зміну мембранних потенціалів, що може відігравати певну роль у виникненні розладів ритму і провідності. Таке судження опосередковано підтверджується дослідженням Ватаман В.М., у якому показано, що виникнення розладів серцевого ритму і провідності при гострому інфаркті міокарда, за умови відсутності некрозу волокон Пуркінє, може бути обумовлено метаболічними порушеннями в елементах ПСС [28].

Гістохімічне дослідження вмісту глікогену в пейсмейкерних клітинах СПВ та спеціалізованих кардіоцитах лівого шлуночка у тварин з експериментальним ЦД показало збільшення вмісту цієї трофічної сполуки в пейсмейкерних клітинах СПВ і у спеціалізованих кардіоцитах ЛШ. Найбільша кількість глікогену виявлена у тварин із важким експериментальним ЦД та за умов кетоацидозу. Збільшення кількості глікогену в скоротливих кардіоміоцитах при ЦД, по мірі збільшення тривалості захворювання, відзначено також і в низці інших досліджень [19, 39].

Також висловлена думка про те, що накопичення глікогену в кардіоміоцитах при ЦД може бути однією із причин порушення ритму і провідності в серці [39]. Це знайшло своє підтвердження і у нашому дослідженні. Встановлено, що у тварин з експериментальним ЦД за наявності серцевих аритмій напівкількісні показники вмісту глікогену в спеціалізованих клітинах СПВ та клітинах Пуркін'є ЛШ були достовірно більшими порівняно з аналогічними значеннями у щурів з ЦД, але без розладів серцевого ритму і провідності.

Гістохімічне виявлення біогенних амінів у правому передсерді в зоні локалізації СПВ та у субендокардіальних відділах ЛШ тварин з експериментальним ЦД показало прогресивне зменшення щільності розміщення адренергічних волокон із наростанням ступеня важкості експериментального ЦД. Також встановлено, що за цих патологічних умов у передсерді сітка адренергічного нервового апарату густіша порівняно з шлуночком, тобто зберігається закономірність у щільності розміщення адренергічних нервових волокон виявлена нами у тварин контрольної групи. Переважання щільності розміщення адренергічних нервових сплеть у передсердях порівняно із шлуночками за умов норми збігається з літературними даними [104].

Аналіз стану адренергічної інервації в зоні локалізації СПВ та в субендокардіальних відділах ЛШ у тварин з експериментальним ЦД за наявності серцевих аритмій показав достовірне зменшення планіметричного показника щільності розміщення адренергічних волокон порівняно із аналогічними значеннями у щурів з ЦД, але без розладів серцевого ритму і провідності. Разом із тим, у групі тварин з експериментальним ЦД та наявністю порушень серцевого ритму і провідності, як у правому передсерді так і у лівому шлуночку, спостерігаються окремі ділянки більш інтенсивної специфічної люмінісценції катехоламінів. Тобто, зниження щільності розміщення адренергічних структур у міокарді поєднується із вогнищевим збільшенням кількості біогенних амінів, що свідчить про неоднорідність

адренергічної іннервації міокарда та веде до негомogeneous викиду норадреналіну і є благоприємним фактором виникнення серцевих аритмій. Неоднорідність адренергічної іннервації міокарда, як причина розвитку серцевих аритмій, знайшла своє підтвердження у наукових літературних джерелах [64].

При електронномікроскопічному дослідженні пейсмейкерних клітин СПВ та клітин Пуркінє ЛШ тварин з експериментальним ЦД виявлено прогресування деструктивних змін у досліджуваних елементах ПСС із наростанням ступеня важкості захворювання. Крайній ступінь вираженості дистрофічних та деструктивних змін з боку ультраструктур спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ і волокон Пуркінє відзначено при важкому експериментальному ЦД та за умов діабетичного кетоацидозу. В спеціалізованих клітинах СПВ виявляються зміни з боку міофібрилярного апарату у вигляді розімкненості та лізису міофібрил. Спостерігається виражений внутрішньоклітинний набряк, поява вільних рибосом, доволі значне розширення та вакуолізація цистерн ендоплазматичної сітки. Мітохондрії поліморфні за розмірами, формою та електронною щільністю матрикса та зі звивистою конфігурацією зовнішньої мітохондріальної мембрани, що є морфологічним проявом напруги енергетичних ресурсів клітини. У великих кількостях виявляються скупчення гранул глікогену, особливо поблизу мітохондрій. Зростає кількість секреторних гранул, більшість з яких локалізується навколо ядра. Відмічаються ознаки як каріопікнозу, так і набряку нуклеоплазми. Нуклеолема потоншена із невеликою кількістю дрібних дефектів. У волокнах Пуркінє відзначено вакуолізацію елементів саркоплазматичної сітки, руйнування мітохондрій, стоншення і розшарування міофібрил, ознаки внутрішньоклітинного набряку та набряку нуклеоплазми. По всій цитоплазмі у великих кількостях виявляються скупчення гранул глікогену. За умов кетоацидозу в ядрах обидвох типів клітин має місце маргінація хроматину, що є морфологічним проявом порушення кислотно-лужної рівноваги. Нуклеолема потоншена,

місцями з дрібними дефектами. Навколо ядра розміщені невеликі агрегати секреторних гранул. Визначається виражений поліморфізм мітохондрій. Переважають мітохондрії великих розмірів з локальними деструктивними змінами як зовнішньої, так і внутрішньої мембрани та дисконкомплексацією крист. На периферії саркоплазми спостерігається розімкненість та лізис міофібрил. Місцями у саркоплазмі виявляються скупчення аморфних шарів кальцію, що свідчить про значні зміни в кальцієвому гомеостазі. У спеціалізованих кардіоміоцитах має місце виражений внутрішньоклітинний набряк. Виявлені нами зміни з боку ультраструктур спеціалізованих кардіоміоцитів корелюють із змінами, котрі спостерігаються у скоротливих кардіоміоцитах передсердь та шлуночків при стрептозотоциновому ЦД [19, 31, 57, 98].

Електронномікроскопічне дослідження спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ тварин з експериментальним ЦД, у котрих мали місце передсердні аритмії виявило, що найбільш виражені зміни ультраструктурних компонентів спостерігались з боку апарату енергетичного забезпечення діяльності клітини. Основна маса мітохондрій у стані вираженого набряку, кількість крист у них зменшена, матрикс, як правило, вимитий, також спостерігається руйнування зовнішньої мембрани органел. Відзначено значне розширення цистерн ендоплазматичної сітки, що зумовлює порушення функціонування іонних насосів та накопичення в цитозолі надлишку кальцію.

