

Н.М.Канана

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: ангіотензин₁ рецептори, алоксановий діабет, гіпертрофія міокарда.

Надійшла: 20.11.2008

Прийнята: 21.12.2008

УДК 616.379-008.64+611.12

ГЕОМЕТРИЯ СЕРЦЯ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ – РОЛЬ ФАКТОРІВ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ РЕАКТИВНОСТІ

Резюме. У роботі на 76 білих щурах-самцях з алоксановим діабетом досліджено залежність програми ремоделювання серця від чутливості ангіотензин₁ рецепторів до ангіотензину II. Через 14 діб, 1, 2 і 3 місяці визначали чутливість ангіотензин₁ рецепторів в тесті *in vitro* з індукованою агрегацією тромбоцитів, масу тіла, абсолютну й відносну масу серця, об'єм і товщину стінки правого й лівого шлуночків серця. Визначено індивідуальні особливості експресії ангіотензин₁ рецепторів та їх роль у детермінації структурно-функціонального стану діабетичного серця. Гіперчутливість ангіотензин₁ рецепторів асоційована з раннім розвитком вираженої гіпертрофії міокарда, яка змінювалася на дилатацію камер шлуночків з потоншенням їхньої стінки.

Морфологія. – 2009. – Т. III, № 1. – С. 44-49.

© Н.М.Канана, 2009

Kanana N.N. Heart geometry in rats under diabetes mellitus – the role of individual reactivity factors.

Summary. In 76 rats with alloxan diabetes the relation between heart remodeling and sensitivity to angiotensin II was established. After 14 days, 1, 2 and 3 months the sensitivity of Angiotensin₁ receptors was estimated by *in vitro* test with induced aggregation of platelets. The body and heart mass, volume and thickness of heart ventriculi were measured. The individual peculiarities of Angiotensin₁ receptors expression and their role in determination of heart state during diabetes were shown. The hypersensitivity of Angiotensin₁ receptors was associated with early myocardial hypertrophy with next dilatation of ventriculi with decrease of their wall thickness.

Key words: angiotensin I receptors, alloxan diabetes, myocardial hypertrophy.

Вступ

Розвиток дилатаційної кардіоміопатії за умов цукрового діабету (ЦД) є наслідком реалізації морфогенетичної програми зміни регуляції метаболізму й гемодинаміки (Pieske B., Wachter R., 2008). Кінцевим результатом патологічних процесів ЦД є зниження експресії генів і білків опорно-скорочувального апарата кардіоміоцитів, порушення молекулярних механізмів скорочення й розслаблення, що на макроскопічному рівні проявляється анатомічними змінами камер серця (Reuter H., Adam C., 2006; Zhou B.Q. et al., 2006). Розвиток компенсаторно-приспосувальних і патологічних процесів, що протікають у міокарді за умов ЦД визначається поняттям «ремоделювання серця» (Spinetti G., Kraenkel N., 2008). Треба відзначити, що найчастіше під цим терміном розуміється кінцевий й «негативний» результат перебудови геометрії серця, що функціонально відповідає розвитку серцевої недостатності (Swynghedauw B., 2006). На наш погляд, більш адекватним є трактування ремоделювання серця з позиції пластичності міокарда. У цьому випадку ремоделювання серця можна представити як комплекс морфологічних змін (що протікають на різних ієрархічних рівнях), які відображають реалізацію складної генетично детермінованої просторово-хронологічної програми реакції тканинних елементів серця на дію патогенетичних

факторів ЦД. Дана програма підтримується зміною активності більше 1400 генів, які забезпечують включення компенсаторних механізмів і комплексу стереотипних реакцій, що реалізують програму «суїциду» діабетичного міокарда (Marwick T.H., 2006; Zhou B.Q. et al., 2006). За даними багатоцентрових досліджень, тривалість і виразність кожної з фаз ремоделювання серця залежить не тільки від рівня глікемії й тривалості ЦД, але й від індивідуальних факторів реактивності організму, що визначають резистентність тканин серця й потужність саногенетичних механізмів, які забезпечують нівелювання метаболічних і регуляторних порушень за умов ЦД (Maharsy W.M. et al., 2007). Одним з ключових чинників індивідуальної реактивності є стан ренін-ангіотензинової системи (РАС), яка індукує кардіоваскулярну патологію (Reuter H., Adam C., 2006). Проте наскільки активність РАС визначає параметри діабетичного ремоделювання серця залишається нез'ясованим. Метою даної роботи є оцінка просторово-хронологічного ремоделювання серця в динаміці ЦД у щурів з різною чутливістю ангіотензин₁ рецепторів (АТ₁ рецепторів).

