

О.П. Нещерет

## Інсулін і ендотелійзалежні механізми регуляції коронарного кровообігу

*Исследования изменений показателей кардиогемодинамики после внутривенного введения инсулина (1,0 МЕ/кг) проведены на наркотизированных собаках без вскрытия грудной полости. На протяжении первых 5 – 10-ти минут (1-я фаза реакции) наблюдали коронарноконстрикцию, усиление функции сердца и увеличение коронарной артерио-венозной разницы по  $O_2$ . В последующие 25 – 30 мин (2-я фаза) возникла продолжительная коронародилатация, ослабление сократительной функции сердца и уменьшение коронарной артерио-венозной разницы по  $O_2$ . Введение инсулина после предварительной блокады NO-синтазы (L-NAME, внутрикоронарная инфузия, 1,0 мг/мин), гуанилатциклазы (100 мкг оубаина внутрикоронарно),  $Na^+, K^+$ -АТФазы (methylene blue, внутрикоронарная инфузия, 5 мг/мин) вызывало коронарноконстрикцию. Блокада M-холинорецепторов атропином (0,5 мг/кг внутривенно) ослабляла либо полностью устраняла реакции кровообращения на введение инсулина. На фоне  $\beta$ -адреноблокады пропранололом (2,0 мг/кг внутривенно) инсулин вызывал коронарноконстрикцию, увеличение сократительной функции сердца и артериального давления. Развивается концепция о том, что выраженность и направленность изменений кардиогемодинамики под влиянием инсулина зависят от уровней исходной активности симпатической и парасимпатической систем, а также процессов синтеза и взаимодействия с этими системами эндотелиальных вазо- и кардиотропных субстанций.*

### ВСТУП

Інсулін відноситься до гормонів з широким спектром біологічних ефектів, таких, як обмін глюкози та ліпідів, гіперполяризація плазматичних мембран і баланс іонів  $K^+$  та  $Na^+$  в організмі тощо. Серед неklasичних ефектів інсуліну останнім часом найбільшу увагу дослідників медико-біологічного напрямку привертає здатність гормону індукувати ендотелійзалежне розширення судин і зміни інших показників функції серця, регіонарного та системного кровообігу [6, 8, 9, 11, 17, 18].

Відомо, що впливам інсуліну протидіють багато інших гормонів, включаючи гормон росту, кортикостероїди, глюкагон, катехоламіни, гормони щитовидної залози, статеві гормони тощо [12, 17]. Зва-

жаючи на те, що контрінсулінові гормони беруть безпосередню участь у регуляції функції кровообігу, постає питання про значення процесів взаємодії інсуліну з ними, в першу чергу з катехоламінами.

Нашими попередніми дослідженнями було показано, що за фізіологічних умов введення екзогенного інсуліну в системний кровообіг спричинює дозозалежні двофазні кардіогемодинамічні ефекти, серед яких найбільш виразними та сталими є розширення коронарних судин, послаблення скорочувальної функції міокарда та зменшення потреби серця в кисні та енергетичних субстратах [6]. Разом з цим було також встановлено, що інсулін справляє модулюючий вплив на адренергічні та холінергічні механізми регуляції кровопостачання та функції серця [1] і в зв'язку з

цим, за кардіогемодинамічними і електрокардіографічними критеріями проявляє захисну дію при катехоламінових пошкодженнях серця [5].

Що стосується конкретних механізмів змін коронарного кровообігу під впливом інсуліну за фізіологічних умов *in vivo*, то вони залишаються невивченими з погляду на значні труднощі методичного характеру, які зумовлені багатьма інтра- та екстракардіальними факторами впливу на коронарний кровообіг.

Сучасні уявлення про механізми дії інсуліну на серцево-судинну систему базуються головним чином на експериментальних даних, отриманих на ізольованих препаратах серця та судин і, останнім часом, на результатах клінічних обстежень людей з використанням екстракорпоральної регіонарної перфузії периферичних судин і корекції рівня глікемії [12, 15, 16, 20, 21].