Зміни в роботі іонних насосів та внутрішньоклітинний надлишок кальцію у науковій літературі розцінюється як фактор ризику виникнення аритмій [4, 7]. В оточенні мітохондрій спостерігаються значні скупчення гранул глікогену та ліпідних включень, що є відображенням порушення вуглеводного та ліпідного обміну. За даними літератури саме недоокислені жирні кислоти та продукти їх обміну є основними біохімічними медіаторами, які викликають злоякісні порушення ритму і розвиток раптової серцевої смерті [157]. Ядра пейсмейкерних клітин мали неправильну форму зі звивистою нуклеоломою та маргінацією хроматину. Містили доволі крупні ядерця, що свідчить про їх активне функціонування. З боку міофібрилярного

апарату поблизу сарколеми відмічався вогнищевий лізис. Мали місце ознаки внутрішньоклітинного набряку, збільшення кількості секреторних гранул, а у частині спеціалізованих кардіоміоцитів виявлялись ліпофусцинові гранули. Саме наявність ліпофусцин-вмісних вакуолей дослідники вважають морфологічним маркером синдрому синусової тахікардії [126].

При ультраструктурному дослідженні волокон Пуркінє тварин з експериментальним ЦД за наявності шлуночкових розладів ритму та провідності звертає на себе увагу мозаїчність змін в окремих волокнах. Частина волокон практично не відрізнялась від контрольних досліджень. Містили мітохондрії, котрі мали електронно-щільний матрикс, добре виражені кристи, збережену зовнішню та внутрішню мембрану, що свідчить про їх активне функціонування для забезпечення енергетичних потреб іонних насосів. Крупне округлої форми ядро з рівномірним розташуванням еухроматину, в цитоплазмі визначається добре розвинута сітка цистерн і каналів ендоплазматичної сітки. Однак, у більшості волокон виявлено значні зміни з боку мітохондрій, що проявлялось мікромітохондріозом з вираженим поліморфізмом, набряком та руйнуванням їхніх крист. Метаболічні порушення проявлялися значним накопиченням глікогену та ліпідних включень. На периферії клітини спостерігалось різке стоншення та розшарування міофібрил. Чергування інтактних та деструктивно змінених волокон може бути причиною виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу [18, 128, 201].

Проведений аналіз літературних наукових джерел, а також результати нашого дослідження дозволили сформулювати нам схему морфо- та патогенезу розладів ритму і провідності при ЦД 1 типу (рис.5.3).

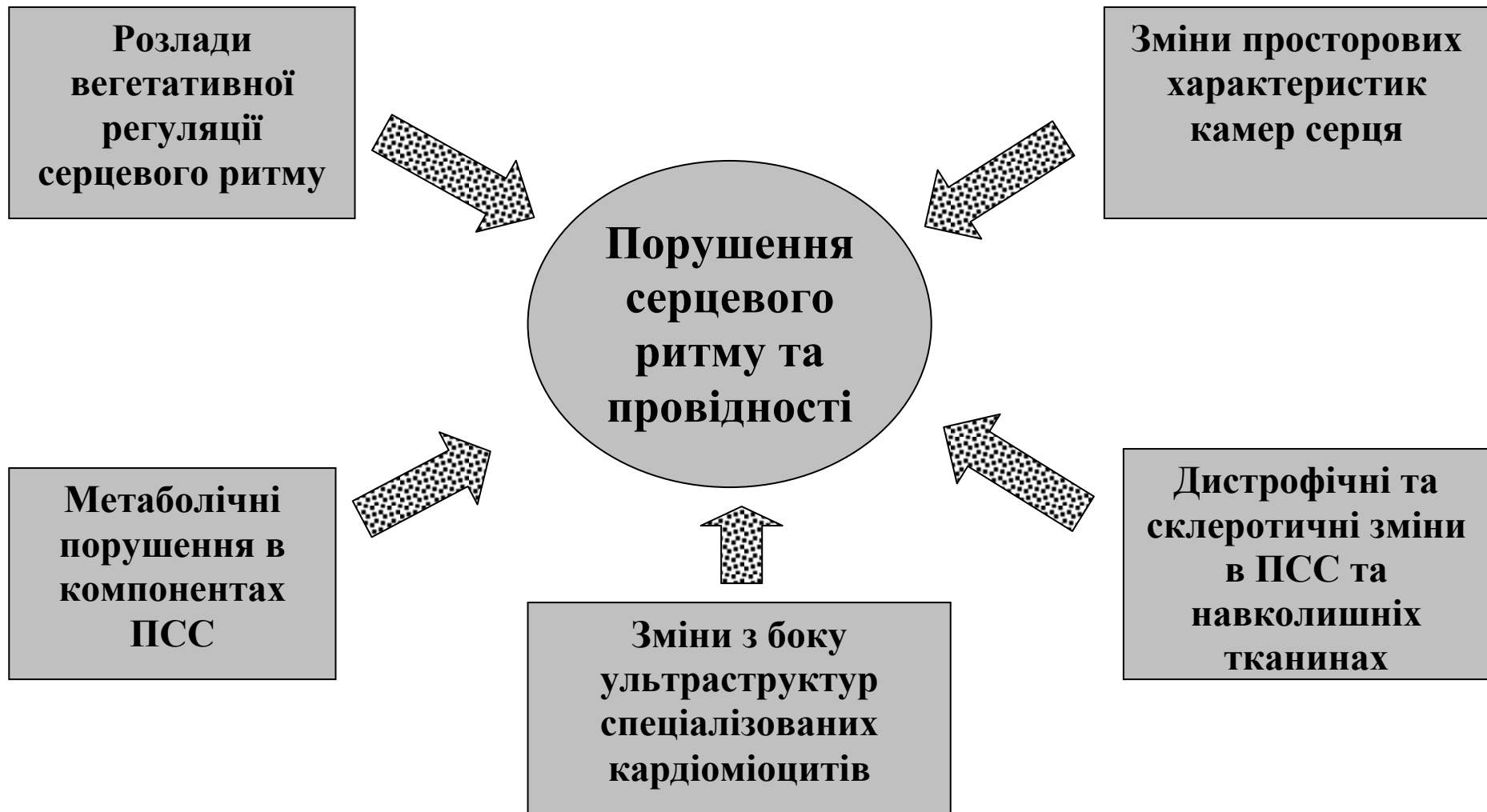


Рис.5.3. Гіпотетична схема морфогенезу порушень серцевого ритму і провідності при цукровому діабеті

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі: з'ясувати основні морфо-функціональні зміни у серці та структурних компонентах провідної системи при цукровому діабеті за наявності порушень серцевого ритму і провідності шляхом застосування комплексу морфометричних, гістологічних, гістохімічних, субмікроскопічних досліджень для поглиблення трактування компенсаторно-приспосувальних процесів у серці.