Матеріали та методи

Робота виконана на 76 білих щурах-самцях вихідною масою 220±12 г, яким моделювали ЦД I типу шляхом введення у хвостову вену алокса-

ну (15 мг/кг). Розвиток інсулярної недостатності підтверджували через 14 діб шляхом оцінки глікемії (більше 12 ммоль/л). Через 14 сут, 1, 2 й 3 міс після ін'єкції алоксану проводили оцінку чутливості АТ₁ рецепторів у тесті з індукованою агрегацією тромбоцитів (Барінов Э.Ф., Сулаева О.Н. и соавт., 2006). У якості індуктора використовували ангіотензин II (АнгII), який вводили в суспензію у вигляді концентрованого розчину (5-15 мкл), таким чином, щоб кінцева концентрація індуктора агрегації в пробі складала 0,25-2 мкм. Оцінювали дозозалежний напрямок зрушення та величину зміни агрегації тромбоцитів, використовуючи побудовану криву «доза-відповідь». На основі проведених досліджень визначали EC₅₀ – ефективну концентрацію агоністу, що викликає 50% агрегацію тромбоцитів (Барінов Э.Ф. и соавт., 2006). В аналогічний термін досліджували масу тіла тварин, абсолютну й відносну масу серця, аналізували геометричні показники камер серця. Обсяг правого й лівого шлуночків серця (V_{RV} й V_{LV}) оцінювали по методу Grover (Pieske B., Wachter R., 2008), заснованому на визначенні обсягу фізіологічного розчину, що вводиться у камери серця. Надалі видаляли обидва передсердя, виконуючи розріз паралельно атріо-вентрикулярній межі. Оцінювали масу кожного з шлуночків (m_v), їхнє відношення до маси серця (m_v/m_h), вимірювали товщину стінки кожного з шлуночків (T_v) у основи, у середній частині й на верхівці шлуночків. Розраховували відношення T/V. Всі результати обробляли статистично за використанням критеріїв параметричної і непараметричної статистики (Лях Ю.Е., Гур'янов В.Г., 2006).

Результати та їх обговорення

У інтактних тварин EC₅₀ АнгII складала 0,85±0,07 мкМ. Через 14 діб після ін'єкції алоксану рівень глікемії досягав 12,5±2,3 ммоль/л. Моделювання ЦД вже через 14 діб після початку експерименту супроводжувалося вірогідним підвищенням EC₅₀ АнгII, що відображало зниження чутливості АТ₁ рецепторів. Однак цей показник мав індивідуальні особливості, що дозволило розподілити експериментальних тварин на дві групи. До 1-ї групи (n=32) віднесли щурів із значним початковим зниженням чутливості АТ₁ рецепторів (на 67,07% відносно контролю; p<0,01). Така реакція може відображати адаптаційну відповідь клітин-мішеней на підвищення активності РАС за умов гіперглікемії. На відміну від цього у тварин 2-ї групи зростання EC₅₀ складало 21,18% (p<0,05), що на 27,46% відрізнялося від показника у тварин 1-ї групи (p<0,01). Через 1 місяць після введення алоксану в 1-й групі визначено збереження низької чутливості клітин-мішеней до АнгII (EC₅₀ агоніста на 25,88% перевищувала показник у контролі; p<0,05). В 2-й групі EC₅₀ знизилася на 12,62% відносно попереднього терміну дослідження і не вірогідно відрі-

знялася (на 5,88%) від контролю. Міжгрупові відмінності EC₅₀ АнгII склали 15,89% (p<0,05). Це свідчить про індивідуальні розбіжності реакції клітин-мішеней на дію АнгII: збереження гіпосенситивності АТ₁ рецепторів у одних тварин межувало з відновленням відповіді на регулятор в інших. Через 2 місяці від початку експерименту чутливість АТ₁ рецепторів тромбоцитів щурів 1-ї групи була східною з контролем, але на 25,29% вищою (p<0,05) за показник у 2-й групі, що відображає гіперсенситивність клітин-мішеней до АнгII. До кінця 3-го місяця в обох групах зареєстроване підвищення чутливості АТ₁ рецепторів, ступінь якого був помірним у 1-й групі (зниження EC₅₀ складало 15,29%; p<0,05) і значним у 2-й (EC₅₀ змінилася на 40,0%; p<0,01).