Завдяки розробленій нами раніше [7] і потім неодноразово поліпшеній [4] методиці дослідження коронарного кровообігу, функції та метаболізму міокарда із застосуванням катетеризації, екстракорпоральної програмованої автоперфузії коронарних судин, катетеризації коронарного синуса, порожнин серця та магістральних судин у собак без розтину грудної порожнини та зі збереженням природного дихання стало можливим дослідження дії інсуліну на коронарний кровообіг *in vivo*.

Метою цього дослідження було вивчення динаміки та механізмів змін коронарного кровообігу під впливом інсуліну у зіставленні з виразністю та спрямованістю зрушень системного кровообігу, функції та метаболізму міокарда за умов цілісного організму.

## МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 35 безпородних собаках обох статей масою від 8 до 24 кг і віком від 1 до 8 років, які голодували

протягом 24 год до початку експерименту. Тваринам вводили підшкірно 0,1 – 0,15 мг/кг 1 %-го водного розчину морфіну гідрохлориду, через 30 хв внутрішньовенно – 30 – 100 мг/кг 7,5 %-го розчину  $\alpha$ -хлоралоци на поліетиленгліколі 400. У дослідах застосовували катетеризацію, екстракорпоральну програмовану автоперфузію та резистографію огинаючої гілки лівої коронарної артерії, катетеризацію коронарного синуса та відбір проб крові для біохімічних досліджень у тварин з інтактною грудною порожниною, катетеризацію порожнин серця та магістральних судин і реєстрацію регіонарної та системної гемодинаміки. Реєстрацію показників кардіогемодинаміки, дихання, насичення крові киснем проводили на поліграфі “Мінгограф-81”. Детальний опис методики наведено в спеціальній роботі [4]. Інсулін (Хумулін регуляр, фірми “Lilly”) вводили внутрішньовенно в дозі 1,0 МО/кг.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліди проведено на клінічно здорових тваринах. Стан адренергічних і холінергічних механізмів регуляції коронарного кровообігу та функції серця оцінювали на підставі аналізу тестових реакцій кровообігу на внутрішньокоронарне введення адреналіну, норадреналіну та ацетилхоліну [1]. Інсулін викликав виразні та закономірні зміни коронарного кровообігу та інших показників кардіогемодинаміки (рис. 1). Вміст глюкози на 30-й хвилині після введення інсуліну в крові коронарного синуса та в артеріальній крові знизився з  $3,8 \pm 0,7$  та  $4,5 \pm 1,2$  до  $2,3 \pm 0,4$  та  $2,8$  ммоль/л  $\pm 0,5$  ммоль/л відповідно.

Протягом перших 5 – 10-ти хвилин (1-ша фаза реакції) спостерігали підвищення опору коронарних судин, значення якого оцінювали за ступенем підвищення тиску перфузії коронарної артерії (+1,5

кПа  $\pm$  0,3 кПа;  $P < 0,001$ ). У цій фазі реакції, крім того, збільшувалася максимальна швидкість підвищення та зниження тиску в лівому шлуночку серця ( $+25,3$  кПа/с  $\pm$  5,4 кПа/с;  $P < 0,01$  та  $+24,8$  кПа/с  $\pm$  7,5 кПа/с;  $P < 0,05$  відповідно), знижувався артеріальний тиск ( $-0,6$  кПа  $\pm$  0,07 кПа;  $P < 0,001$ ) та тиск перфузії стегнової артерії ( $-2,5$  кПа  $\pm$  0,06 кПа;  $P < 0,01$ ). На тлі зростання скорочувальної функції серця підвищувалася потреба міокарда в енергетичних субстратах і кисні, про що свідчило збільшення коронарної артеріо-венозної різниці за киснем ( $+8,5$  %  $\pm$  2,4 %;  $P < 0,01$ ).