1. При цукровому діабеті 1 типу порушення серцевого ритму і провідності діагностуються у 76,0 – 91,0 % хворих, а при алоксановому цукровому діабеті у 30,7 %. У структурі аритмій переважає синусова тахікардія: 33,3 – 55,5 % в клініці та 45 % в експерименті. Поглиблення декомпенсації метаболічних процесів, наростання симпатикотонії, погано контрольований перебіг цукрового діабету та вік хворих понад 50 років є провокуючими факторами виникнення серцевих аритмій у хворих на цукровий діабет 1 типу. При експериментальному цукровому діабеті наявний прямий кореляційний зв'язок між порушеннями серцевого ритму та провідності та вираженістю гіперглікемії ( $p < 0,001$ ).

2. Із наростанням гіперглікемії при експериментальному цукровому діабеті спостерігається достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення частоти серцевих скорочень, вкорочення тривалості інтервалу Т-Р і комплексу QRS, зниження амплітуди зубців R та T і збільшення тривалості інтервалу QRST за рахунок подовження сегменту S-T. У групі тварин з важким алоксановим цукровим діабетом визначення прихованої електричної нестабільності зумовило зростання частоти розладів ритму та провідності на 17,8 % за рахунок частішого виникнення шлуночкових екстрасистол, що опосередковано свідчить про наявність дисметаболічних і дистрофічних змін у міокарді діабетичного генезу.

3. У 81,8 % померлих хворих на цукровий діабет 1 типу з шлуночковими розладами ритму і провідності наявне ремоделювання



периферичних відділів провідної системи серця та оточуючих тканин (порушення цілісності проходження провідних волокон, роз'єднання фіброзними септами груп-острівців клітин Пуркінє, які проникають у міокард зі сторони ендокарда внаслідок фіброеластозу останнього; зменшення кількості клітин Пуркінє у межах однієї групи, анізоцитоз і анізонуклеоз цих клітин та зміна їх морфометричних характеристик). Залежності розвитку передсердних розладів ритму від морфологічних змін синусно-передсердного вузла та оточуючих його тканин не виявлено.

4. У зоні локалізації синусно-передсердного вузла та в субендокардіальних відділах лівого шлуночка спостерігається прогресивне зменшення щільності розміщення адренергічних волокон з наростанням ступеня важкості захворювання. У тварин з цукровим діабетом та порушеннями серцевого ритму і провідності щільність розміщення адренергічних волокон у правому передсерді є меншою на 27,4 %, а у лівому шлуночку на 31,1 % аналогічних значень тварин з діабетом, але без аритмії. При розладах ритму і провідності, зумовлених цукровим діабетом в правому передсерді та лівому шлуночку експериментальних тварин наявні окремі ділянки інтенсивної специфічної люмінісценції катехоламінів. З поглибленням ступеня важкості експериментального цукрового діабету прогресивно слабнуть вагусні та наростають симпатoadреналові впливи на серце і посилюється напруження регуляторних механізмів.

5. У хворих на цукровий діабет без порушень ритму і провідності наявні статистично не достовірні прояви діастолічної дисфункції лівого шлуночка, тоді як у хворих із аритміями спостерігається суттєве ( $p < 0,05$ ) наростання тиску наповнення лівого шлуночка та дилатація лівих відділів серця, тобто прогресування діастолічної дисфункції з переходом у рестриктивний тип. Морфометричним дослідженням окремих частин серця експериментальних тварин встановлено, що при алоксановому цукровому діабеті розвивається ексцентрична гіпертрофія міокарда та зниження

адаптаційних резервів гемодинаміки, які поглиблюються з наростанням гіперглікемії та більш виражені у групі тварин з наявністю серцевих аритмій.

6. Гістохімічним дослідженням встановлено, що при алоксановому цукровому діабеті із наростанням гіперглікемії та появою порушень серцевого ритму і провідності у клітинах синусно-передсердного вузла та спеціалізованих кардіоміоцитах лівого шлуночка прогресивно знижується активність сукцинатдегідрогенази і збільшується вміст глікогену, що є сприятливими факторами виникнення серцевих аритмій.

7. Електронномікроскопічне дослідження клітин синусно-передсердного вузла та спеціалізованих кардіоміоцитів лівого шлуночка при експериментальному цукровому діабеті виявило прогресуюче пошкодження мітохондрій, міофібрилярного апарату, ендоплазматичної сітки, а також нагромадження глікогену і ліпідних включень по мірі наростання ступеня важкості захворювання та появи порушень серцевого ритму і провідності. Відмічено мозаїчність змін в окремих волокнах, а саме: чергування інтактних та деструктивно змінених волокон. Вказані ультраструктурні зміни також є однією із причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

## Список використаних джерел

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь “взрывающихся” бляшек // Consilium Medicum. – 2001. – Т.3 №10. – С. 17–23.
3. Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов // Consilium Medicum. – 2001. – Т.3 №10. – С. 3–7.
4. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии // Consilium Medicum. – 2003. – Т.5 №9. – С. 17–25.
5. Аликов Н.М. Пейсмекерные клетки сердца: электрическая активность и влияние вегетативных нейромедиаторов // Успехи физиологических наук. – 1993. – Т.24, №2. – С. 37–70.
6. Алимова И.Л., Козлова Л.В., Куманькова И.Н. Взаимосвязь нарушений клеточного энергообмена и морфофункционального состояния миокарда при сахарном диабете 1 типа у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2004. – №5. – С. 30–35.
7. Аракелянц А.А., Горохова С.Г. Поражение сердца при сахарном диабете // Рос. кардиологический журнал. – 2004. – №1. – С. 80–86.
8. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Под ред. В. Дж. Манзела. В 3 т. Пер. с англ. – М.: Медицина. – 1996. – Т.1. – С. 419–452.
9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – №3. – С. 108–127.
10. Баевский Р.М., Кирилов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 221с.
11. Бакшеев В.И. Аритмии // Качество жизни. Профилактика. – 2005. – №3. – С. 11–13.
12. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина. – 2000. – 672с.

13. Балаболкин М.И. Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. – 1997. – №6. – С. 3–10.
14. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета (лекция) // Проблемы эндокринологии. – 2000. – №6. – С. 29–34.
15. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология. – 2000. – Т. 40. – №10. – С. 74–87.
16. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 1999. – №1(2). – С. 17–25.
17. Балаболкин М.И., Чернышева Т.Е. Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы на этапах формирования поздних осложнений сахарного диабета // Терапевтический архив. – 2003. – №10. – С. 11–15.
18. Бескровнова Н.Н., Шаров В.Г. Некоторые механизмы аритмий и фибрилляция сердца при ишемии миокарда и возможная роль клеток Пуркинье в их возникновении // Архив патологии. – 1992. – №6. – С. 42–45.
19. Богданова Т.І., Воскобойник Л.Г. Ультроструктурні зміни в лівому шлуночку міокарда щурів в умовах експериментального цукрового діабету 1 типу // Ендокринологія. – 1997. – Т2, №2. – С. 27–35.
20. Боднар П.М., Михальчишин Г.П. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету // Мистецтво лікування. – 2003. – №1. – С. 51–57.
21. Боднар Я.Я., Герасимюк І.Є., Фурдела М.Я. Серцеві аритмії у хворих на цукровий діабет I типу // Вісник наукових досліджень. – 2007. – №1. – С. 23–24.
22. Болотова Н.В., Киричук В.Ф., Николаева Н.В. Изменения антитромбогенной активности сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом 1 типа // Педиатрия. – 2005. – №3. – С. 16–19.