У 1-й групі через 14 діб після ін'єкції алоксану відзначалася тенденція до підвищення маси тіла, що досягала максимуму до кінця 1 міс (на 11,82% вище контролю; p<0,05), підтримувалася на стабільному рівні протягом 2 місяців і знижувалася до контрольного значення до кінця 3 міс експерименту. При цьому маса серця (m_h) протягом 1-го місяця зросла більш значно: на 8,98% через 14 діб, і ще на 9,59% у наступні 2 тижні (p<0,05). У результаті відмінності m_h від контролю через 1 міс ЦД склали 19,4% (p<0,05). Зростання показника протягом 2-го й 3-го місяців виявилось менш вираженим – відповідно 5% й 2,38% у порівнянні з попереднім строком дослідження (p>0,05). Але в результаті цього через 3 міс відмінності від контролю досягли 28,36% (p<0,01). Ці зміни були пов'язані переважно зі збільшенням маси шлуночків, але динаміка й виразність гіпертрофії лівого та правого шлуночків (відповідно ЛШ і ПШ) була різною. Так, маса ЛШ найбільш значно зростала протягом 1-2 місяців ЦД (на 18,0 й 10,17%; p>0,05), а до кінця 3-го місяця відзначалася стабілізація показника. На відміну від цього динаміка росту маси ПШ була слабко вираженою і згладженою (по 3-5% протягом кожного місяця). Відмінності від контролю для маси ЛШ через 3 міс ЦД склали 34% (p<0,01), для ПШ – 16,67% (p<0,05).

Підтвердженням розвитку гіпертрофії шлуночків серця можна вважати й динаміку товщини стінки камер серця у щурів 1-ї групи. Товщина стінки ЛШ (T_{LV}) у щурів 1-ї групи протягом 1-го місяця виросла на 12,5% (p<0,05). До кінця 2-го міс відмінності від контролю досягали 15% (p<0,05), а через 3 міс – 17,5% (p<0,05). Характерно, що об'єм камер при цьому мінявся незначно: у ЛШ – на 9,76% (p<0,05), у ПШ – на 10,87% (p<0,05). Тобто об'ємне навантаження не спричиняло істотного впливу на розміри шлуночків серця. Динаміка показника T_{LV}/V виключає розвиток дилатації шлуночків у щурів 1-ї групи протягом 3 міс алоксанового діабету (рис. 1). Для ЛШ характерним було зростання даного показника протягом 1-го місяця на 10,7% відносно

контролю ($p < 0,05$), стабілізація протягом 2-го місяця з наступним поверненням до значень у інтактних щурів. До кінця 3-го місяця після ін'єкції алоксану даний показник виявився лише на 7,06% вищим за контроль ($p < 0,05$). Для ПШ динаміка виявилася трохи іншою. Протягом 1-го місяця після моделювання ЦД T_{rv}/V мінявся недостоєрно (на 3,59% щодо показника у інтакт-

них щурів; $p > 0,05$). Найбільш значимим виявився 2-й місяць, коли приріст даного відношення досягав 7,19% щодо попереднього строку дослідження й 11,03% щодо контролю ($p > 0,05$). Протягом 3-го місяця відзначалося зниження T_{rv}/V , у результаті якого нівелювалася достовірна відмінність від контролю (5,75%; $p > 0,05$).