У наступні 25 – 30 хв після введення інсуліну розвивалися тривале (2-га фаза реакції) зниження тиску перфузії коронарних судин ( $-1,9$  кПа  $\pm$  0,03 кПа;  $P < 0,001$ ), зменшення швидкості підвищення та зниження тиску в лівому шлуночку серця ( $-40,6$  кПа/с  $\pm$  12,3 кПа/с;  $P < 0,001$  та  $-53,0$  кПа/с  $\pm$  16,3 кПа/с;  $P < 0,001$  відповідно), а також зменшення коронарної артеріо-венозної різниці за киснем ( $-10,8$  %  $\pm$  1,4 %;  $P < 0,001$ ).

Двофазна дія інсуліну на діяльність серця, коронарний і системний кровообіг мо-

же бути зумовлена динамікою співвідношення між рівнями продукованих ендотелієм вазоконстрикторних і вазодилаторних субстанцій, а також пов'язаними з гіпоглікемією зрушеннями активності симпатичної нервової системи та підвищенням вмісту катехоламінів у циркулюючій крові [3, 10, 17, 19, 20].

Найбільш вірогідно, що підвищення опору коронарних судин, посилення скоротливої функції та потреби міокарда в енергетичних субстратах і кисні у 1-й фазі реакції зумовлені швидкоплинною перевагою синтезу ендотеліну-1 порівняно з оксидом азоту [10, 19, 20]. Навпаки, розширення коронарних судин, послаблення скорочувальної функції та споживання міокардом енергетичних субстратів і кисню в 2-й фазі реакції може бути викликано посиленням процесів синтезу ендотелійзалежного вазодилатора оксиду азота, послабленням адренергічної реактивності та підвищенням активності парасимпатичної регуляції серця і коронарних судин [3].

Динаміка адренергічних і холінергічних механізмів регуляції кровопостачання

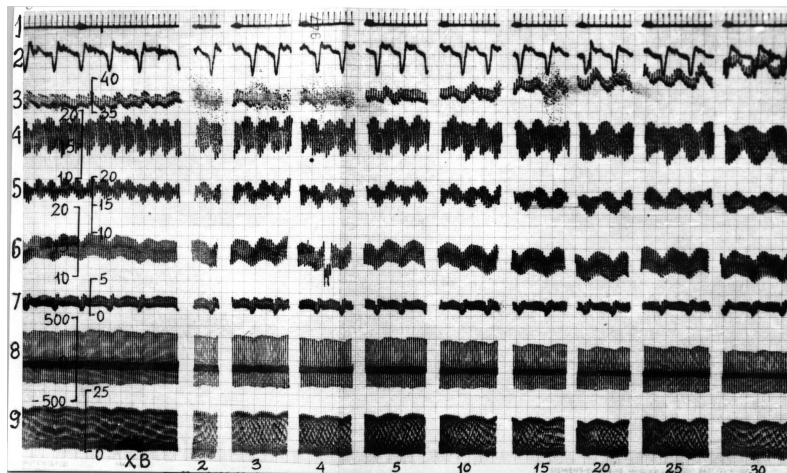


Рис. 1. Вплив інсуліну на показники кардіогемодинаміки: 1 – відмітка часу (1 с) та моменту введення інсуліну; 2 – дихальні коливання тиску повітря в трахеї; 3 – насичення киснем крові з коронарного синуса, %; 4 – тиск перфузії огинаючої гілки лівої коронарної артерії, кПа; 5 – тиск перфузії стегнової артерії, кПа; 6 – артеріальний тиск, кПа; 7 – тиск у правому шлуночку серця, кПа; 8 – швидкість підвищення та зниження тиску в лівому шлуночку серця, кПа/с; 9 – тиск у лівому шлуночку серця, кПа

та функції серця під впливом інсуліну вивчена нами раніше в дослідях з використанням тестових реакцій серця на катехоламіни [1].