23. Большова-Зубковская Е.В. Сахарный диабет у детей и подростков // Doctor. Журнал для практикующих врачей. – 2003. – №5. – С. 44–46.

24. Бренер И.П. Состояние вегетативной нервной системы и нарушение сердечного ритма // Український кардіологічний журнал. – 1995. – №5. – С. 70–74.

25. Вайткус Э.А. Изменения на ЕКГ больных сахарным диабетом I типа в зависимости от продолжительности болезни // Пробл. эндокринологии. – 1991. – №5. – С. 13–16.

26. Васюкова Е.А., Минкин С.А. Автономная сердечная нейропатия у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. – 1985. – №1. – С. 23–25.

27. Васюкова Е.А., Минкин С.А. Диабетическая вегетативная миокардиодистрофия (обзор зарубежной литературы) // Клиническая медицина. – 1986. – №4. – С. 9–15.

28. Ватаман В.М. Функциональная морфология проводящей системы сердца при остром инфаркте миокарда // Архив патологии. – 1978. – Т.40, №8. – С. 32–38.

29. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. — М.: Мед. информ агенство, 2000. – 752с.

30. Воробьев К.П. Современная технология исследования вегетативной реактивности в научных и практических исследованиях // Укр. мед. альманах. – 1999. – Т.2, №1. – С. 12–15.

31. Воскобойник Л.Г. Морфометричний аналіз секреторних гранул ендокриноцитів міокарда за умов експериментального цукрового діабету // Ендокринологія. – 1999. – Т.4, №1. – С. 44–48.

32. Гаврилюк А.А. Гистохимические изменения структурных компонентов синоатриального узла и сократительных кардиомиоцитов правого предсердия при воздействии малых доз симазина // Вісник морфології. – 2001. – Т.7, №2. – С.235–237.

33. Гаврилук А.О. Експериментальне дослідження патофізіологічних механізмів порушень серцевого ритму при гострому отруєнні пестицидами групи 2-4Д // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2000. – Т.4, №1. – С. 15–16.

34. Генник С.М., Грушецький М.М. Порушення гемостазу в патогенезі діабетичної ангіопатії (огляд літератури) // Лікарська справа. – 1996. – №1–2. – С. 42–45.

35. Гнатюк М.С., Ковальчук М.Ф., Лавренюк К.Є. Особливості просторової перебудови камер серця при артеріальній гіпертензії у великому колі кровообігу // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2005. – №1. – С. 88–90.

36. Гнатюк М.С., Пришляк А.М. Адаптаційні зміни просторових параметрів камер серця при токсичному ураженні // Вісник наукових досліджень. – 2002. – №2. – С.123–126.

37. Гнатюк М.С., Ковальчук М.Ф., Пришляк А.М. Особливості просторової перебудови камер серця при дії на організм токсинів блідої поганки // Вісник наукових досліджень. – 2006. – №1. – С.114–116.

38. Гольєва Н.В. Патологічна анатомія провідної системи серця плодів та новонароджених від матерів з артеріальною гіпертензією, пізнім гестозом, цукровим діабетом // Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.03.02 / Харківський держ. медичний ун-т. – Харків, 2004. – 36с.

39. Гончар І.В. Порушення вуглеводного метаболізму в міокарді при цукровому діабеті (огляд літератури та результати власних досліджень) // Ендокринологія. – 2005. – Т.10, №2. – С. 238–250.

40. Грицина І.В., Ножинські Ю. Патоморфологічні зміни провідної системи серця в генезі аритмій і блокад при ішемічній хворобі і кардіоміопатіях // Тези доповідей VI Конгресу кардіологів України. – Київ, 2000. – С. 141–142.

41. Гуськова Т.А. Концепция развития лекарственной токсикологии // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т.35, №10. – С. 3–8.

42. Джеймс Р. Соуэрс, Мелвин А. Лестер. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Международный медицинский журнал. – 1999. – №11-12. – С. 1–10.

43. Ефимов А.С., Маньковский Б.Н., Костюк Е.А. и др. Актуальные вопросы лечения сахарного диабета и его осложнений // Журнал АМН України. – 2000. – Т.6 №3. – С. 471–484.

44. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. – К.: Здоров'я, 1998. – 320с.

45. Єфімов А.С., Ткач С.М., Єфімов Д.А. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на перебіг діабетичної нейропатії та процеси глікозилювання білків крові у хворих на цукровий діабет 1 типу // Ендокринологія. – 2000. – Т.5, №1. – С. 47–53.

46. Ефимов А.С., Щербак А.В. Диабетическое поражение внутренних органов. Поражение сердца и дыхательной системы. (Лекция. Часть 1) // Лікарська справа. – 1994. – №3-4. – С. 14–24.

47. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т.8, №1. – С. 142–145.

48. Зак К.П., Малиновская Т.Н., Тронько Н.Д. Иммуитет у детей, больных сахарным диабетом. – К.: Книга плюс, 2001. – 112с.

49. Зверева К.В., Панова Е.И. Нарушения сердечного ритма и проводимости у больных сахарным диабетом // Новые аспекты лечебно-диагностических методов при сахарном диабете. – Горький. – 1988. – С. 67–71.

50. Зубкова С.Т., Большова О.В., Музь В.А. Оцінка стану вегетативної регуляції серця у дітей, хворих на цукровий діабет // Ендокринологія. – 1999. – Т.4, №1. – С. 25–30.

51. Ивериели В.П., Метревели Д.С., Цинцадзе Г.И., Мегреладзе И.И. О патогенезе диабетического поражения миокарда // Кардиология. – 1984. – №8. – С. 30–34.

52. Кіхтяк О.П., Скрипник Н.В. Можливості відтворення цукрового діабету в експерименті // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2004. – №2. – С. 118–120.

53. Кириенко Д.В., Боднар П.М., Щербак А.В. Терапия препаратами альфа-липоевой кислоты (эспа-липоном) диабетической автономной невропатии сердца // Ліки. – 1998. – №2. – С. 19–24.

54. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Дислиппротеинемии и их лечение у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // Кардиология. – 1999. – №8. – С. 59–67.