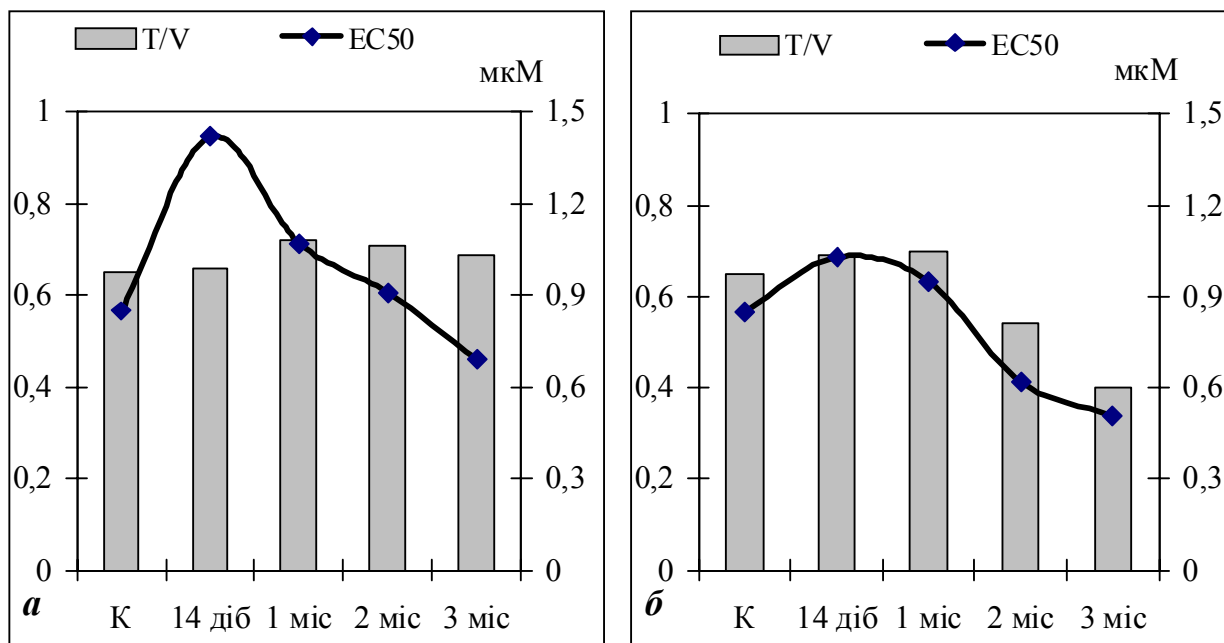


Рис. 1. Взаємозв'язок між сенситивністю AT_1 рецепторів (за показником EC_{50} до Анг II) та розвитком гіпертрофії/дилатації (T/V) лівого шлуночка серця в динаміці алоксанового діабету у щурів 1-ї (а) та 2-ї (б) групи.

Примітка: на вісі абсцис – терміни дослідження; на вісі ординат – ліворуч співвідношення T/V (умовний показник), праворуч – EC_{50} АнгII (у мкМ).

Гістологічне дослідження міокарда підтверджувало розвиток гіпертрофії серця у щурів 1-ї групи. Діаметр кардіоміоцитів до кінця 1 міс збільшився на 9,43% ($p < 0,05$). Протягом 2-го місяця приріст даного показника склав 7,76% ($p < 0,05$), а відмінності від контролю досягали 17,92% ($p < 0,05$). До кінця 3-го місяця діаметр кардіоміоцитів змінювався статистично незначимо, відмінності від контролю склали 16,98% ($p < 0,05$). Таким чином, розвиток алоксанового діабету у щурів 1-ї групи супроводжується гіпертрофією шлуночків: ЛШ – протягом 1-2 міс експерименту, ПШ – через 2 міс експерименту, що може розцінюватися як компенсаторно-приспосувальна реакція на зміну параметрів гомеостазу при ЦД (гіперглікемія, зміна об'єму циркулюючої крові, підвищення периферичного судинного опору та ін.).

Вивчення геометрії серця у щурів 2-ї групи виявило наявність виражених відмінностей, які проявлялися не тільки на органному, але й системному рівнях. У першу чергу це стосувалося динаміки маси тіла, що протягом 1 міс після ін'єкції алоксану збільшилася на 17,03% щодо конт-

ролю ($p < 0,05$). Протягом 2 місяця відзначалася втрата маси тіла на 22,6% ($p < 0,01$). У результаті цього даний показник виявився на 9,1% й 16,7% нижче таких у контролі й 1-й групі відповідно ($p < 0,05$). Зниження маси тіла ще на 10% протягом 3-го місяця експерименту привело до того, що відмінності від контролю й 1-ї групи досягали 18,2% й 22,1% відповідно ($p < 0,05$).