Відомо, що розширення периферичних судин під впливом інсуліну реалізується декількома механізмами, серед яких найбільш вивченими є активація  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази та гіперполяризація мембран міоцитів, активація NO-синтази, вивільнення NO, активація гуанілатциклази, збільшення утворення cGMP, зменшення проникнення  $\text{Ca}^{2+}$  в міоцити судин і зниження адренергічного тонуусу судин [2, 3, 9, 13, 17, 19, 22, 24]. Однак роль цих механізмів у регуляції інсуліном тонуусу коронарних судин залишається неідентифікованою.

Важливі докази участі оксиду азоту в механізмі розширення коронарних судин отримано в серії дослідів з блокадою NO-синтази  $\text{N}^\omega$ -нітро-L-аргінін метиловим ефіром (L-NAME, 1,0 мг/хв, інфузія внутрішньокоронарно). На тлі блокади NO-синтази в серці спостерігали значне підвищення тиску перфузії коронарних судин ( $+2,5$  кПа  $\pm 0,04$  кПа;  $P < 0,001$ ), яке супроводжувалося незначним послабленням скорочувальної функції серця, пониженням

артеріального тиску, потреби серця в кисні та збільшенням насичення киснем крові з коронарного синуса (рис. 2).

Вторинним посередником трансдукції ефектів NO на судини є cGMP, а процеси синтезу та його секреції тісно пов'язані зі змінами активності внутрішньоклітинного ферменту гуанілатциклази. Тому для визначення ролі внутрішньоклітинного посередника cGMP у механізмі змін тонуусу коронарних судин і кардіогемодинаміки під впливом інсуліну проведено спеціальну серію дослідів з використанням блокатора гуанілатциклази 3,7 бис-диметил-амінфеназотоній хлориду (methylene blue, 5 мг/хв, інфузія внутрішньокоронарно). На тлі блокади гуанілатциклази вже на 5-й хвилині після введення інсуліну виникало підвищення тиску перфузії коронарної артерії, максимальне значення якого ( $+3,5$  кПа  $\pm 0,06$  кПа;  $P < 0,001$ ) реєстрували на 15 – 20-й хвилині спостереження, тоді як зміни скорочувальної функції та системного кровообігу не мали статистичного значення (рис. 3,а).