55. Колодийчук Е.В., Макушкина Е.Н., Арушанян Э.Б. Показатели кардиоинтервалограммы у крыс в зависимости от пола и фазы астрального цикла // Физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 1991. – Т.77, №11. – С. 60–63.

56. Копьева Т.Н. Изменения в проводящей системе сердца при внезапной сердечной смерти // Архив патологии. – 1981. – Т.43, №3. – С. 26–30.

57. Костюк Е.П. Нарушение функции митохондрий при сахарном диабете // Эндокринологія. – 2000. – Т.5, №2. – С. 241–248.

58. Кубышкин В.Ф., Ушаков А.В., Легконогов А.В. Некоторые патогенетические аспекты диабетического поражения сердца // Лікарська справа. – 2000. – №1. – С. 54–56.

59. Курданов М.А., Болатчиев Х.Л. Исследование сердечно-сосудистого статуса больных сахарным диабетом в условиях Приэльбрусья // Тезисы докладов международного симпозиума «Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий». – Москва, 1999. – С. 55.

60. Курданов М.А. Болатчиев Х.Л. К вопросу о механизмах развития нарушений ритма и проводимости сердца у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с диабетической миокардиодистрофией // [www.rusmedserv.com/cardio/st01.htm](http://www.rusmedserv.com/cardio/st01.htm)



61. Латогуз И.К., Кучеренко О.Д., Сало В.И. Патогенетические и метаболические аспекты сосудистой патологии при сахарном диабете // Врачебная практика. – 2001. – №3. – С. 76–80.

62. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. – Л.: Медицина, 1989. – 264с.

63. Левицький В.А., Лучко І.М., Міхеєва Н.Г. Деякі аспекти порушення мікроциркуляції в серцевому м'язі щурів при емоційно-больовому стресі, ускладненому гіперхолестеринемією // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т.6, №2-3. – С. 135-137.

64. Лоладзе Н.В., Голицын С.П., Самойленко Л.Е. и др. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца // Кардиология. – 2006. – №5. – С. 27–34.

65. Лукьянчиков В.С. Спорные вопросы этиологии и лечения диабетической микроангиопатии: Обзор // Кардиология. – 1991. – Т. 31, №11. – С. 88–94.

66. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала // Кардиология. – 2000. – №2. – С. 83–89.

67. Маньковский Б.Н. Диабетическая нейропатия: клинические проявления и терапия // Лікування і діагностика. – 1999. – №1. – С. 37–41.

68. Маньковский Б.Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных с сахарным диабетом // Український кардіологічний журнал. – 2002. – №5. – С. 5–13.

69. Мельник М.В., Шилов А.М., Трофимов В.К. и др. Синдром удлинения интервала Q–T (обзор литературы) // Клинический вестник. – 1996. – №3. – С. 26–29.

70. Миллер О.Н., Бахметьева Т.А., Гусева И.А. и др. Причинно-следственные связи возникновения фибрилляции предсердий у больных

артериальной гипертензией // Вестник аритмологии. – 2006. – №44. – С. 44–48.

71. Миронов А. А., Комиссарчик Я. Ю., Миронов В. А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: Методическое руководство. – СПб.: Наука, 1994. – 400с.

72. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. – СПб: Изд. “Питер”, 2000. – 256с.

73. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография. – М.: Медпресс. – 2005. – 320с.

74. Мутафьян О.А. Аритмии сердца у детей и подростков (клиника, диагностика и лечение). СПб.:Невский диалект. – 2003. – 224с.

75. Назаренко В.Г., Луай Махмуд О вегетативной дисфункции у больных сахарным диабетом // Врачебное дело. – 1990. – №8. – С. 67–69.

76. Непомнящий Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. – Новосибирск: Наука. – 1991. – 349с.

77. Непомнящих Л.М., Мишина С.В., Кох В.К. и др. Гистохимия сердца в норме и возрастном аспекте // В кн. Метаболизм и структура сердца в норме и патологии. Отв. ред. Непомнящих Л.М. – Новосибирск. – 1972. – С. 3–66.

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

79. Осколкова М.К., Куприянова О.О. Электрокардиография у детей. – Москва: Медпресс. – 2001. – 350с.

80. Павлович Е.Р. Сравнительный ультраструктурный анализ капилляров проводящего и сократительного миокарда синоаурикулярной области сердца у внезапно умерших от коронарной болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии // Архив патологии. – 2000. – №2. – С.13–19.

81. Панова Е.И., Корнева К.Г. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая медицина. – 2006. – №7. – С.21–24.
82. Пархоменко Ю. Г., Тишкевич О. А., Чукбар А. В. Морфологические изменения проводящей системы сердца при дифтерии // Архив патологии. – 2001. – №1. – С. 11–15.
83. Пархоменко Ю.Г., Чукбар А.В., Тишкевич О.А. // К методике морфологического исследования проводящей системы сердца человека // Архив патологии. – 2003. – №4. – С. 55–57.
84. Перова Т.П. Параформальдегид-флюоресцентный метод выявления катехоламинов в миокарде // Архив анат. гистол. эмбриол. – 1985. – Т.89, №9. – С. 84–86.
85. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. – М.: Медицина, 1962. – 220с.
86. Попова В.В., Маньковский Б.Н., Зак К.П. Прогнозирование возникновения сахарного диабета 1 типа // Doctor. Журнал для практикующих врачей. – 2003. – №5. – С. 13–15.
87. Потолочна М.Д. Вплив компенсації вуглеводного обміну на провідність і ритм серцевої діяльності у хворих на цукровий діабет 2 типу // Ендокринологія. – 2000. – Т.5 №2. – С.163–168.
88. Ранняя диагностика і прогнозування перебігу ускладнень цукрового діабету у дітей та підлітків: Метод. рекомендації // Укл. Філіпова Н.В., Нікітіна Л.Д., Левчук Л.П. та ін. – Харків: Ін-т охорони здоров'я дітей та підлітків, 2001. – 32 с.
89. Салтыков Б.Б., Великов В.К. Иммуноморфологическое изучение диабетической микроангиопатии // Архив патологии. – 2000. – Т.62 №2. – С. 5–9.
90. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М.: Медицина, 1997. – 448с.

91. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей // Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачёва Л.Н. – М.: Универсум Паблшинг. – 2002. – 392 с.

92. Сергієнко О.О., Урбанович А.М. Діабетична автономна нейропатія серця. – Львів: Атлас, 1999. – 94 с.

93. Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Діабетичні нейропатії: сучасний погляд на проблему (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал АМН України. – 2002. – Т.8. – №3. – С. 487–506.

94. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М.: Медицина.– 2002.– 416 с.

95. Соколов Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз М.: Наука, 1996. – 404с.

96. Соколов Е.И., Заев А.П., Оляха Р.П. и др. Поражение миокарда при сахарном диабете по данным эхокардиографии // Проблемы эндокринологии. – 1996. – №2. – С. 15–17.