Абсолютна маса серця мала подібну динаміку, але відрізнялася по амплітуді. Так, протягом 1 місяця маса органа зросла на 37,3% ($p < 0,01$) і перевищила аналогічний показник у 1-й групі на 15%. За рахунок цього відносна маса серця (Mh/Mb) виявилася на 17,1% й 9,7% вищими за такі відповідно в контролі й 1-й групі ($p < 0,05$). Збільшення абсолютної маси серця було пов'язане з наростанням маси шлуночків, у відношенні якої була виявлена явна асинхронність. До кінця 1 місяця маса ЛШ збільшилася на 44% ($p < 0,01$) щодо контролю й на 22,0% перевищила аналогічний показник в 1-й групі ($p < 0,05$). Приріст маси ПШ за 1-й міс виявився у 2 рази менш значимим (відмінності від контролю й 1-ї групи склали відповідно 20,8% й 9,8%; $p < 0,05$). Превалювання

гіпертрофії лівого відділу серця підтверджувалося й при аналізі товщини стінки шлуночків. T_{LV} за 1-й міс виросла на 17,5% щодо контролю ($p < 0,05$), незначно перевищивши показник в 1-й групі (на 4,4%; $p > 0,05$). Приріст T_{RV} виявився менш значимим – 13,8% ($p < 0,05$) і мало відрізнявся від значення в 1-й групі. Обсяг камер при цьому змінювався мало – на 5-8% у порівнянні з контролем, відображаючи збільшення лінійних й об'ємних розмірів серця й серцевий викид.

Протягом другого місяця у щурів 2-ї групи відзначалося незначні зміни маси серця – на 4,3%, проте m_b , як і раніше, перевищувала таку у інтактних тварин. Характерно, що при цьому відносна маса серця продовжувала наростати – на 23,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з попереднім строком дослідження. Як наслідок, даний показник перевищив контрольне значення на 44,5% ($p < 0,01$), а величину в 1-й групі – на 25,7% ($p < 0,05$). Цікаво, що зміни маси ЛШ і ПШ носили реципрокний характер. Зниження маси ЛШ на 5,6% щодо попереднього строку дослідження ($p = 0,06$) супроводжувалося збільшенням маси ПШ на 10,3% ($p < 0,05$). При цьому маса ЛШ і ПШ були на 36,0% й 33,3% вищими за такі у інтактних щурів, відображаючи розвиток подібної гіпертрофії обох шлуночків серця.

Гіпертрофія супроводжувалася збільшенням обсягу камер серця на 18,5% для ЛШ і на 8,0% для ПШ у порівнянні з попереднім строком дослідження ($p < 0,05$). У результаті цього дані показники перевищили контроль на 30,1% ($p < 0,01$) і 17,4% ($p < 0,05$), а показники в 1-й групі – на 15,4% й 7,0% ($p < 0,05$) відповідно для ЛШ і ПШ. Дилатація шлуночків супроводжувалася зменшенням товщини стінки ЛШ на 7,5% у порівнянні з попереднім строком дослідження ($p < 0,05$) при збільшенні товщини ПШ на 16,7% ($p < 0,05$). Абсолютний показник товщини ЛШ і ПШ у даний строк дослідження у щурів 2-ї групи мало відрізнявся від контролю, але виявився на 18,5% й 14,3% нижче таких у 1-й групі ($p < 0,05$).

Через 3 міс відзначалося зниження як абсолютної, так і відносної маси серця на 31,8% й 24,2% відповідно ($p < 0,01$). У результаті цього маса органа стала на 10,4% нижчою за контроль ($p < 0,05$) і на 30,2% за показник в 1-й групі ($p < 0,01$). Відносна маса серця мала інші характеристики. Відношення M_h/M_b у щурів 2-ї групи виявилось на 9,5% вищим за контроль, але на 10,5% нижчим, ніж у тварин 1-ї групи ($p < 0,05$). Ремоделювання серця було пов'язане зі зниженням маси ЛШ і ПШ на 33,8% ($p < 0,01$) і 18,8% ($p < 0,05$) відповідно. Причому основну роль у зміні структури серця грав ЛШ, маса якого виявилася нижче контролю й 1-ї групи відповідно на 10,0% ($p < 0,05$) і 32,8% ($p < 0,01$). Прогресування дилатації проявлялося наростанням об'єму ЛШ на 38,2% ($p < 0,01$) і зниженням товщини його стінки на 15,0% ($p < 0,05$) відносно контролю.

Маса ПШ також знижувалася в даний строк дослідження на 18,8% ($p < 0,05$), однак на 8,3% перевищувала показник контролю ($p < 0,05$), що свідчить про збереження гіпертрофії. Зіставлення маси ПШ серця з таким в 1-й групі виявило розходження на 7,1% ($p < 0,05$), що може свідчити про початок декомпенсації гіпертрофічних змін у міокарді щурів 2-ї групи.