Таким чином, фармакологічна блокада гуанілатциклази перешкоджала утво-

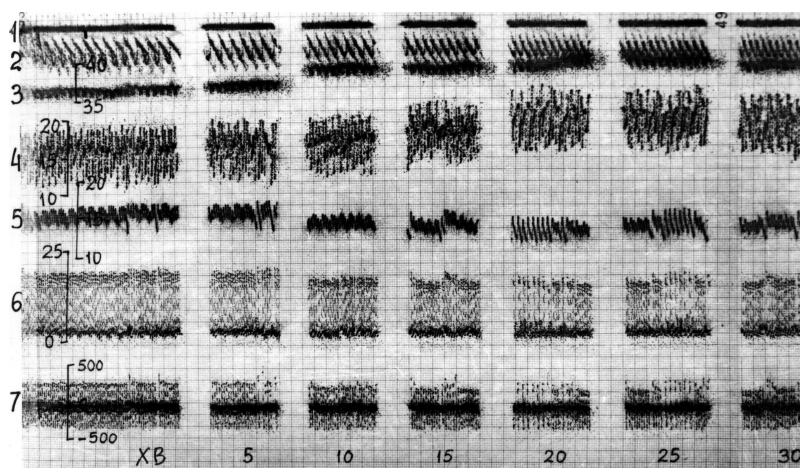


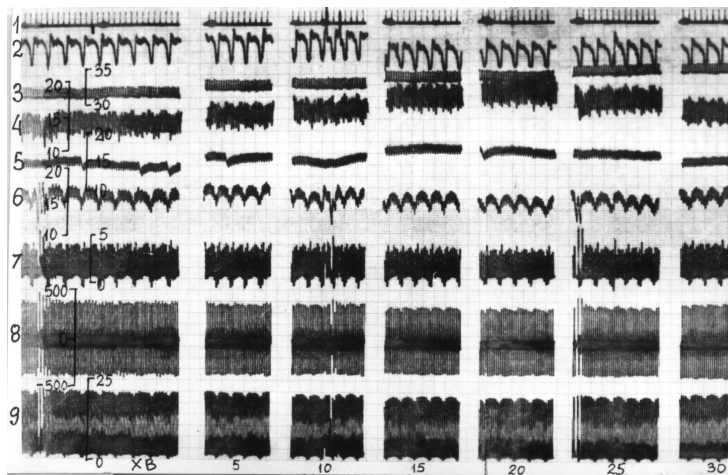
Рис. 2. Вплив інсуліну на кардіогемодинаміку на тлі блокади NO-синтази: 1 – відмітка часу (1 с) та моменту введення інсуліну; 2 – дихальні коливання тиску повітря в трахеї; 3 – насичення киснем крові з коронарного синуса, %; 4 – тиск перфузії огинаючої гілки лівої коронарної артерії, кПа; 5 – артеріальний тиск, кПа; 6 – тиск у лівому шлуночку серця, кПа; 7 – швидкість підвищення та зниження тиску в лівому шлуночку серця, кПа/с



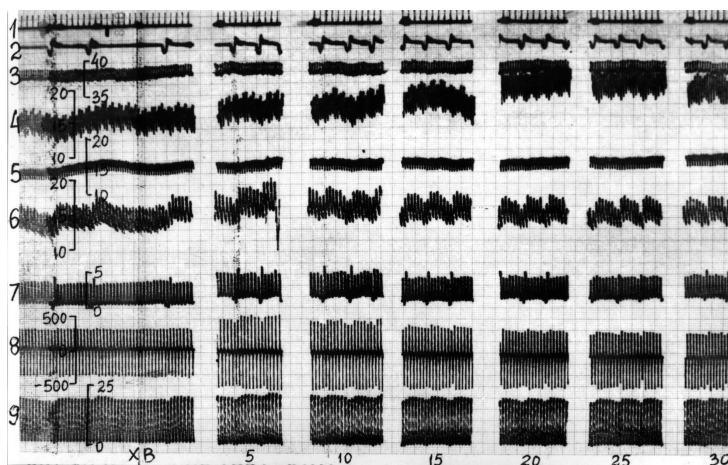
ренню внутрішньоклітинного вторинного посередника cGMP, за участю якого реалізуються ефекти ендотеліального вазодилатора та модулятора скорочувальної функції серця – оксиду азоту і, внаслідок цього, виключала дію інсуліну на кровообіг, зокрема розширення коронарних судин, послаблення скорочувальної функції серця та зниження артеріального тиску.

Основні кардіогемодинамічні компоненти дії інсуліну, а саме: послаблення скорочувальної функції та зменшення частоти скорочень серця, артеріального тис-

ку та споживання кисню міокардом, зумовлені пригніченням адренергічної реактивності серця та судин і підвищенням активності холінергічної системи [1, 3, 6]. З метою вивчення участі цих систем у механізмі змін коронарного кровообігу та їх взаємозв'язку з реакціями системного кровообігу після введення інсуліну проведено серії дослідів з блокадою М-холінергічних (0,5 мг/кг атропіну внутрішньовенно) та  $\beta$ -адренергічних (2,0 мг/кг пропранололу внутрішньовенно) рецепторів (див.рис. 3,б).