97. Соколов Е.И., Зайчикова О.С. Диабетическое сердце: метаболические причины развития кардиомиопатии // Проблемы эндокринологии. – 1996. – №6. – С. 20–25.

98. Соколов Е.И., Зайчикова О.С., Цыпленкова В.Г. Ультраструктура миокарда больных с патологией сердца, осложненной сахарным диабетом // Архив патологии. – 1998. – Т60, №1. – С. 49–54.

99. Соколов Е.И., Старкова Н.Т., Давыдов А.Л. и др. Синдром удлинённого интервала Q – Т при диабетической нейропатии // Кардиология. – 1998. – №1. – С. 39–42.

100. Сулимов Н.А. «Сицилианский гамбит», патофизиологический подход к медикаментозной антиаритмической терапии // Терапевтический архив. – 1999. – №8. – С. 67–74.

101. Сутягин П.В., Калинина Е.Е., Пылаев А.С. Морфофункциональная организация синусно-предсердного узла сердца крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т.139, №2. – С. 227–230.

102. Сутягин П.В., Червова И.А., Пылаев А.С. Ультраструктура клеток – водителей ритма синусно-предсердного узла у крыс // Архив анат. гистол. эмбриол. – 1984. – Т.86, №2. – С. 51–57.

103. Стронгин Л.Г., Корнева К.Г., Панова Е.И. Нарушения ритма сердца и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2 типа // Кардиология. – 2005. – №11. С. 46–49.

104. Стропус Р.А. Возрастные изменения холинергических и адренергических нервных элементов сердца человека и их состояние при сердечно-сосудистой патологии // Архив патологии. – 1979. – Т.41, №11. – С. 44–52.

105. Теркулова Н.Ш., Горелышева В.А., Смирнова О.М. и др. Случай диагностики автономной нейропатии при инсулинзависимом сахарном диабете. // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т.43, №2. – С. 34–37.

106. Ткач С.М. Стан автономної нервової системи у хворих на цукровий діабет I типу з різними стадіями діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії за аналізом варіабельності ритму серця // Ендокринологія. – 2004. – Т.9, №2. – С. 126–133.

107. Тронько Н.Д. Государственная комплексная программа «Сахарный диабет» // Doctor. Журнал для практикующих врачей. – 2003. – №5. – С. 9–12.

108. Тронько Н.Д. Современные проблемы диабетологии // Журнал АМН України. – 2000. – Т.6, №3. – С. 460–470.

109. Фурдела М.Я. Розлади серцевого ритму і провідності в щурів з експериментальним цукровим діабетом // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. V, №4. – С. 89–92.

110. Фурдела М.Я. Морфометрична характеристика ремоделювання серця при експериментальному цукровому діабеті за наявності серцевих аритмій // Науковий вісник ужгородського університету, Серія „Медицина”. – 2007. – Вип.30. – С. 108–110.

111. Фурдела М.Я. Структура і особливості порушень серцевого ритму і провідності у хворих на цукровий діабет 1 типу // Матер. 10-го

Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 214.

112. Фурдела М.Я. Оцінка зв'язку порушень серцевого ритму і провідності та діастолічної функції у хворих на цукровий діабет 1 типу // Збірник наукових робіт Всеукраїнської науково-практичної конференції „Здобутки та перспективи внутрішньої медицини”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 75–77.

113. Фурдела М.Я. Серцеві аритмії та адренергічно-холінергічна інервація серця при експериментальному цукровому діабеті // Матеріали IV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених „Молодь та перспективи сучасної медичної науки”. – Вінниця, 2007. – С. 57.

114. Фурдела М.Я. Морфометрична характеристика ремоделювання серця при експериментальному цукровому діабеті // Матер. 11-го Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 243.

115. Фурдела М.Я. Вміст глікогену в структурах провідної системи серця при алоксановому цукровому діабеті за наявності серцевих аритмій // Тези доповідей 76-ої міжвузівської наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю „Працюємо, творимо, презентуємо”. – Івано-Франківськ. – 2007. – С. 96.

116. Фурдела М.Я., Боднар Я.Я. Гістохімічне дослідження синусопередсердного вузла та волокон Пуркінє при експериментальному цукровому діабеті за наявності серцевих аритмій // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2007. – Т. 143, №4. – С.95–98.

117. Хомазюк А.И., Гончар И.В. Энергетический метаболизм миокарда. // Український кардіологічний журнал. – 1998. – №5. – С. 88–95.

118. Хэм А., Кормак Д. Гистология. В 5 т. Пер. с англ. – Москва: Мир. – 1983. – Т.4. – С.9–18.

119. Цыганков В.И., Широкова Н.Н., Бачалдин С.Л. Двухэтапный суховоздушный метод гистохимического выявления биогенных аминов // Архив анат. гистол. эмбриол. – 1989. – Т.97, №8. – С. 67–68.

120. Чазов Е.И., Боголюбов В.М. Нарушения ритма сердца. – М.: Медицина. – 1972. – 247с.

121. Червова И.А., Павлович Е.Р. Морфология основных отделов проводящей системы сердца крысы // Архив анатомии гистологии и эмбриологии. – 1979. – Т.77, №8. – С. 67–77.

122. Шагаева М.М., Славина Л.С., Собенин И.А. и др. Атерогенные свойства сывороток крови детей, больных сахарным диабетом 1 типа // Проблемы эндокринологии. – 1993. – №1. – С. 14–15.

123. Allard M.F. Энергетический метаболизм в гипертрофированном миокарде // Сердце и метаболизм. – 1999. – №2. – С. 7–9.

124. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. – 2005. – №28 (suppl. 1). – P. 4–36.

125. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations // Diabetes Care. – 2001. – №24 (suppl. 1). – P. 120–131.

126. Anderson R.H., Christoffels V.M., Moorman A.F. Controversies concerning the anatomical definition of the conduction tissues // Anat. Rec. B New Anat. – 2004. – Vol. 280, N 1. – P. 8–14.

127. Anversa P., Leri A., Beltrami C.A. et al. Myocyte death and growth in the failing heart // Lab. Invest. – 1998. – №78.- P. 767–786.

128. Arnar D.O., Billinga J.R., Martins J.B. Role of the purkinje system in spontaneous ventricular tachycardia during acute ischemia in canine model // Circulation. – 1997. – №7. – P. 2421–2429.

129. Behr E.R., Casey A., Sheppard M. et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death // Heart. – 2007. – №5. – P. 601–605.

130. Benjamin I.J., Jalil J.E., Tan L.B. et al. Isoproterenol-induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis // *Circ Res.*– 1989.– №65.– P. 657–670.