Даний процес супроводжувався збільшенням об'єму камери ПШ на 11,1% порівняно з попереднім строком дослідження ($p < 0,05$), що на 30,4% перевищувало показник контролю ($p < 0,01$). При цьому товщина стінки ПШ, хоча й знижувалася на 13,9% у порівнянні з попереднім місяцем ($p < 0,05$), мало відрізнялася від контрольних показників. У трактуванні цих різноспрямованих змін найбільш показовою виявилася динаміка коефіцієнту T/V . У ЛШ відношення T/V зростало протягом 1-го місяця, перевищуючи контроль на 8-10% ($p < 0,05$). Але надалі цей показник різко знижувався, у результаті чого дефіцит відносно контролю склав 16,4% через 2 міс ($p < 0,05$) і 38,5% через 3 міс ($p < 0,01$), відображаючи превалювання в ці строки дилатації. У ПШ відношення T/V протягом 1-го й 2-го місяців перевищувало контроль на 5-8%, однак через 3 міс відзначалося зниження показника із дефіцитом відносно контролю на 18,9% ($p < 0,05$), що може свідчити про декомпенсацію й правого відділу серця. Підтвердження даного припущення може бути гістологічне вивчення міокарда. Через 1 міс після моделювання алоксанового діабету виявлено виражену гіпертрофію волокон міокарда, діаметр яких був на 19,8% вищим за контроль ($p < 0,05$). Через 2 міс відзначали розвиток запальної інфільтрації міокарда й дистрофічні зміни в кардіоміоцитах, що супроводжуються зниженням діаметра волокон серцевого м'яза на 9,4% ($p < 0,05$), хоча їхня товщина мало відрізнялася від норми. Через 3 міс алоксанового діабету діаметр волокон зменшувався ще на 28,7% і виявився на 22,6% нижчим за такий у інтактних щурів ($p < 0,01$).

Програма ремоделювання міокарда за умов ЦД є багатокомпонентною. Ключовим індуктором зміни структури міокарда вважаються підвищення механічного навантаження на шлуночки серця (Swynghedauw B., 2006). Параметри перед- і постнавантаження на серце визначають стан месенджерно-трансдукторних внутрішньоклітинних систем, що активують серію транскрипційних факторів. Останні контролюють параметри клітинного циклу, розвиток гіпертрофії, метаболічні процеси й апоптоз кардіоміоцитів. Одним із регуляторів є Анг II, що модулює перераховані вище морфогенетичні процеси в міокарді. Причому останні, судячи з даних літератури, можуть варіювати від гіпертрофії до дистрофії різного ступеня виразності й апоптозу. За існуючими даними (Reuter H., Adam C., 2006) через 8

тижнів у діабетичних щурів розвиваються дифузні зміни в серці, що включають вакуолізацію кардіоміоцитів, зниження посмугованості й гіпертрофії волокон. Виразність описаних процесів може бути різною. Причини цього варто шукати в експресії рецепторів до АнгІІ. Встановлено, що в міокарді правого передсердя людини за умов ЦД 2 типу експресія білка АТ₁ рецептора до АнгІІ зростала в 1,7 рази, а мРНК – в 1,86 рази порівняно з контролем (Maharsy W.M., Kadi L.N. et al., 2007). За результатами експериментального дослідження (Zhou B.Q. et al., 2006) за умов ЦД має місце підвищення експресії АТ₂ рецепторів протягом перших двох місяців, і тільки через 12 тижнів підсилюється експресія АТ₁ рецепторів. Також описаний феномен (Pieske B., Wachter R., 2008) зниження зв'язування АнгІІ із обома підтипами рецепторів на ендотелії за умов ЦД, хоча Н. Reuter та С. Adam (2006) продемонстрували підвищення щільності АТ₁ рецепторів на кардіоміоцитах під час розвитку гіпертензії. Для уточнення механізмів і проявів цього взаємозв'язку ми ранжували тварин на дві групи згідно з динамікою сенситивності АТ₁ рецепторів. Це дозволило з одного боку продемонструвати роль індивідуальних особливостей активності РАС й експресії АТ₁ рецепторів у детермінації структурно-функціонального стану серця при ЦД, а з іншого – надало можливість виявити патоморфологічні прояви гіперекспресії АТ₁ рецепторів. Так, у щурів 2-ї групи зміни в програмі ремоделювання серця полягали в ранньому розвитку вираженої гіпертрофії, яка змінювалася на дилатацію камер