а



б

Рис. 3. Вплив інсуліну на показники кардіогемодинаміки на тлі блокади гуанілатциклази (а) та  $\beta$ -адренорецепторів (б): 1 – відмітка часу (1 с) та моменту введення інсуліну; 2 – дихальні коливання тиску повітря в трахеї; 3 – насичення киснем крові з коронарного синуса, %; 4 – тиск перфузії огинаючої гілки лівої коронарної артерії, кПа; 5 – тиск перфузії стегнової артерії, кПа; 6 – артеріальний тиск, кПа; 7 – тиск у правому шлуночку серця, кПа; 8 – швидкість підвищення та зниження тиску в лівому шлуночку серця, кПа/с; 9 – тиск у лівому шлуночку серця, кПа

На тлі блокади М-холінорецепторів інсулін не викликав суттєвих змін показників кардіогемодинаміки і лише в окремих дослідах спостерігали невелике підвищення тиску перфузії коронарних судин і послаблення скорочувальної функції серця.

Таким чином, відсутність впливу інсуліну на коронарний кровообіг та інші показники кардіогемодинаміки на тлі блокади М-холінорецепторів свідчать про те, що за фізіологічних умов серцево-судинні ефекти інсуліну реалізуються за участю парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Парасимпатичні вазомоторні ефекти проявляються через активацію холінергічних рецепторів медіатором ацетилхоліном з наступним включенням ендотелійзалежних механізмів, які взаємодіють з оксидом азоту, гіперполяризуючим фактором тощо.

Протягом останніх років отримано переконливі дані про те, що інсулін може активувати  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазу. В реалізації цього ефекту беруть участь деякі білкові посередники [2, 14]. Крім того, при обстеженні людей було показано, що застосування специфічного блокатора  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази строфантину або оубаїну попереджало викликане інсуліном розширення периферичних судин [23].

На підставі цих даних можна дійти висновку, що активація  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази, ймовірно, є одним з необхідних етапів у механізмі внутрішньоклітинної трансдукції іонних шляхів реалізації розслаблення коронарних судин на введення інсуліну.

З метою з'ясування можливої участі цього механізму в розвитку дилататорної реакції коронарних судин на введення інсуліну проведено серію дослідів з використанням блокади  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази введенням у коронарний кровотік оубаїну (100 мкг).

Ін'єкції інсуліну після попередньої блокади  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази на тлі незначного підвищення скорочувальної функції серця та артеріального тиску викликали виразне

підвищення тиску перфузії коронарної артерії ( $+1,5 \text{ кПа} \pm 0,4 \text{ кПа}$ ;  $P < 0,001$ ) та насичення киснем крові з коронарного синуса ( $+4,3 \% \pm 1,2 \%$ ;  $P < 0,05$ ) порівняно з їх вихідними рівнями.

Беручи до уваги характер зрушень показників кардіогемодинаміки в цих дослідах, можна зробити припущення, що в механізмі збільшення опору коронарних судин мають значення спричинені інсуліновою гіпоглікемією підвищення в крові вмісту катехоламінів [17] і активація  $\alpha$ -адренорецепторів, тоді як активація  $\beta$ -адренорецепторів, можливо, зумовлює приріст скорочувальної функції серця. Однак блокада  $\beta$ -адренорецепторів пропранололом, навпаки, збільшувала вираженість підвищення опору коронарних судин, скорочувальної функції серця та артеріального тиску. Зміни скорочувальної функції серця спостерігались одночасно з підвищенням опору коронарних судин та артеріального тиску (див.рис. 3,б).

У фізіологічному аспекті закономірності цих змін показників кардіогемодинаміки за умов послаблення  $\beta$ -адренергічною блокадою адренергічної активності серця і додаткового підсилення  $\beta$ -адренергічної блокади інсуліном у зв'язку з активацією холінергічної системи можуть розглядатися, як результат тісно пов'язаних процесів, а саме: збільшення секреції катехоламінів у відповідь на гіпоглікемію, активація  $\alpha$ -адренорецепторів, підвищення опору резистивних судин і постанвантаження на серце, реалізація закону Франка – Старлінга і вторинне посилення скорочувальної функції серця.