131. Bojestig M, Nystrom FH, Arnqvist H. J. et al. The renin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with type 1 diabetes // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*– 2000.– №1.– P. 353–356.

132. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. Advanced glycosilation end term IDDM with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy // *Diabetes Care.* – 1997. – №6. – P. 1009–1012.

133. Buja L.M., Willerson J.T. The role of coronary artery lesions in ischemic heart disease: insights from recent clinicopathologic, coronary arteriographic, and experimental studies // *Hum Pathol.*– 1987.– №18.– P. 451–461.

134. Cai L., Li W., Wang G., Guo L. et al. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway // *Diabetes.*– 2002.– № 51.– P. 1938–1948.

135. Campbell S.E., Katwa L.C. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts // *J Mol Cell Cardiol.*– 1997.– № 29.– P. 1947–1958.

136. Chan. N.N., Vallance P., Colhoun H. M. Nitric oxide and vascular responses in Type 1 diabetes // *Diabetologia.* – 2000. – №2. – P. 137–147.

137. Chen S., Evans T., Mukherjee K. et al. Diabetes-induced myocardial structural changes: role of endothelin-1 and its receptors // *J Mol Cell Cardiol.*– 2000.– №32.– P. 1621–1629.

138. Cohle S.D., Suarez-Mier M.P., Aguilera B. Sudden death resulting from lesions of the cardiac conduction system // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* – 2002. – Vol. 23, N 1. – P. 83–89.

139. Cowie M., Wood D., Coats A. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study // *Heart.* – 2000. – Vol. 83. – P. 505–510.



140. Depre C., Young M., Ying J. et al. Streptozotocin-induced changes in cardiac gene expression in the absence of severe contractile dysfunction // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2000. – №6. – P. 985–996.

141. Domdrowski L., Roy D., Marette A. Selective impairment in GLUT-4 translocation to transverse tubules in skeletal muscle of streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* – 1998. – №1. – P. 5–12.

142. Donthi R., Ye G., Mellain D. et al. Cardiac expression of kinase-deficient 6-phosphofrukto-2-kinase / fructose-2,6-bisphosphatase inhibits glycolysis, promotes hypertrophy, impairs myocyte function and reduces insulin sensitivity // *J. Biol. Chem.* – 2004. – №46. – P. 48085–48090.

143. Egert S., Nguyen N. Myocardial glucose transporter GLUT 1: Translocation induced by insulin and ischemia // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1999. – №7. – P. 1337–1344.

144. El-Menyar A.A. Dysrhythmia and electrocardiographic changes in diabetes mellitus: pathophysiology and impact on the incidence of sudden cardiac death // *J. Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol. 7, N 8. – P. 580–585.

145. Faerman I., Faccio E., Calb I. et al. Autonomic neuropathy in the skin: a histological study of the sympathetic nerve fibres in diabetic anhidrosis // *Diabetologia.* – 1982. – №2. – P.96–99.

146. Fiordaliso F., Li B., Latini R. et al. Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats in angiotensin II-dependent // *Lab Invest.*– 2000.– №80.– P. 513–527.

147. Fischer V., Thomas J., Sevilla L. et al. Insulin-induced recruitment of glucose transporter 4 (GLUT 4) and GLUT 1 in isolated rat cardiac myocytes – Evidence of the existence of different intracellular GLUT 4 vesicle populations // *J.Biol. Chem.* – 1997. – №1. – P.7985–7092.

148. Frustaci A., Kajstura J., Chimenti C. et al. Myocardial cell death in human diabetes // *Circ. Res.*– 2000.–№87.–P.1123–1132.

149. Gallcka-Latala D., Surdacki A., Dublel J. Autonomic neuropathy in insulin dependent patients assessed by spectral heart rate variability analysis // Diabetologia. – 1997. – Suppl. 1. – P. 578.

150. Gulino S.P. Examination of the cardiac conduction system: forensic application in cases of sudden cardiac death // Am. J. Forensic Med. Pathol. – 2003. – Vol.24, № 3. – P. 227–238.

151. Haunstetter A., Izumo S. Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease // Circ. Res.–1998.–№82.–P.1111–1129.

152. Hekimian G., Khandoudi N., Feuvray D. et al. Abnormal cardiac rhythm in diabetic rats // Life Sci. – 1985. – Vol.37, №6. – P. 547–551.

153. Hileeto D., Cukiernik M., Mukherjee S. et al. Contributions of endothelin-1 and sodium hydrogen exchanger-1 in the diabetic myocardium // Diabetes Metab. Res. Rev.– 2002.–№ 18.–P.386–394.

154. Howarth F.C., Qureshi M.A., White E., Calaghan S.C. Cardiac microtubules are more resistant to chemical depolymerisation in streptozotocin-induced diabetes in the rat // Pflugers Arch.– 2002.–№ 444.–P.432–437.

155. James T.N. Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part I – structure. // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2002. – Vol.45, № (3). – P. 235–267.

156. Kawai S., Ih S., Koizumi K. Pathology of atrial fibrillation // J. Cardiol. – 1999. – №33, Suppl 1. – P. 47–52.

157. Korantzopoulos P., Kolettis T.M., Galaris D. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol.115, №2. – P. 135–143.

158. Kraus T., Weikl A., Becker V. Anatomic variants in the peripheral conduction system of the heart. Are there electrocardiography correlates? // Deu. J. Kardiol. – 1991. – Vol.80, № 8. – P. 512–515.

159. Lababidi Z.A., Goldstein D.E. High prevalence of echocardiographic abnormalities in diabetic youths // Diabetes Care.– 1983.–№6.–P.18–22.

160. Lee A.A., Dillmann W.H., McCulloch A.D., Villarreal F.J. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor- $\beta$  1 in adult rat cardiac fibroblasts // *J Mol Cell Cardiol.*– 1995.– № 27.– P. 2347–2357.

161. Li B., Setoguchi M., Wang X. Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart // *Circ. Res.*–1999.–№84.–P.1007–1019.

162. Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H. Induction of cardiac fibrosis by angiotensin II // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* – 2000.– №22.– P. 709–723.

163. Llewelyn J.G., Thomas P.K., King R.H. Epineurial microvasculitis in proximal diabetic neuropathy // *J. Neurol.* – 1998. – №11. – P. 159–165.

164. Mantero A., Gentile F., Gualtierotti C. et al. Left ventricular diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old // *Eur. Heart J.* – 1995. – №16. – P. 94–105.

165. Marwick T.H. Diabetic heart disease // *Heart.* – 2006. – Vol. 90, № 1. – P. 296–300.

166. Mc Lenachan J.M., Dargie H.J. Determinants of ventricular arrhythmias in cardiac hypertrophy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1991. – №17 (suppl.2). – P. 49–59.