шлуночків з потоншенням їхньої стінки. Крім описаного в літературі посилення апоптозу кардіоміоцитів (КМЦ), серед патогенетичних механізмів даних змін слід зазначити ранні дистрофічні зміни КМЦ, зменшення діаметра м'язових волокон на фоні порушення мікроциркуляції, запальної інфільтрації та фіброзу міокарда. Останнє може бути обумовлено активуючим впливом АнгІІ через АТ₁ рецептори на проліферацію та секреторну активність фібробластів внаслідок активації експресії TGF β і фактора росту сполучної тканини (CTGF) (Spinetti G., Kraenkel N., 2008).

Підсумок

Таким чином, різна динаміка сенситивності АТ₁ рецепторів у експериментальних тварин визначає хронологічну програму ремоделювання діабетичного серця. У щурів 1-ї групи відзначається превалювання компенсаторно-приспосувальних змін у серці, які проявляються гіпертрофією ЛШ, а потім і ПШ. Рання гіперсенситивність АТ₁ рецепторів у тварин 2-ї групи супроводжується вираженою гіпертрофією ЛШ, декомпенсація якої вела до вираженої дилатації ЛШ через 2 міс і ПШ через 3 міс алоксанового діабету.

Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження можуть стосуватися встановлення молекулярно-біологічних основ означених процесів та вивчення можливості корекції виявлених змін діабетичного серця.

Літературні джерела

Динамика сенситивности АТ₁ рецепторов у крыс после односторонней обструкции мочеточника / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева, В. В. Волошин [та ін.] // Проблемы, достижения и перспективы развития мед.-биол. наук и практик. здравоохран. – 2006. – Т. 142, № 3. – С. 15-19.

Основы компьютерной биостатистики / Ю. Е. Лях, В. Г. Гур'янов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Д., 2006. – 211 с.

Cross-talk related to insulin and angiotensin II binding on myocardial remodelling in diabetic rat hearts / W. M. Maharsy, L. N. Kadi, N. G. Issa [et al.] // J. renin angiotensin aldosterone syst. – 2007. – Vol. 8. – P. 59-65.

Marwick T. H. Diabetic heart disease / T. H. Marwick // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 296-300.

Pieske B. Impact of diabetes and hypertension on the heart / B. Pieske, R. Wachter // Curr. opin. cardiol. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 340-349.

Reuter H. The increased angiotensin II (type 1) receptor density in myocardium of type 2 diabetic patients is prevented by blockade of the renin-angiotensin system / H. Reuter, C. Adam // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 3067-3074.

Spinetti G. Diabetes and vessel wall remodeling: from mechanistic insights to regenerative therapies / G. Spinetti, N. Kraenkel // Cardiovasc. res. – 2008. – Vol. 78. – P. 65-73.

Swynghedauw B. Phenotypic plasticity of adult myocardium: molecular mechanisms / B. Swynghedauw // J. exp. biol. – 2006. – Vol. 209. – № 12. – P. 2320-2327.

Zhou B. Q. The analysis of ultrastructure and gene expression of sarcoendoplasmic reticulum calcium handling proteins in alloxan-induced diabetic rat myocardium / B. Q. Zhou, S. J. Hu, G. B. Wang // Acta cardiol. – 2006. – Vol. 61. – P. 21-27.

Канана Н.Н. Геометрия сердца крыс при сахарном диабете – роль факторов индивидуальной реактивности.

Резюме. В работе на 76 белых крысах-самцах с аллоксановым диабетом исследовали зависимость программы ремоделирования сердца от чувствительности ангиотензин₁ рецепторов к ангиотензину II. Через 14 суток, 1, 2 и 3 месяца определяли чувствительность ангиотензин₁ рецепторов в тесте *in vitro* с индуцированной агрегацией тромбоцитов, массу тела, абсолютную и относительную массу сердца, объем и толщину стенки правого и левого желудочков. Продемонстрированы индивидуальные особенности экспрессии ангиотензин₁ рецепторов и их роль в детерминации структурно-функционального состояния диабетического сердца. Гиперчувствительность ангиотензин₁ рецепторов ассоциирована с ранним развитием выраженной гипертрофии миокарда, которая сменялась дилатацией желудочков с истончением их стенки.

Ключевые слова: ангиотензин₁ рецепторы, аллоксановый диабет, гипертрофия миокарда.