Слід також зважати на те, що за даними досліджень інших авторів, виконаних у попередні роки, головним чином, на ізольованих серцях і папілярних м'язах за умов обмеження постачання міокарда глюкозою та іншими енергетичними субстратами, інсулін може призводити до безпосередньої підсилювальної дії на серце [9].

Таким чином, немає сумнівів у тому, що спрямованість і виразність змін опору коронарних судин, а також інших показників кардіогемодинаміки при інсуліновій гіпоглікемії значною мірою залежать від вихідного функціонального стану вегетативної нервової регуляції кровообігу, а саме: рівнів активності симпатичної та парасимпатичної систем, процесів синтезу і взаємодії з цими системами ендотеліальних вазо- і кардіотропних субстанцій.

Закономірності взаємодії інсуліну з системними адренергічними, холінергічними та ендотеліязалежними механізмами регуляції кровообігу та функції серця, особливо з динамікою секреції катехоламінів і ендотеліязалежними факторами, потребують подальшого дослідження на рецепторному та пострецепторному рівнях.

**O.P. Neshcheret**

#### **INSULIN AND ENDOTHELIUM-DEPENDENT MECHANISMS OF REGULATION OF CORONARY CIRCULATION**

Changes in cardiohemodynamics after intravenous administration of insulin (1.0 IU/kg) were investigated on anaesthetized dogs with closed chest. During the first 5-10 min (phase I of the response), coronary vasoconstriction, an enhancement of the cardiac activity and an increase in a coronary arteriovenous oxygen difference were observed. During the next 25-30 min (phase II) a long-term coronary dilation, an attenuation of the cardiac contractility and a decrease in the coronary arteriovenous oxygen difference occurred. An injection of insulin after preliminary inhibiting NO-synthase (L-MANE, intracoronary infusion, 1.0 mg/min), guanilatcylase (100 µg ouabaine, intracoronary injection), Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-AT-Pase (methylene blue, intracoronary infusion, 5 mg/min) induced coronary vasoconstriction. Inhibiting muscarinic receptors with atropine (0.5 mg/kg i.v.) attenuated or absolutely abolished haemodynamic responses induced by insulin. Under β-adrenergic blockade by propranolol (2.0 mg/kg i.v.) administrations of insulin resulted in coronary constriction, an augmentation of cardiac contractility and an elevation of the arterial blood pressure. The conception has being developed, according to which the degree and trends of induced by insulin changes in cardio-haemodynamics depend on the initial levels the sympathetic and parasympathetic activities, as well as on the synthesis of endothelial vaso- and cardiotropic substances, and their interactions with these systems.