167. Mc Millen D.E. Development of vascular complications in diabetes // *Vascular medicine.* – 1997. – №2. – P.132-142.

168. Mehnert H., Nowak W. Diabetische Polyneuropathie. Kompendium. Aktuelle Hinweise. – Layout / Satz: Helix Verlag GmbH, 1996. – 16 p.

169. Mihm M.J., Seifert J.L., Coyle C.M. Diabetes related cardiomyopathy time dependent echocardiographic evaluation in an experimental rat model // *Life Sci.*– 2001.– №69.– P. 527–542.

170. Mizushige K., Yao L., Noma T. et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model // *Circulation.*–2000.–№ 101.– P.899–907.

171. Movahed M.R. Diabetes as a risk factor for cardiac conduction defects: a review // *Diabetes Obes Metab.* – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 276–281.

172. Mikawa T., Hurtado R. Development of the cardiac conduction system // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2007. – Vol.18, №1. – P. 90–100.

173. Muhr D., Mollenhauer U., Ziegler A.G. Autoantibodies to sympathetic ganglia, GAD, or tyrosine phosphatase in long-term IDDM with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy // *Diabetes Care.* – 1998. – №10. – P. 1009–1012.

174. Naito J., Koretsune Y., Sakamoto N. et al. Transmural heterogeneity of myocardial integrated backscatter in diabetic patients without overt cardiac disease // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2001. – №52. – P.11–20.

175. Netticadan T., Temsah R.M., Kent A. et al. Depressed levels of Ca<sup>2+</sup>-cycling proteins may underlie sarcoplasmic reticulum dysfunction in the diabetic heart // *Diabetes.* – 2001. – №50. – P. 2133–2138.

176. Nunoda S., Genda A., Sugihara N. et al. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus // *Heart Vessels.* – 1985. – № 1. – P.43–47.

177. Ottaviani G., Rossi L., Matturi L. Histopathology of the cardiac conduction system in a case of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma // *Anticancer Res.* – 2002. – Vol.22, №5. – P. 3029–3032.

178. Pierce G. N., Ramjiawan B., Dhalla N.S. et al. Na(+)-H+ exchange in cardiac sarcolemmal vesicles isolated from diabetic rats // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 258, №1. – P. H255–H261.

179. Piercecchi-Marti M.D., Mohamed H., Chau C. et al. Congenital atrioventricular block: histological aspects // *Forensic Sci. Int.* – 2003. – Vol.136, № 1-3. – P. 12–15.

180. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J. et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Diabetes Care.* – 1997. – №4. – P. 614–620.

181. Qiu J.M. Morphological changes in the coronary arteries and the conductive system in 11 cases of atherosclerosis // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* – 1987. – Vol.16, №1. – P. 40–42.

182. Quyyumi A.A. Endotelian Function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // *Amer. J. Med.* – 1998. – №1. – P. 32–39.

183. Reusch E.B. Diabetes, microvascular complications and cardiovascular complications: what is about glucose? // *J. Clin. Invest.* – 2003. – №7. – P. 986–988.

184. Sartori C., Scherrer U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroad of metabolic and cardiovascular regulation // *J. Hypertens.* – 1999. – №4. – P. 1517–1525.

185. Schaffer S.W., Croft C.B., Solodushko V. Cardioprotective effect of chronic hyperglycemia: effect on hypoxia-induced apoptosis and necrosis // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2000. – №278. – P. H1948–H1954.

186. Schmid H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus // *Arg. Bras. Endocrinol Metabol.* – 2007. – №2. – P. 232–243.

187. Schnell O., Schwarz A., Muhr-Becker D., Standl E. Cardiac autonomic dysfunction: no association with autoantibodies against autonomic nervous tissues // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2000. – №2. – P. 181–186.

188. Sechi L.A., Griffin C.A., Schambelan M. The cardiac renin-angiotensin system in STZ-induced diabetes // *Diabetes.* – 1994. – №43. – P. 1180–1184.

189. Shimada T. Correlation between metabolic and histopathological changes in the myocardium of the KK mouse. Effect of diltiazem on the diabetic heart. // *Jpn. Heart J.* – 1993. – № 34. – P.617–626.

190. Song Y., Laakasonen H., Saukko P. et al. Histopathological findings of cardiac conduction system of 150 Finns // *Forensic Sci. Int.* – 2001. – Vol.119, № (3). – P. 310–317.

191. Stancak B. Electrophysiologic mechanisms of atrial rhythm disorders // Vnitri lekarstvi. – 1998. – Vol.44, № 8. – P.491–495.

192. Suarez-Penaranda J.M., Munoz J.I., Rodriguez-Calvo M.S. et al. The pathology of the heart conduction system in congenital heart block // J. Clin. Forensic Med. – 2006. – Vol.13, № 6-8. – P. 341–343.

193. Sunni S., Bishop S.P., Kent S.P., Geer J.C. Diabetic cardiomyopathy. A morphological study of intramyocardial arteries // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1986. – №110. – P.375–381.

194. Thompson E.W. Quantitative analysis of myocardial structure in insulin-dependent diabetes mellitus: effects of immediate and delayed insulin replacement // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1994. – № 205. – P.294–305.

195. Thompson E.W. Structural manifestations of diabetic cardiomyopathy in the rat and its reversal by insulin treatment // Am. J. Anat. – 1988. – №182. – P.270–282.

196. Tomivata H., Doba N., Fu Y. et al. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in borderline and mild hypertension: their evolution and regression // Am. J. Hypertens. – 1998. – №11. – P. 286–292.

197. Tribe R.M., Poston L. Oxidative stress and lipids in diabetes: a role in endothelium vasodilator function? // Vascular medicine. – 1996. – Vol.1, № 3. – P. 195– 206.

198. Waller B.F., Gering L.E., Branyas N.A. et al. Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system: Part III // Clin Cardiol. – 1993. – Vol.16, № 5. – P. 436–442.

199. Waller B.F., Gering L.E., Branyas N.A. et al. Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system: Part IV // Clin Cardiol. – 1993. – Vol.16, № 6. – P. 507–511.

200. Waller B.F., Gering L.E., Branyas N.A. et al. Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system: Part V // Clin. Cardiol. – 1993. – Vol.16, № 7. – P. 565–569.

201. Waller B.F., Gering L.E., Branyas N.A. et al. Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system: Part VI // Clin. Cardiol. – 1993. – Vol.16, № 8. – P. 623–628.

202. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system // Circulation.– 1991.–№83.–P.1849–1865.

203. Zhi You Fang, Johannes B. Prins, Thomas H. Marwick Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications // Endocrine Reviews.–2004.– Vol.25, № 4.–P. 543 – 567.

204. Zhu Q. Y. Pathologic features of conduction system in myocardial infarction // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. – 1990. – Vol.19, № 1. – P. 29–31.

205. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnostics, and treatment // Diabets Metab. Rev. – 1994. – №10. – P. 339–383.