*V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.*

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Нещерет О.П., Шепеленко І.В., Хомазюк А.І. Модуляція інсуліном адренергічних та холінергічних механізмів регуляції кровопостачання та функції серця // Журн. АМН України. – 2002. – 8, № 4. – С. 770 – 780.
2. Фролькис В.В., Кобзарь А.А., Соколова О.В. Инверторный механизм гормональной регуляции Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – 122, № 7. – С. 9 – 11.
3. Хомазюк А.І. Роль інсуліна в регуляції кровообращення і патогенезі болезней сердечно-сосудистой системы // Укр.кардіол. журн. – 1999. – № 5. – С. 62 – 70.
4. Хомазюк А.І. Экстракорпоральная перфузия и резистогрaфия коронарных сосудов у животных без вскрытия грудной клетки // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1986. – № 2. – С. 74 – 77.
5. Хомазюк А.І., Нещерет О.П., Шепеленко І.В. Кардіогемодинамічні та електрокардіографічні критерії захисної дії інсуліну при катехоламінових пошкодженнях серця // Доп. НАН України. – 2000. – № 12. – С. 198 – 203.
6. Хомазюк А.І., Нещерет О.П., Шепеленко І.В. Вплив інсуліну на діяльність серця, вінцевої та системний кровообіг // Фізіол. журн. – 1994. – 40, № 3–4. – С. 3 – 9.
7. Хомазюк А.І., Нещерет А.П., Яворский Л.А. Катетер. А. с. 659154 СССР // Открытия. Изобретения. – 1979. – № 16. – С. 14.
8. Baron A.D. Vascular reactivity // Amer. J. Cardiol. – 1999. – 84, № 1A. – P. 25J – 37J.
9. Baron A.D. Hemodynamic action of insulin // Ibid. – 1994. – 267, № 2, Part 1. – P. E187 – E202.
10. Cardillo C., Nambi S.S., Kilcoyne C.M. et al. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm // Circulation. – 1999. – 100, № 8. – P. 820 – 825.
11. Cleland S.J., Petrie J.R., Ueda S., Elliott H.L., Connell J.M. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1998. – 25, № 3 – 4. – P. 175 – 184.
12. Ferranini E., Galvan A.Q., Gastaldelli A. et al. Insulin: new roles for ancient hormone // Eur. J. Clin. Invest. – 1999. – 29, № 10. – P. 842 – 852.
13. Hauck C.M., Dunbar J.C. Effects of general and selective beta-adrenergic antagonists on insulin-induced cardiac and selected vascular responses in rats // Acta Diabetol. – 1999. – 36, № 1 – 2. – P. 53 – 60.
14. Kawasaki H., Kuroda S., Mimaki Y. Vascular effects of insulin // Nippon Yakurigaku Zasshi. – 2000. – 115, № 5. – P. 287 – 294.
15. Khalil Z., Marley P.D., Livett B.G. Elevation in plasma catecholamines in response to insulin stress is under both neuronal and nonneuronal control // Endocrinology. – 1986. – 118, № 1. – P. 150 – 157.
16. Lembo G., Iaccarino G., Vecchione C. et al. Insulin modulation of an endothelial nitric oxide component present in the alpha<sub>2</sub>- and beta-adrenergic responses in human forearm // J. Clin. Invest. – 1997. – 100, № 8. – P. 2007 – 2014.
17. Liang C.-S., Doherty J.U., Faillace R. et al. Insulin infusion in conscious dogs. Effects on systemic and coronary

- hemodynamics, regional blood flow, and plasma catecholamines // *Ibid.* – 1982. – **69**, № 6. – P. 1321–1336.
18. McNulty P.H., Pfau S., Deckelbaum L.I. Effect of plasma insulin level on myocardial blood flow and its mechanism of action // *Amer. J. Cardiol.* – 2000. – **85**, № 2. – P. 161–165.
19. Poldorman K.H., Stehouwer C.D.A., van Kamp G.J., Goorun L.J.G. Effects of insulin on endothelium-derived vasoactive substances // *Diabetologia.* – 1996. – **39**, № 11. – P. 1284–1292.
20. Randin D., Vollenweider P., Tappy L. et al. Effects of adrenergic and cholinergic blockade on insulin-induced stimulation of calf blood flow in humans // *Amer. J. Physiol.* – 1994. – **266**, № 3. – P. R809–R816.
21. Scherrer U., Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: Implication for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity // *Circulation.* – 1997. – **96**, № 11. – P. 4104–4113.
22. Steinberg H.O., Brechtel G., Johnson A. et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release // *J. Clin. Invest.* – 1994. – **94**, № 9. – P. 1172–1179.
23. Tack C.J., Lutterman J.A., Vervoort G. et al. Activation of the sodium-potassium pump contributes to insulin-induced vasodilation in humans // *Hypertension.* – 1996. – **28**, № 3. – P. 426–432.
24. Yki-Yarvinen H., Utriainen T. Insulin-induced vasodilation. Physiology or pharmacology? // *Diabetologia.* – 1998. – **41**, № 4. – P. 369–379.

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

*Матеріал надійшов до  
редакції 24.06.2003*